

**Effectiveness of the use of sodium cotransporter-glucose 2 inhibitors in diabetic nephropathy**

**Efectividad del uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en la nefropatía diabética**

**Autores:**

Porras-Reyes, Karen Julecxi  
Universidad Católica de Cuenca  
Egresado  
Cuenca – Ecuador



[kjporras56@est.ucacue.edu.ec](mailto:kjporras56@est.ucacue.edu.ec)



<https://orcid.org/0009-0004-4130-143X>

Novillo-Cevallos, Juan Francisco  
Universidad Católica de Cuenca  
Docente  
Cuenca – Ecuador



[juan.novillo@ucacue.edu.ec](mailto:juan.novillo@ucacue.edu.ec)



<https://orcid.org/0000-0002-5903-3961>

Fechas de recepción: 29-AGO-2023 aceptación: 29-SEP-2023 publicación: 15-DIC-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>  
<http://mqrinvestigar.com/>

## Resumen

**Introducción:** La nefropatía diabética se considera una complicación microvascular con un riesgo 25 veces mayor para producir insuficiencia renal crónica. Dentro de las alternativas de tratamiento, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 ha demostrado decrecimiento en hemoglobina glicosilada (HbA1c) y efectos favorables sobre el riñón. Por consiguiente, los inhibidores han comenzado a mostrar beneficios adicionales sobre el pronóstico renal en pacientes con nefropatía diabética. Con el uso adecuado, se espera que el pronóstico de nefropatía diabética mejore en los próximos 20 años. **Objetivo General:** Describir la eficacia del uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en pacientes con nefropatía diabética. **Metología:** se llevó a cabo una revisión bibliográfica tipo narrativa utilizando buscadores tales como Pubmed, Scopus, Scielo, Science Direct, Uptodate, efectuando estudios publicados 2018 al 2022. Se aplicó el diagrama PRISMA con una muestra inicial de 50 artículos considerando 31 los cuales fueron utilizados en el presente trabajo. Resultados se eligió 10 artículos. Los resultados obtenidos detallan a los inhibidores del cotransportador sodio – glucosa 2 como una nueva familia considerados significativamente por parte de la comunidad científica debido a su capacidad para disminuir el riesgo cardio- renal y evitar complicaciones médicas. **Conclusión:** Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 brindan beneficios cardiovascular y renal quienes con mayor evidencia mediante un ensayo retrospectivo demuestra a canagliflozina rentaliza la enfermedad renal diabética haciendo factible utilizar en estos pacientes tomando en cuenta el criterio facultativo adoptando a la necesidad del paciente.

**Palabras clave:** inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2, nefropatía diabética, enfermedad renal diabética.

## Abstract

**Introduction:** Diabetic nephropathy is considered a microvascular complication with a 25-fold increased risk of chronic renal failure. Among the treatment alternatives, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors have shown a decrease in glycosylated hemoglobin (HbA1c) and favorable effects on the kidney. Therefore, inhibitors have begun to show additional benefits on renal prognosis in patients with diabetic nephropathy. With proper use, the prognosis of diabetic nephropathy is expected to improve over the next 20 years. **General Objective:** To describe the efficacy of the use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with diabetic nephropathy. **Methodology:** A narrative literature review was carried out using search engines such as Pubmed, Scopus, Scielo, Science Direct, Uptodate, and studies published from 2018 to 2022. The PRISMA diagram was applied with an initial sample of 50 articles considering 31 which were used in the present work. **Results:** 10 articles were selected. The results obtained detail the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors as a new family significantly considered by the scientific community due to their capacity to reduce cardio-renal risk and avoid medical complications. **Conclusions:** The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors offer cardiovascular and renal benefit, the most evidence from a retrospective trial show that canagliflozin rents diabetic kidney disease, making it feasible to use in these patients considering the optional criteria adopted according to the patient's need.

**Keywords:** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, diabetic nephropathy, diabetic renal disease.

## Introducción

La diabetes es un problema mundial de salud pública resultando que, 1 de cada 11 personas adultas sean diagnosticadas de esta patología (1). En nuestro país, el Instituto de Estadísticas y Censos (INEC) registra 4.693 fallecimientos causados por esta patología, ubicándolo en segundo lugar entre las primeras causas de mortalidad general (2), sumándose a los 4 millones de seres humanos que fallecen alrededor del mundo por la diabetes (4)

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las enfermedades metabólicas que afecta a diferentes órganos, como a los riñones (3). Ensayos aleatorizados han evidenciado el control intensivo de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2 puede reducir el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares, incluidas la retinopatía, la neuropatía y la enfermedad renal. Sin embargo, solo alrededor de la mitad de las personas con diabetes alcanzan las metas recomendadas de azúcar en la sangre (4).

La nefropatía diabética se considera una complicación microvascular con un riesgo 25 veces mayor para producir insuficiencia renal crónica en pacientes diabéticos en comparación con los pacientes no diabéticos a nivel mundial (5). Estos pacientes se consideran un grupo de especial riesgo, pues presentan una mayor morbimortalidad y requieren de un tratamiento personalizado (6).

Dentro de las alternativas de tratamiento, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 exponen un nuevo medio terapéutico de orales antidiabéticos ejerciendo beneficios renoprotectores. Revelando decrecimiento en hemoglobina glicosilada (HbA1c) y efectos favorables sobre el riñón (7).

Así, el cotransportador ligado a sodio-glucosa (SGLT) se expresa en el túbulo proximal y está representado por dos isoformas: SGLT1 y SGLT2. En particular, SGLT2 es un transportador de glucosa de baja afinidad y alto rendimiento, expresado en los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal. SGLT2 es un transportador de glucosa eficiente del sistema de reabsorción de glucosa dependiente de ATP. La inhibición de SGLT2 bloquea la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo proximal (8).

Por consiguiente, los inhibidores han comenzado a mostrar beneficios adicionales sobre el pronóstico renal en pacientes con nefropatía diabética. Con el uso adecuado, se espera que el pronóstico de nefropatía diabética mejore aún más en los próximos 20 años (9).

Esta revisión analizará los efectos de nefroprotección del empleo en inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en la nefropatía diabética, considerando las estrategias terapéuticas basadas en la farmacocinética y farmacodinamia.

## Objetivos

### Objetivo general

Describir la eficacia del uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en pacientes con nefropatía diabética.

### Objetivos específicos

- Describir las características clínicas para la enfermedad renal diabética.
- Conocer los mecanismos de protección renal *con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2*
- Identificar el tipo de inhibidor del cotransportador de sodio glucosa 2 para nefropatía diabética.

## Marco teórico

### Nefropatía diabética

La nefropatía diabética es una complicación microangiopática de la diabetes mellitus (DM), se ha definido como un síndrome clínico caracterizado por dolor intenso y sensibilidad, principalmente por daño al sistema nervioso somatosensorial (10), determinado por albuminuria persistente (>300 mg/día) con pérdida progresiva del filtrado glomerular estimado (FGe).

Un exceso de productos del metabolismo de la glucosa en el cuerpo es responsable de los efectos causados por el nivel alto de azúcar en la sangre, siendo su principal efecto, la disfunción endotelial que, finalmente, conduce a efectos sistémicos que alteran la función de órganos como el corazón y los nervios, que tienen capilares muy vascularizados (11).

Las principales consecuencias son la reducción de la producción de ATP, el deterioro del transporte axonal, los cambios en los lípidos, proteínas y ADN, la disfunción del sistema nervioso y el agotamiento de los intermediarios de la glucólisis (12). Independientemente del tejido afectado es un mecanismo general que contribuyen al daño celular por hiperglucemia.

Se conoce que diferentes caminos conducen a un mecanismo de toxicidad del azúcar, sin embargo, se sugiere un estudio independientemente de la ruta. (13,14). Entre los cambios que pueden causar este proceso tenemos neuropatía sensorial, neuropatía periférica y polineuropatía diabética(10) .

*KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2020* delimitan a enfermedad renal crónica a la aparición de trastornos estructurales irreversibles en los riñones durante al menos tres meses y las clasifican en diferentes categorías de evolución, gravedad y pronóstico, calculado a partir de la valoración de filtración glomerular estimada (TFGe) y el nivel de proteinuria actual. Por tanto, los grados de enfermedad renal crónica considerados son:

- *Insuficiencia renal crónica (ERC) leve (nivel G2) cuando la TFGe = 60-89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.*
- *ERC de leve a moderada (G3a) si TFGe = 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.*
- *ERC de moderada a grave (G3b) si TFGe = 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.*
- *ERC grave (G4) cuando la TFGe = 15-29 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.*
- *Fallo renal (G5) si TFGe < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> de superficie corporal.*
- (15)

Además de dar seguimiento a la función renal, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 deben realizarse una prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c), dentro de un periodo de tres a seis meses para monitorear los niveles de azúcar en la sangre. La Asociación Americana de Diabetes recomienda establecer objetivos de control glucémico individuales para evitar la hipoglucemia, siendo el objetivo general HbA1c <7 % (53 mmol/mol) (16).

## **Mecanismos de protección renal con el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2**

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) produce efectos hipoglucemiantes al inhibir la reabsorción renal de glucosa; por lo tanto, aumentan la excreción urinaria de azúcar y reducen la hiperglucemia (17). La nefropatía diabética por una etapa de ultrafiltración glomerular donde hay microalbuminuria, macroalbuminuria, y está

en la etapa final de la enfermedad renal crónica (18). Asimismo, se destacan mecanismos independientes a las concentraciones glucémicas tales como:

- Disminución de la resorción de sodio en el tubo distal contorneado (TCD). Incrementa el suministro a la densa mácula de sodio, provocando la activación de la retroalimentación glomerular, regulación y reducción aferente de la ultrafiltración. Según informes, son aplacados por el origen la inhibición de SGLT2 del riñón hasta 3,3 mmol/L (60mg/dL) al paciente sano y 3.9-5.0 mmol/l (70 a 90 mg/dl) a pacientes enfermos (19).
- Disminución de la proteinuria, resultó favorable para el mantenimiento función de filtración renal sostenida (19).

Los inhibidores de SGLT-2 son una clase de fármacos que han mostrado efectos beneficiosos. La administración del fármaco inhibe el SGLT-2 en la región proximal del túbulo proximal (S1) de la nefrona, donde normalmente se produce el 90% de la reabsorción de glucosa, lo que provoca diuresis osmótica, natriuresis y glucosuria. Los datos de un metaanálisis de 11.232 pacientes mostraron que la monoterapia con inhibidores de SGLT-2 y la terapia adyuvante redujeron la hemoglobina A1c en un 0,79 % y un 0,61 %, respectivamente, en comparación con el placebo. También se han observado en los valores de glucemia en ayunas y posprandiales. Además, los datos acumulados sugieren que los inhibidores de SGLT-2 tienen un efecto antihipertensivo leve (20).

Dado la terapia para hipertensión como la glucosa sanguínea alta previene y retardar nefropatía diabética, los inhibidores de SGLT-2 simultáneos son beneficiosos para ambas afecciones, abriendo un camino nuevo para el manejo de la nefropatía diabética (11)

## Metodología

### Tipo de estudio

Narrativa en revisión bibliográfica

### Diseño de estudio

Se ejerció un análisis de registros científicos remitido por publicaciones científicas acorde a enfermedad renal diabética, publicadas en los últimos 5 años.



## **Criterios**

### **Criterios de selección**

Se incluirá artículos relacionados al uso de inhibidores de cotransportador de sodio glucosa 2 enfocados en la efectividad y efecto de nefroprotección, que tengan un alto nivel de evidencia científica.

### **Criterios de inclusión**

Artículos publicados desde 2018-2022, de tipo: metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios transversales, estudios de casos, se emplearon palabras claves en MeSH y los DeCS

“Administración, tratamiento farmacológico, diabetes mellitus tipo 2, Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa 2, enfermedad renal diabética, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, farmacocinética; administration, drug therapy, type 2 diabetes mellitus, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, diabetic kidney disease, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, pharmacokinetics” y boléanos operadores “AND” - “OR”.

### **Criterios de exclusión**

Artículos que no se encontraran dentro del periodo de tiempo establecido, además los cuales no estén relacionados con el tema de investigación como abstracts, artículos incompletos, revisiones publicadas en revistas de bajo impacto, tesis, monografías de grado.

### **Estrategia de búsqueda**

Se ejecutó un estudio con buscadores médicos, utilizando criterios de exclusión e inclusión citados. Se estableció una búsqueda de artículos originales en diferentes idiomas, utilizando buscadores tales como Pubmed, Scopus, Scielo, Science Direct, Uptodate, efectuando estudios publicados 2018 al 2022.

### **Selección de estudio**

Para la realización de la presente revisión bibliográfica se determinó la evaluación selección de artículos relacionados con el tema. Se presenta el proceso mediante un diagrama de flujo empleado en el método PRISMA el cual incorpora artículos de alto grado científico.

Con la búsqueda exhaustiva en varios repositorios se determinaron 50 artículos referentes a la enfermedad renal diabética e inhibidores del cotransportador de sodio – glucosa. Además, se añadieron 2 fuentes por medios secundarios, se removieron 14 artículos duplicados.

Se determinó 38 referencias, excluyendo 7 por criterios no deseados sobre la enfermedad renal diabética. Por ellos se continuo con 31 fuentes bibliográficas para esta revisión, las cuales 10 fueron incluidas para su análisis mediante un diagrama de contenido ejecutada por variables: autor, título, país de estudio, población y/o metodología, resultados.

### **Financiamiento**

Autofinanciamiento de la autora para la revisión bibliográfica.

### **Conflictos de interés**

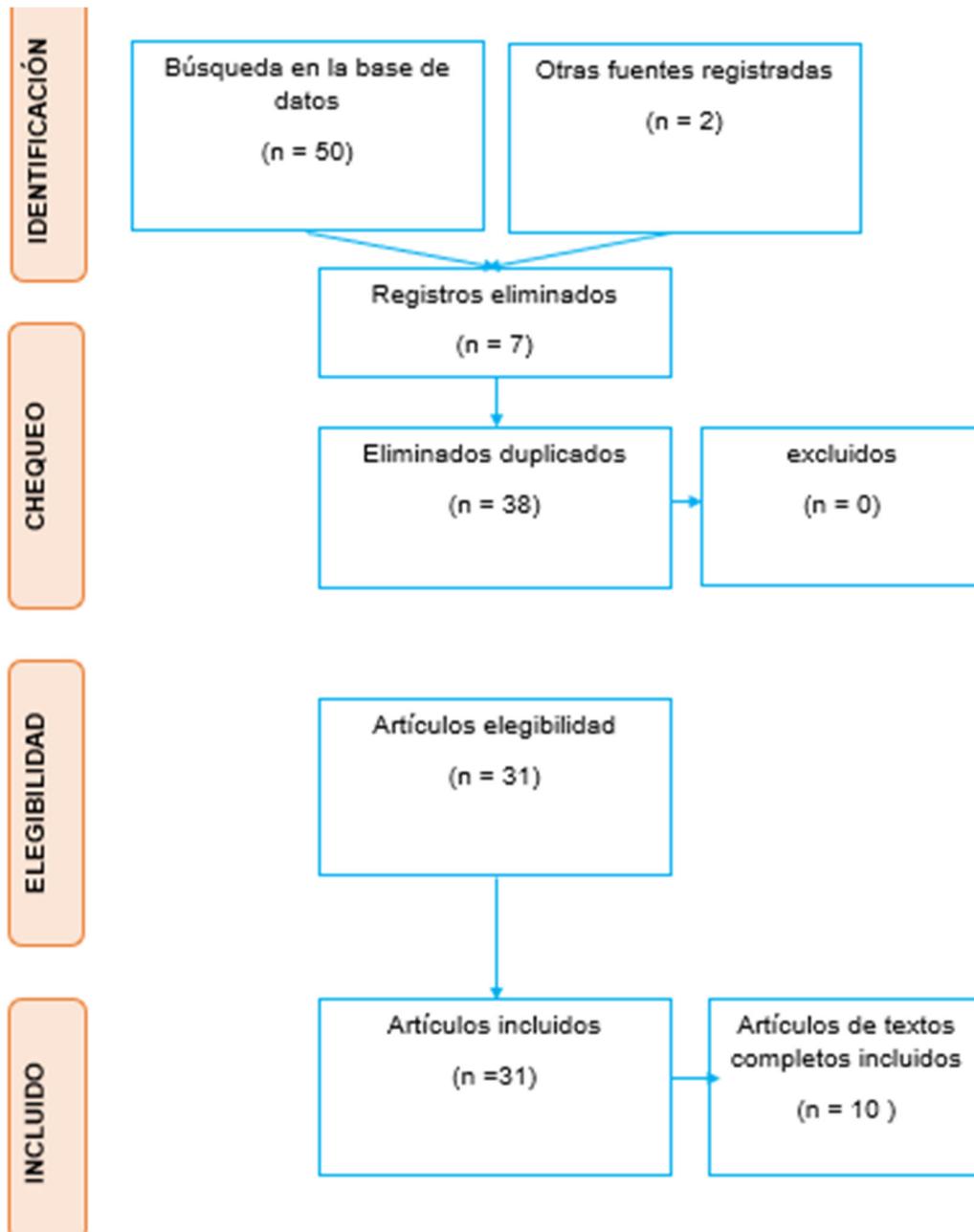
No se declara conflictos de interés por parte de la autora.

## **Resultados**

Con base a la búsqueda efectuada, se detalla en el diagrama PRISMA los artículos incluidos en la revisión bibliográfica. Los hallazgos destacados se puntualizan en la Tabla 1.

**Gráfico 1.**

*PRISMA*



Realizado por: Karen Julecxi Porras Reye

**TABLA 1.**

*Síntesis de literatura revisada.*

Autor	Año	Título del artículo	País/es de estudio	Población y/o metodología	Principales resultados
-------	-----	---------------------	--------------------	---------------------------	------------------------

Chen Ya et al (20)	2020	<i>Diabetic kidney disease: Challenges, advances, and Opportunities.</i>	China	Revisión clínica y bibliográfica	Referente a la epidemiología y la progresión de la enfermedad los autores exponen una revisión para actualizar la comprensión actual de la clínica manifestaciones, progresión de la enfermedad, cambios patológicos y manejo de pacientes con nefropatía diabética. Siendo esta la causa más común de la enfermedad renal terminal en el mundo, y se asocia con un aumento de la morbilidad - mortalidad en pacientes diabéticos
Fu Haiyan et al (21)	2019	<i>Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era.</i>	China	Revisión clínica y bibliográfica	Los autores determinan la comprensión de los cambios estructurales del riñón diabético y los mecanismos de patogénesis de la enfermedad renal diabética, así como nuevas tecnologías de investigación sobre métodos para abordar los desafíos clínicos.
DeFronzo R et al (22)	2018	<i>Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition.</i>	Texas	Comparación de las últimas recomendaciones globales y documentos claves los cuales han llevado avances significativos en esta área.	Se investiga las características de los inhibidores de SGLT2 los cuales mejora la secreción – sensibilidad a la insulina. Sin embargo una nueva investigación muestra que la resorción glucosa renal reduce la presión arterial. Siendo los efectos hemodinámicos quienes conducen mejores resultados cardiovasculares y renales.
Toyama T et al.(23)	2019	<i>Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis.</i>		Se incluyeron 5863 para análisis renales (edad media: 63,5 y 68,5) duración de estudio 7 días a una mediana 4,2 años. Se demostró evidencia significativa de heterogenicidad entre los inhibidores SGLT2 sobre la HbA1c (I2=65%, P <0,01) glucosa	Se investiga sobre los inhibidores SGLT2 los cuales se enfocan en canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

				en ayunas (I <sup>2</sup> =52%, P=0,05)	
Wheeler et al (24)	2021	<i>Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial.</i>	Alemania Argentina Brasil Canadá China Corea del Sur Dinamarca España Estados Unidos Filipinas Hungria India Japón México Perú Polonia Reino Unido Rusia Suecia Ucrania y Vietnam.	Se realizó el estudio en 21 países donde se asignó aleatoriamente 4304 participantes a dapagliflozina y 2152 a placebo con un seguimiento de 2 a 4 años incluyendo una edad media de 62 años, TFG media era de 43 ml/min por 1,73 m <sup>2</sup> , IC del 95%.	La dapagliflozina reduce los riesgos de eventos renales y cardiovasculares adversos importantes y defunción con enfermedad renal crónica diabética y no diabética.
Fioretto P et al (25)	2018	<i>Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study</i>	EE. UU Canadá Bulgaria República Checa Italia Polonia España Suecia	Se aleatorizó 321 pacientes en dos grupos: 160 con 10 mg de dapagliflozina y 161 con placebo IC del 95%.	Dapagliflozina mejoró significativamente durante 24 semanas asociado a reducciones significativas del peso corporal, respaldando un perfil positivo de beneficio/riesgo.
Perkovic V et al (26)	2019	<i>Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy</i>	Argentina Australia Brasil Bulgaria Canadá Chile China Colombia República Checa Francia Alemania Guatemala Hungria India Italia Japón Lituania Malasia	Se aleatorizó 4401 pacientes en dos grupos: 2202 en una dosis 100 mg cada 24 horas de canagliflozina y 2199 con placebo IC del 95%. Con un promedio de 2.6 años	Canagliflozina resultó una opción de tratamiento eficaz para la protección renal y cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad renal crónica, encontrando un riesgo menor para esta enfermedad. Además, tuvieron un menor riesgo de enfermedad renal terminal, hospitalización por insuficiencia cardíaca y la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

			México Nueva Zelanda Filipinas Polonia Romania Rusia Serbia Eslovaquia Sudáfrica Corea del Sur España Taiwan Ucrania Arabia Reino Unido Estados Unidos		
Takashima H et al (27)	2018	<i>Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial</i>	Japón	Se aleatorizó 40 pacientes en dos grupos: 20 en una dosis 100 mg/ día de canagliflozina y 20 con placebo IC del 95%. Con una media de seguimiento 52 semanas.	Canagliflozina se asoció con una progresión más lenta de la enfermedad renal y una reducción de la albuminuria y los marcadores tubulointersticiales en pacientes diabéticos.
Wada T et al (28)	2022	<i>Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and nephropathy in East and South-East Asian countries: Results from the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial.</i>	China, Japón, Malasia, Filipinas, Corea del Sur, Taiwan.	Se dispone 604 participantes en dos grupos: 301 en una dosis 100 mg/ día de canagliflozina y 303 con placebo IC del 95%. Con una media de seguimiento 2.5 años determinada una población de 60 a 63 años.	Los participantes en países de Asia oriental y sudoriental tienen alto riesgo de complicaciones renales es por ello se realizó un análisis con el inhibidor del cotransportador de sodio – glucosa 2, canagliflozina el cual redujo estos eventos.
Herrington et al (29)	2023	<i>Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease.</i>	EE. UU, Alemania, Japón, Malasia, Italia,	Se realizó el estudio en 8 aleatoriamente 6609 participantes	La terapia con empagliflozina condujo a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal que el placebo.

			Canadá, China, Reino Unido	3304 a empaglifazina y 3305 a placebo con un seguimiento de 2 años incluyendo una edad media de 63 años, IC del 95%.	
--	--	--	-------------------------------------	--	--

**Realizado por:** Karen Julecxi Porras Reyes.

**Tabla 2 Uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con afectación renal**

Medicación	Uso en afección renal	Impacto en la función renal
<b>Canagliflozina</b>	<i>FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 100 mg/día</i> <i>FGe ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 100 mg/día</i> <i>FGe &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: suspender</i>	Disminución ligera inicial del FGe
<b>Dapagliflozina</b>	<i>FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 5-10 mg/día</i> <i>FGe &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: suspender</i>	Disminución inicial ligera del FGe. Reducción de la albuminuria y del cociente albúmina/creatinina en orina.
<b>Empagliflozina</b>	<i>FGe ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 10-25 mg/día</i> <i>FGe &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: suspender</i>	Disminución inicial ligera del FGe. Retraso en la progresión del resultado final renal en el estudio EMPA-REG OUTCOME.

FGe: filtrado glomerular estimado

**Realizado por:** Karen Julecxi Porras Reyes

## Discusión

Se ha podido determinar las características de la nefropatía diabética descritas en el marco teórico, donde se expone que es la causa más común de la enfermedad renal terminal en el mundo, y se vincula con alta tasa de morbilidad – mortalidad.

Algunos pacientes con enfermedad renal diabética en ensayos epidemiológicos no siguen la misma clasificación, Sulaiman et al. (30) mencionan que a los pacientes diabéticos es inusual realizar biopsia de riñón en la enfermedad renal diabética temprana. De esta manera Fu Lo et al. (31), plantea que los hallazgos histológicos no necesariamente se correlacionan con la presentación clínica en pacientes diabéticos, demostrando que un buen manejo provee un progreso lento.

Respecto a los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 se establece la validez de conceptos relacionados con su clasificación y propiedades, Ralp et al. (22) comenta que la glucosa endógena es producida un 80% por el hígado y 20% por el riñón aproximadamente

como nueva terapia SGLT2 quienes representan el 90% de glucosa filtrada se reabsorbe dentro es decir 4 mm del túbulo proximal del glomérulo. En este sentido Fu et al. (21) expresa a los SGLT2 como transportador de glucosa de alta capacidad y baja afinidad distribuido en los túbulos renales proximales, considerando su utilidad la cual bloquearía la reabsorción de glucosa en los riñones diabéticos siendo renoprotector en pacientes con enfermedad renal diabética. De esta manera, los inhibidores de SGLT2 pueden aumentar la sensibilidad y restablecer la liberación de insulina de las células beta en la primera fase, las fibras del músculo liso y reducción gluconeogénesis al disminuir la captación de glucosa mediada por SGLT2.

Se plantean los efectos protectores sobre los órganos renales subyacen de la hemodinámica glomerular y reducción de la hiperfiltración, un proceso importante en la patogénesis en la nefropatía diabética. Toyama et al. (23) respalda los estudios comparativos con otros agentes antidiabéticos demostrando a los inhibidores de SGLT2 preservan la función renal independientemente del control glucémico, los cuales en el túbulo proximal aumentan el transporte distal de sodio, quienes estimulan la retroalimentación túbuloglomerular, promoviendo la vasoconstricción de las arteriolas aferentes y reduciendo así la presión intraglomerular. Adicional Buitrago et al (19). expone que la inhibición del cotransportador SGLT2 reduce el gasto de energía involucrado en la reabsorción de glucosa manteniendo una integridad celular, también existe un aumento en los niveles de eritropoyetina optimizando el aporte de oxígeno en los tejidos mejorando la perfusión renal, incluyendo la reducción del 10 al 15% en niveles de ácido úrico plasmático esta reducción se asocia a menor riesgos renales en pacientes diabéticos.

Es por eso, que la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han aprobado tres inhibidores orales de SGLT2 ( canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina) considerados una opción eficaz de tratamiento

Mediante el metaanálisis publicado 2021 por Wheeler et al. (24) demoninado DAPA-CDK comparó la dapagliflozina vs placebo la cual es superior, en la reducción del riesgo del 39 % con dapagliflozina ( IC de 95 %, HR 0.61; P<0.001), durante las primeras 2 semanas, hubo una reducción mayor en la TFGe en el grupo con dapagliflozina, el cambio anual en la media de TFGe fue más pequeño con dapagliflozina vs placebo demostrando que reduce la

presión intraglomerular. Además, el estudio demostró la reducción peso corporal y aumento del hematocrito, lo que sugiere una mejora de la glucosuria y la natriuresis. Otro ensayo de Fioretto et al. (25) estudió la dapaglifoniza designado Derive study la cual se asoció a reducciones significativas de peso corporal 3,17 kg y 1,92 kg medicamento contra placebo respectivamente con una diferencia de 1,43%;  $P < 0,001$  IC 95%; mejoró considerablemente la glucosa en ayunas 1,2 mmol/l y 0,3 mmol/l; la diferencia de 0,9 mmol/l  $P = 0,001$  IC 95%; redujo la presión arterial sistólica 4,8 mm Hg y -1,7 mmHg; 3,1 mm Hg  $p < 0,05$  IC 95% durante 24 semanas.

A su vez Perkovic et al. (26) en su ensayo aleatorizado con un seguimiento de 2,6 años indicó el riesgo relativo de enfermedad renal fue menor en un 32 % (cociente de riesgo, 0,68; IC del 95 %, 0,54 a 0,86;  $P = 0,002$ ). En promedio, los niveles fueron más bajos en el grupo de canagliflozina para la presión arterial sistólica (3,30 mm Hg; IC del 95 %: 2,73 a 3,87), la presión arterial diastólica (0,95 mm Hg; IC del 95 %: 0,61 a 1,28) y el peso corporal. (en 0,80 kg; IC del 95 %, 0,69 a 0,92). La media en la relación albúmina-creatinina en orina fue inferior en un 31% (IC del 95%, 26 a 35) en promedio durante el seguimiento en el grupo de canagliflozina. Durante las primeras 3 semanas, hubo una mayor reducción en la TFG estimada en el grupo de canagliflozina versus efecto nocevo placebo ( $3,72 \pm 0,25$  vs.  $0,55 \pm 0,25$  ml por minuto por  $1,73 \text{ m}^2$ ), para una diferencia entre grupos de 3,17 ml por minuto por  $1,73 \text{ m}^2$  (IC del 95%: 3,87 a 2,47). A partir de entonces, la disminución de la TFG presente fue más lenta en el grupo de canagliflozina contra placebo ( $1,85 \pm 0,13$  frente a  $4,59 \pm 0,14$  ml por minuto por  $1,73 \text{ m}^2$  por año), para una diferencia de 2,74 ml por minuto por año. En cambio, Takashima et al. (27) en su estudio retrospectivo se evidencia la disminución del cociente albumina – creatinina renal de 139 mg/gCr al inicio del estudio hasta 38 mg/gCr en la semana 52 en el grupo canagliflozina ( $p < 0,0001$ ) pero se mantuvo sin cambios en el grupo control, con valores de 159 mg/gCr y 194 mg/gCr al inicio y en la semana 52, respectivamente. Las disminuciones en la TFG desde el inicio se observaron considerablemente en canagliflozina comparado con grupo control en la semana 4. Los cambios medios en la TFG al final del estudio fueron de 0,7 y 3,4 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$  en los grupos de canagliflozina y control, respectivamente ( $p = 0,024$ ). Añadió el porcentaje de hemoglobina glicosilada (HbA1c %) el cual disminuyó significativamente de  $7,5 \pm 0,9$  al inicio a  $7,1 \pm 0,9$  en la semana 52 en el grupo de canagliflozina ( $p < 0,05$ ).

Wada et al. (28) detalló el uso de canagliflozina redujo ligeramente el peso corporal (0,89 kg; IC 95 %), la presión arterial sistólica (4,08 mmHg; IC 95 %) y la presión arterial diastólica (4,08 mmHg; IC 95 %) 0,69 mmHg; IC 95 %). La media geométrica del cambio del cociente albumina – creatinina renal desde el inicio disminuyó en un 39% y 29%; IC 95% respectivamente. La TFGe fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo desde el inicio hasta la semana 3 en 3,29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en 0,51 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> correlativamente, diferencia restada con placebo 2,78 ml/min/1,73m<sup>2</sup>; IC del 95%. Otro estudio donde se dispone datos de un inhibidor de cotransportador sodio glucosa 2 Herrington et al. (29) designado EMPA-KIDNEY investigó la diferencia entre los grupos en la pendiente de la TFGe desde la aleatorización hasta la visita de seguimiento final fue de 0,75 ml por minuto por 1,73 m<sup>2</sup> (IC 95 %) por año, a favor de la empagliflozina. La diferencia entre el grupo de empagliflozina y el grupo de placebo en el peso corporal medio fue de  $-0,9 \pm 0,1$  kg; en presión arterial sistólica,  $-2,6 \pm 0,3$  mm Hg; en presión arterial diastólica,  $-0,5 \pm 0,2$  mm Hg; y en el nivel de hemoglobina glicosilada, 0,39 mmol por mol (IC 95 %). En relación albúmina-creatinina en orina fue un 19% menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo, en el peso corporal medio fue de  $0,9 \pm 0,1$  kg; presión arterial sistólica,  $2,6 \pm 0,3$  mm Hg; en presión arterial diastólica,  $0,5 \pm 0,2$  mm Hg; y en el nivel de hemoglobina glicosilada, 0,39 mmol por mol (IC del 95%).

Dentro de los efectos secundarios, se encuentra que el uso de inhibidores del cotransportador sodio glucosa 2 se asocia al riesgo de infecciones genitales la mayoría de los casos son candidiasis vulvar y vaginal en mujeres, aunque la incidencia de balanitis en hombres también está aumentando. También se observó un ligero aumento en las infecciones del tracto urinario, aunque el efecto fue menor que en el caso de las infecciones por hongos (25- 29)

Finalmente, se ha mencionado el beneficio de este grupo de fármaco con la creciente evidencia sugiere un efecto protector de los inhibidores de SGLT2 del riñón en la nefropatía diabética (ND) En particular, la evaluación clínica de canagliflozina y complicaciones renales en pacientes diabéticos con enfermedad renal establecida reveló un efecto protector significativo de canagliflozina, un inhibidor de SGLT2, sobre la enfermedad.

## Conclusiones

A partir del análisis detallado sobre el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 en pacientes con nefropatía diabética, y en contraste con los resultados obtenidos durante la presente revisión, se puede concluir:

La nefropatía diabética actualmente conocida como enfermedad renal diabética se encuentra en auge como una de las complicaciones de diabetes mellitus.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 son la nueva propuesta los cuales transportan glucosa aprovechando el gradiente de energía de la reabsorción de sodio en el filtrado tubular. Entre los que se encuentran estudios enfocados a esta enfermedad son canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina estos han demostrado disminuir peso corporal, glucosa plasmática en ayunas, presión arterial sistólica, ácido úrico sérico en ayunas sin embargo deben ser considerados sus efectos adversos.

El inhibidor con mejor evidencia científica para el tratamiento de nefropatía diabética ha sido canagliflozina, se debe tomar en cuenta que su aplicación dependerá del criterio facultativo adoptando la necesidad del paciente.

## Referencias bibliográficas

1. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2021;99(1):256-66.
2. INEC [Internet]. [citado 29 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/estadisticas/>
3. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Miyake K, Nangaku M, Ohashi Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2021;99(1):256-66.
4. Forst T, Mathieu C, Giorgino F, Wheeler DC, Papanas N, Schmieder RE, et al. new strategies to improve clinical outcomes for diabetic kidney disease. *BMC Medicine.*2022;20(1):337.
5. Ovalle O, Jiménez I, Rascón R, Gómez R, Valdez A, Gamiochipi M, et al. Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en

medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. Gaceta médica de México. 2019;155(1):30-8.

6. Medek G. Hipoglucemias en pacientes con enfermedad renal crónica. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes. 2018;51(3):100-2.
7. Yau K, Dharia A, Alrowiyti I, Cherney D. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney International Reports*. 2022;7(7):1463-76.
8. Scheen A. Efficacy and safety profile of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(3):243-56.
9. Kume S, Maegawa H. A new era of diabetic kidney disease treatment with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Diabetes Investig*. 2022;13(5):765-7.
10. Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;95(24) 635.
11. American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. 2018;41(Suppl 1):S105- 18.
12. Butterfield D, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(3):148-60.
13. Prabodha L, Sirisena N, Dissanayake V. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *International Journal of Endocrinology*. 2018;2018: e8641942.
14. Pop R, Boulton A, Feldman E, Bril V, Freeman R, Malik R, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54
15. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease - PubMed [Internet]. [citado 19 de enero de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998798/>

16. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. enero de 2020;43(Suppl 1):S66-76.
17. April C, Read 2021 3 Min. Signs and Symptoms of Kidney Problems With Type 2 Diabetes [Internet]. 2023.
18. Correa R, Rosas J, Méndez A, Sebastián M, Díaz O, Mehta R, et al. Documento de consenso sobre el uso de iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes. *Gaceta médica de México*. 2022;158(SPE2):M1-12..
19. Buitrago A, Sánchez C. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020; 27:22-5.
20. Chen Y, Lee K, Ni Z, He JC. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Advances, and Opportunities. *Kidney Dis*. 2020;6(4):215-25.
21. Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian XJ, Zhou D. Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era. *Molecular Metabolism*. 2019;(30):250-63.
22. DeFronzo R, Norton L, Abdul M. Renal, metabolic, and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26. doi:10.1038/nrneph.2016.170
23. Toyama T, Neuen B, Jun M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(5):1237-1250. doi:10.1111/dom.13648
24. Wheeler D, Stefánsson B, Jongs N, Chertow G, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. enero de 2021;9(1):22-31.
25. Fioretto P, Del Prato S, Buse J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study [published correction appears in *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2532-2540. doi:10.1111/dom.13413

26. Perkovic V, Jardine M, Neal B, et al. Canagliflozina y resultados renales en diabetes tipo 2 y nefropatía. *N Inglés J Med* . 2019; 380 (24 ): 2295–2306.
27. Takashima H, Yoshida Y, Nagura C, et al. Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: A randomized open-label prospective trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(5):469-472. doi:10.1177/1479164118782872
28. Wada T, Mori K, Kawaguchi Y, et al. Renal, cardiovascular and safety outcomes of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and nephropathy in East and South-East Asian countries: Results from the Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation Trial. *J Diabetes Investig*. 2022;13(1):54-64. doi:10.1111/jdi.13624
29. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green J, Hauske S, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-27.
30. Sulaiman M. Diabetic nephropathy: recent advances in pathophysiology and challenges in dietary management. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1):7.
31. Lo K, 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*. 2020;10(1):1-10.

**Conflicto de intereses:**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

**Financiamiento:**

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

**Agradecimiento:**

N/A

**Nota:**

El artículo no es producto de una publicación anterior.