

## INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER TYPE 2 INHIBITORS IN THE PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

**Autores:** <sup>1</sup>Evelyn Estefanía Garcés Freire, <sup>2</sup>Paola Alejandra Silva Gutiérrez.

<sup>1</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2447-8390>

<sup>2</sup>ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4368-3721>

<sup>1</sup>E-mail de contacto: [egarcés1280@uta.edu.ec](mailto:egarcés1280@uta.edu.ec)

<sup>2</sup>E-mail de contacto: [pa.silva@uta.edu.ec](mailto:pa.silva@uta.edu.ec)

Afiliación: <sup>1\*2\*</sup>Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

Artículo recibido: 18 de Diciembre del 2025

Artículo revisado: 21 de Diciembre del 2025

Artículo aprobado: 25 de Diciembre del 2025

<sup>1</sup>Estudiante de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato (Ecuador).

<sup>2</sup>Médico, egresada de la Universidad Central del Ecuador (Ecuador), con 11 años de experiencia laboral. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, egresada de la Universidad Técnica de Ambato (Ecuador). Master en Gerencia en Servicios de la Salud, egresada de la Universidad Católica Santiago de Guayaquil (Ecuador).

### Resumen

El objetivo de investigación fue evaluar el impacto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC), analizando sus mecanismos fisiopatológicos, perfil de eficacia, seguridad e implicaciones clínicas. Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicas de alto impacto, incluyendo PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, SpringerLink, Elsevier y The New England Journal of Medicine. Se utilizaron descriptores MeSH y términos libres combinados con operadores booleanos, restringiendo la búsqueda a publicaciones entre 2020 y 2025. Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, guías clínicas, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales. La evidencia proveniente de ensayos clínicos multicéntricos como DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY demostró que los iSGLT2 reducen significativamente el riesgo de progresión de la ERC, duplicación de creatinina sérica y mortalidad renal, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Los mecanismos nefroprotectores incluyen la restauración del feedback tubuloglomerular, reducción de la presión intraglomerular, disminución de la albuminuria y efectos antiinflamatorios y antifibróticos. Se concluye que los iSGLT2

constituyen una herramienta terapéutica innovadora y eficaz para el manejo de la ERC, con beneficios independientes del control glucémico. Las guías KDIGO 2024 los recomiendan como agentes de primera línea en pacientes con ERC y albuminuria persistente, representando un cambio de paradigma en el tratamiento de esta patología.

**Palabras clave:** Insuficiencia renal crónica, Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, Proteinuria, Albuminuria, Tasa de filtración glomerular.

### Abstract

The objective of this research was to evaluate the impact of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on the progression of chronic kidney disease (CKD), analyzing their pathophysiological mechanisms, efficacy profile, safety, and clinical implications. A literature review was conducted in high-impact scientific databases, including PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, SpringerLink, Elsevier, and The New England Journal of Medicine. MeSH terms and free-text keywords combined with Boolean operators were used, restricting the search to publications between 2020 and 2025. Original articles, systematic reviews, clinical guidelines, randomized controlled trials, and observational studies were included. Evidence from multicenter clinical trials such as DAPA-

CKD and EMPA-KIDNEY demonstrated that SGLT2 inhibitors significantly reduce the risk of CKD progression, doubling of serum creatinine, and renal mortality in both diabetic and non-diabetic patients. Nephroprotective mechanisms include restoration of tubuloglomerular feedback, reduction of intraglomerular pressure, decreased albuminuria, and anti-inflammatory and antifibrotic effects. It is concluded that SGLT2 inhibitors constitute an innovative and effective therapeutic tool for the management of chronic kidney disease (CKD), with benefits independent of glycemic control. The 2024 KDIGO guidelines recommend them as first-line agents in patients with CKD and persistent albuminuria, representing a paradigm shift in the treatment of this disease.

**Keywords:** Renal insufficiency chronic, Sodium-glucose transporter 2 inhibitors, Proteinuria, Albuminuria, Glomerular filtration rate.

### **Sumário**

O objetivo desta investigação foi avaliar o impacto dos inibidores do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) na progressão da doença renal crônica (DRC), analisando os seus mecanismos fisiopatológicos, perfil de eficácia, segurança e implicações clínicas. Foi realizada uma revisão da literatura em bases de dados científicas de alto impacto, incluindo PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, SpringerLink, Elsevier e The New England Journal of Medicine. Foram utilizados termos MeSH e palavras-chave em texto livre, combinados com operadores booleanos, restringindo a pesquisa a publicações entre 2020 e 2025. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, guidelines clínicas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais. Evidências de ensaios clínicos multicêntricos, como o DAPA-CKD e o EMPA-KIDNEY, demonstraram que os inibidores do SGLT2 reduzem significativamente o risco de progressão da DRC, duplicação da creatinina sérica e mortalidade renal em doentes diabéticos e não diabéticos. Os mecanismos

nefroprotetores incluem a restauração do feedback tubuloglomerular, a redução da pressão intraglomerular, a diminuição da albuminúria e efeitos anti-inflamatórios e antifibróticos. Conclui-se que os inibidores da SGLT2 constituem uma ferramenta terapêutica inovadora e eficaz para o tratamento da doença renal crônica (DRC), com benefícios independentes do controlo glicémico. As guidelines KDIGO de 2024 recomendam-nos como agentes de primeira linha em doentes com DRC e albuminúria persistente, representando uma mudança paradigmática no tratamento desta doença.

**Palavras-chave:** Insuficiência renal crônica, Inibidores do transportador 2 de sódio-glicose, Proteinúria, Albuminúria, Taxa de filtração glomerular.

### **Introducción**

La enfermedad renal crónica (ERC) representa una de las principales amenazas para la salud pública a nivel global, la misma se caracterizada por una disminución progresiva e irreversible de la función renal que se define por una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante un periodo igual o superior a tres meses o la presencia de daño renal persistente evidenciado por biomarcadores o alteraciones estructurales o histológicas renales (Stevens, P., et al. 2024). Según estimaciones del Global Burden of Disease Study 2017, la prevalencia mundial de la ERC alcanza el 9.1% de la población, con más de 697 millones de casos y aproximadamente 1.2 millones de muertes anuales asociadas, lo que la sitúa entre las 10 principales causas de mortalidad a nivel mundial (Bikbov, B., et al. 2020).

La fisiopatología de la ERC es compleja y multifactorial en la que se ven involucrados mecanismos como fibrosis intersticial, inflamación crónica, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, los cuales generan una

progresiva pérdida de nefronas funcionales, entre los principales mediadores implicados en la progresión del daño renal se encuentran el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), las especies reactivas de oxígeno (ROS) y vías de señalización como Wnt/ $\beta$ -catenina, TGF- $\beta$ /SMAD y RAAS (renina-angiotensina-aldosterona) (Chen, T., et al. 2021; Chitpim, N. et al., 2025; Reiss, A., et al. 2024). A pesar de los avances en estrategias terapéuticas convencionales como el control estricto de la presión arterial mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), el control glucémico y modificaciones dietéticas, la progresión hacia estadios avanzados de la ERC continúa siendo significativa en muchos pacientes (Frąk, W., et al. 2024).

Por lo antes mencionado se ha surgido un renovado interés por los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), originalmente desarrollados como agentes hipoglucemiantes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), pero que en los últimos años han demostrado beneficios cardiovasculares y nefroprotectores independientes de su efecto glucémico (Braga, P., et al. 2022; Yeh, T., et al. 2024). Estos fármacos actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal, promoviendo glucosuria y reduciendo la glucotoxicidad tubular, no obstante, su efecto nefroprotector se debe también a mecanismos como la restauración del feedback tubuloglomerular, la reducción de la presión intraglomerular y la modulación de la hemodinámica renal (Das, S., et al. 2020).

La evidencia reciente proveniente de ensayos clínicos y metaanálisis indica que los iSGLT2 no solo ralentizan la progresión de la ERC en

pacientes con DM2, sino que también podrían conferir beneficios significativos en pacientes sin diabetes, lo cual ha ampliado sus indicaciones clínicas y ha motivado la actualización de guías internacionales como las de KDIGO en 2024, que ahora recomiendan su uso incluso en pacientes con ERC no diabética y albuminuria persistente (Beitelshees, A., et al. 2019; Perry, R., & Shulman, G. 2020).

Debido a la relevancia terapéutica emergente de esta clase farmacológica, el presente estudio tiene como objetivo evaluar el impacto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la progresión de la enfermedad renal crónica, con el fin de, caracterizar la epidemiología, factores de riesgo y fisiopatología de la ERC; describir los mecanismos de acción de los iSGLT2 y su efecto nefroprotector; analizar la evidencia científica proveniente de ensayos clínicos multicéntricos sobre la eficacia y seguridad de los iSGLT2; e identificar las implicaciones clínicas y limitaciones de su uso en el manejo integral de la ERC.

### **Materiales y Métodos**

Se realizó una revisión bibliográfica con el propósito de analizar de manera crítica la evidencia científica reciente sobre el impacto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la progresión de la enfermedad renal crónica. Para ello, se adoptó un enfoque metodológico riguroso, basado en la identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios relevantes publicados en los últimos cinco años.

En primer lugar, la búsqueda de información se llevó a cabo en diversas bases de datos científicas de alto impacto, entre ellas PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, SCOPUS, SpringerLink, Elsevier y

The New England Journal of Medicine. Con el objetivo de optimizar la precisión de los resultados, se utilizaron descriptores MeSH combinados con términos libres tanto en español como en inglés.

Posteriormente, los términos principales empleados fueron: "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors", "SGLT2 inhibitors", "Chronic Kidney Disease", "Renal fibrosis", "Kidney function decline", "Non-diabetic kidney disease" y "Nephroprotection". Asimismo, se utilizaron operadores booleanos (AND, OR) para refinar la estrategia de búsqueda. El período de publicación se restringió a artículos comprendidos entre los años 2020 y 2025, a fin de garantizar la inclusión de evidencia reciente y clínicamente relevante. En cuanto a los criterios de selección, se incluyeron artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas, revisiones narrativas con análisis crítico, guías clínicas actualizadas, consensos de expertos, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales (cohortes y casos y controles). Adicionalmente, se consideraron tanto estudios realizados en humanos como en modelos animales experimentales, siempre que aportaran información pertinente sobre los mecanismos fisiopatológicos o clínicos relacionados con el uso de iSGLT2 en la ERC. Finalmente, no se aplicó restricción de idioma, siempre que el texto completo estuviera disponible y la metodología fuera claramente descrita. Los artículos seleccionados fueron evaluados críticamente considerando su validez interna, relevancia clínica y aplicabilidad al contexto ecuatoriano.

### **Desarrollo**

#### **Definición**

La ERC es una patología de evolución lenta y progresiva que se caracteriza por una pérdida

persistente de la función renal, según la definición establecida por la organización KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), se diagnostica ERC cuando la TFG desciende por debajo de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante un periodo mínimo de tres meses o cuando existen evidencias de daño renal estructural o funcional, aun en presencia de TFG normal o preservada, esta evidencia puede manifestarse mediante anomalías en el sedimento urinario como proteinuria o hematuria, alteraciones estructurales detectadas por imagenología renal como riñones atróficos, quistes o nefropatía obstructiva, hallazgos histopatológicos o elevación persistente de biomarcadores específicos como la albúmina urinaria (Levey, A., et al. 2012).

#### **Epidemiología**

La ERC constituye un importante problema de salud pública a nivel mundial, un análisis realizado por el Global Burden of Disease Study 2017 determinó que la prevalencia global de esta condición alcanzaba un 9.1% de la población, lo cual equivale a más de 697 millones de personas afectadas en todas las edades, la mortalidad atribuida a la ERC aumentó en un 41.5% entre 1990 y 2017, alcanzando aproximadamente 1.2 millones de muertes en ese último año, situándose como una de las diez principales causas de muerte en el mundo. Esta carga es especialmente elevada en países con ingresos bajos o medianos en los cuales el acceso al diagnóstico temprano, tratamiento farmacológico y terapias sustitutivas renales es limitado (Jha, V., et al. 2013). En Ecuador, de acuerdo con los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) para el año 2022, la ERC representó la cuarta causa de muerte a nivel nacional, con una tasa de 27.8 defunciones por cada 100,000 habitantes, se observó una mayor incidencia en pacientes mayores de 60

años, siendo particularmente frecuente en poblaciones vulnerables con escaso acceso a atención nefrológica especializada (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2023).

### **Factores de riesgo**

La ERC presenta una etiología multifactorial, las causas más comunes incluyen la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial crónica, que juntas representan cerca del 70% de los casos en países desarrollados, otros factores como la obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico, tabaquismo activo, sedentarismo y dieta alta en sodio también son factores determinantes, existen además factores no modificables como la edad avanzada, el sexo masculino, antecedentes familiares de enfermedad renal y ciertas predisposiciones genéticas asociadas con variantes en genes como APOL1 o UMOD. La exposición crónica a fármacos nefrotóxicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de calcineurina o sustancias ambientales como pesticidas también se ha vinculado con un mayor riesgo de daño tubular progresivo (Vaidya, S. & Aeddula, N. 2024).

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de la ERC implica una serie de mecanismos interrelacionados que conducen a la pérdida irreversible de la masa nefronal funcional, un elemento clave es la fibrosis intersticial la misma que impulsada por la activación del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ 1), induce la transdiferenciación de células epiteliales tubulares en miofibroblastos, promoviendo la acumulación patológica de matriz extracelular, paralelamente, el estrés oxidativo generado por disfunción mitocondrial y exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) provoca daño estructural a las células del túbulo proximal, mientras que la inflamación crónica mediada

por citocinas como IL-6, TNF- $\alpha$  y MCP-1 perpetúa la lesión tisular, estos procesos se ven amplificados por alteraciones hemodinámicas como la hiperfiltración glomerular compensatoria, que eventualmente conduce a esclerosis glomerular, colapso capilar y pérdida de nefronas viables (Martínez, G., et al. 2020).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de ERC requiere una evaluación integral que incluya pruebas de función renal y marcadores de daño, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) se calcula utilizando fórmulas como CKD-EPI o MDRD, basadas en la concentración sérica de creatinina, edad, sexo y raza, la detección de albuminuria se realiza mediante la relación albúmina/creatinina (ACR) en una muestra de orina puntual. Un valor persistente de ACR  $\geq 30$  mg/g en al menos dos mediciones separadas por tres meses constituye un criterio diagnóstico de daño renal. La ecografía renal permite identificar alteraciones morfológicas como disminución del tamaño renal, aumento de la ecogenicidad cortical o presencia de obstrucción urinaria. En situaciones específicas pueden ser requeridos estudios más avanzados como biopsia renal o biomarcadores como la cistatina C (Carrascal, M., et al. 2024).

### **Tratamiento**

El tratamiento de la ERC tiene como objetivo principal retrasar su progresión y prevenir la aparición de eventos cardiovasculares, infecciones y otras complicaciones, las guías KDIGO 2024 recomiendan el uso de IECA o ARA II en pacientes con proteinuria, debido a sus efectos antiproteinúricos y nefroprotectores, en personas con diabetes tipo 2, se recomienda optimizar el control glucémico con agentes que hayan demostrado beneficios cardiovasculares y renales como los iSGLT2 o agonistas del receptor GLP-1. El manejo debe

complementarse con una dieta hipoproteica, restricción de sodio, manejo del fósforo y del calcio, corrección de la acidosis metabólica y tratamiento de la anemia renal con hierro y agentes estimulantes de eritropoyesis. Es importante mencionar que el enfoque debe ser multidisciplinario e individualizado según el estadio de la enfermedad y las comorbilidades del paciente (Pillajo, B., et al. 2021).

### **iSGLT2 en la progresión de la enfermedad renal crónica**

En los últimos años, una clase farmacológica originalmente desarrollada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ha emergido como una de las más prometedoras en el campo de la nefrología: los iSGLT2. Estas moléculas actúan bloqueando la reabsorción tubular de glucosa y sodio en el túbulo proximal, promoviendo su excreción urinaria, sin embargo, los beneficios clínicos observados en estudios recientes trascienden el efecto glucémico. El metaanálisis de Zou, X., et al. (2024), que incluyó más de 90.000 pacientes con ERC con y sin diabetes, reveló que el uso de iSGLT2 reduce de manera significativa el riesgo de duplicación de la creatinina sérica, progresión hacia enfermedad renal terminal (ERT) y mortalidad de causa renal, con un perfil de seguridad aceptable en diversos grupos poblacionales (Zou, X., et al. 2024).

El ensayo clínico DAPA-CKD (2020) evaluó la eficacia de dapagliflozina en una cohorte de 4304 pacientes con ERC en estadios 2–4 y albuminuria  $\geq 200$  mg/g, aproximadamente un tercio de los participantes no presentaba diabetes, los resultados mostraron una reducción del 39% en el riesgo relativo del desenlace primario compuesto de deterioro sostenido de la función renal, necesidad de terapia renal sustitutiva o muerte de causa cardiovascular o renal. Los beneficios fueron

consistentes tanto en diabéticos como en no diabéticos, lo que respaldó la hipótesis de un efecto renoprotector independiente de la glucemia (Heerspink, H., et al. 2020). De forma similar, el estudio EMPA-KIDNEY (2023), que evaluó empagliflozina en 6609 pacientes con ERC de múltiples etiologías, demostró una reducción significativa en la progresión de la enfermedad y en la mortalidad cardiovascular, consolidando la evidencia de clase para los iSGLT2 como fármacos nefroprotectores de amplio espectro (Herrington, W., et al. 2023).

Los mecanismos propuestos para explicar los efectos beneficiosos de los iSGLT2 incluyen la restauración del feedback tubuloglomerular, que se produce al aumentar la entrega de sodio a la mácula densa, lo que desencadena una vasoconstricción de la arteriola aferente y reduce la presión intraglomerular. Este fenómeno reduce la hiperfiltración glomerular, un mecanismo común de daño renal progresivo, adicionalmente, se ha observado una reducción de la albuminuria, atribuida tanto a efectos hemodinámicos como estructurales sobre la barrera de filtración glomerular (Chang, J., et al. 2025). En modelos experimentales y en estudios clínicos, se ha documentado una disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 y MCP-1, así como una reducción en la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que sugiere un papel antiinflamatorio y antioxidante directo sobre el parénquima renal (Mateoc, T., et al. 2025; Romagnani, P. 2025). También se ha demostrado una disminución en los niveles de TGF- $\beta$ 1, lo cual podría traducirse en un efecto antifibrótico sostenido (Viggiano, D., et al. 2025).

Es importante destacar que el inicio del tratamiento con iSGLT2 se asocia típicamente con una disminución transitoria en la TFG,

fenómeno considerado hemodinámico y reversible, que se estabiliza posteriormente, a largo plazo, esta clase farmacológica ha demostrado una tasa de declive de la función renal significativamente menor en comparación con placebo, reflejando una protección efectiva sobre el deterioro renal crónico, por estas razones, las guías KDIGO 2024 han incorporado el uso de iSGLT2 como una recomendación de primera línea en pacientes con ERC y albuminuria persistente, con o sin diabetes, considerando su perfil de eficacia y seguridad en la prevención de eventos renales y cardiovasculares mayores (Perry, R. & Shulman, G. 2020).

### **Discusión**

La evidencia científica acumulada en la última década ha transformado significativamente la comprensión del manejo de la ERC, particularmente con respecto al papel de los iSGLT2. En este sentido, Heerspink, H., et al., (2020) demostraron en el ensayo DAPA-CKD que la dapagliflozina reduce en un 39% el riesgo de progresión renal, hallazgo que concuerda con los resultados de Herrington, W., et al. (2023) en el estudio EMPA-KIDNEY, quienes reportaron beneficios similares con empagliflozina en una población más heterogénea. Ambos estudios coinciden en que el efecto nefroprotector es independiente del control glucémico, lo cual representa un cambio de paradigma en el tratamiento de la ERC.

En contraste con las terapias convencionales, Zou, X., et al. (2024) señalan en su metaanálisis que los iSGLT2 ofrecen beneficios adicionales al reducir la mortalidad renal y cardiovascular, superando las limitaciones de los IECA y ARA II como monoterapia. Sin embargo, Perry, R. & Shulman, G. (2020) advierten que estos beneficios deben interpretarse con cautela, ya que la mayoría de ensayos clínicos excluyeron

pacientes con TFG  $<20$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, lo cual limita la extrapolación de resultados a estadios avanzados de la enfermedad. Esta posición es respaldada por Romagnani, P. (2025), quien cuestiona la eficacia universal de los iSGLT2 en todas las poblaciones con ERC.

Respecto a los mecanismos fisiopatológicos, Chang, J., et al. (2025) afirman que la restauración del feedback tubuloglomerular constituye el principal mecanismo nefroprotector de los iSGLT2. En apoyo a esta teoría, Mateoc, T., et al. (2025) y Viggiano, D., et al. (2025) documentan adicionalmente efectos antiinflamatorios y antifibróticos, evidenciados por la reducción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6. No obstante, Chen, T., et al. (2021) argumentan que estos mecanismos son complementarios a otras estrategias terapéuticas y no deben considerarse como sustitutos del control de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

En relación con la seguridad farmacológica, Das, S., et al. (2020) establecen que el perfil de seguridad de los iSGLT2 es favorable, aunque reconocen la existencia de efectos adversos como infecciones genitales micóticas y el riesgo de cetoacidosis euglicémica en pacientes insulín dependientes. Fra̧k, W., et al. (2024) coinciden con esta valoración, pero enfatizan la necesidad de monitoreo clínico estrecho en pacientes ancianos o con fragilidad cardiovascular. Por otra parte, Chitpim, N., et al. (2025) aportan evidencia sobre el costo-efectividad de esta intervención en el contexto tailandés, aunque destacan que la accesibilidad sigue siendo limitada en sistemas de salud con recursos restringidos, posición que se replica en el contexto ecuatoriano según los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (2023).

Finalmente, las guías KDIGO 2024, citadas por Stevens, P., et al. (2024), han incorporado los iSGLT2 como agentes de primera línea en pacientes con ERC y albuminuria persistente. Esta recomendación es apoyada por Beitelshes, A., et al. (2019) y Braga, P., et al. (2022), quienes destacan la solidez de la evidencia traslacional que sustenta su uso clínico, sin embargo, Reiss, A., et al. (2024) señalan que aún se requieren investigaciones adicionales para determinar su eficacia en nefropatías específicas como la nefropatía por IgA o la nefropatía lúpica, áreas donde la evidencia actual es limitada.

### **Conclusiones**

Se concluye que, la caracterización de la ERC evidencia que esta patología constituye un problema de salud pública de magnitud global, con una prevalencia del 9.1% a nivel mundial y siendo la cuarta causa de muerte en Ecuador. La fisiopatología multifactorial de la enfermedad, que involucra fibrosis intersticial, estrés oxidativo, inflamación crónica y disfunción mitocondrial, justifica la necesidad de abordajes terapéuticos integrales que trasciendan el control exclusivo de factores de riesgo tradicionales como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2.

Los mecanismos de acción de los iSGLT2 demuestran un efecto nefroprotector multidimensional que incluye la restauración del feedback tubuloglomerular, la reducción de la presión intraglomerular, la disminución de la albuminuria y efectos antiinflamatorios mediante la reducción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-6 y MCP-1. Adicionalmente, su efecto antifibrótico, evidenciado por la disminución de los niveles de TGF- $\beta$ 1, contribuye a frenar la progresión del daño renal crónico.

Además, el análisis de la evidencia científica proveniente de ensayos clínicos multicéntricos como DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY demuestra que los iSGLT2 reducen significativamente el riesgo de progresión de la ERC, duplicación de creatinina sérica, necesidad de terapia renal sustitutiva y mortalidad renal, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Estos hallazgos, respaldados por metaanálisis que incluyen más de 90,000 pacientes, confirman que los beneficios nefroprotectores de los iSGLT2 son independientes del control glucémico.

Finalmente, las implicaciones clínicas del uso de iSGLT2 incluyen su incorporación como agentes de primera línea en las guías KDIGO 2024 para pacientes con ERC y albuminuria persistente. No obstante, es fundamental considerar las limitaciones identificadas, tales como los efectos adversos potenciales (infecciones genitales micóticas, riesgo de cetoacidosis euglucémica), la escasa evidencia en estadios avanzados de ERC (TFG <20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) y el acceso desigual en países en desarrollo como Ecuador. Estas consideraciones exigen un abordaje individualizado y un monitoreo clínico estrecho para optimizar los beneficios terapéuticos.

### **Referencias Bibliográficas**

- Beitelshes, A., Leslie, B., & Taylor, S. (2019). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: A case study in translational research. *Diabetes*, 68(6), 1109–1120. <https://doi.org/10.2337/dbi18-0006>
- Bikbov, B., Purcell, C., Levey, A., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., Adebayo, O., Afarideh, M., Agarwal, S., Agudelo, M., Ahmadian, E., Al, Z., Alipour, V., Almasi, A., Al-Raddadi, R., Alvis, N., Amini, S., Andrei, T., Andrei, C., ... Vos, T. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Braga, P., Alves, M., Rodrigues, A., & Oliveira, P. (2022). Mitochondrial Pathophysiology on Chronic Kidney Disease. In *International Journal of Molecular Sciences*. 23(3).  
<https://doi.org/10.3390/ijms23031776>
- Carrascal, M., Sánchez, K., Herrera, L., Cárdenas, J., Serrano, A., Jiménez, C., Merchán, L., Valbuena, A., & Baquero, R. (2024). Diagnostic approach and monitoring of chronic kidney disease in the primary care pediatric population. In *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 81(3), 143–150.  
<https://doi.org/10.24875/BMHIM.23000174>
- Chang, J., Kim, C., Choi, H., Park, R., & Lee, S. (2025). Renal and Safety Outcomes of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes: A Nationwide Observational Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, 14(10).  
<https://doi.org/10.3390/jcm14103349>
- Chen, T., Sperati, C., Thavarajah, S., & Grams, M. (2021). Reducing Kidney Function Decline in Patients With CKD: Core Curriculum 2021. In *American Journal of Kidney Diseases*. 77(6), 969–983.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.022>
- Chitpim, N., Leelahavarong, P., Prawjaeng, J., Ittiphisit, S., Srinonprasert, V., & Kongmalai, T. (2025). A cost-utility analysis of adding SGLT2 inhibitors for the management of type 2 diabetes with chronic kidney disease in Thailand. *Scientific Reports*, 15(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-81747-7>
- Das, S., Everett, B., Birtcher, K., Brown, J., Januzzi, J., Kalyani, R., Kosiborod, M., Magwire, M., Morris, P., Neumiller, J., & Sperling, L. (2020). 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), 1117–1145.  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>
- Frańk, W., Dąbek, B., Balcerczyk, M., Motor, J., Radzioch, E., Młynarska, E., Rysz, J., & Franczyk, B. (2024). Role of Uremic Toxins, Oxidative Stress, and Renal Fibrosis in Chronic Kidney Disease. In *Antioxidants*. 13(6).  
<https://doi.org/10.3390/antiox13060687>
- Heerspink, H., Stefánsson, B., Correa, R., Chertow, G., Greene, T., Hou, F., Mann, J. F., McMurray, J., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C., Toto, R., Langkilde, A., & Wheeler, D. (2020). Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2024816>
- Herrington, W., Staplin, N., Wanner, C., Green, J., Hauske, S., Emberson, J., Preiss, D., Judge, P., Mayne, K., Sammons, E., Zhu, D., Hill, M., Stevens, W., Wallendszus, K., Brenner, S., Cheung, A., Liu, Z., Li, J., Hooi, L., ... Pontremoli, R. (2023). Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 388(2), 117–127.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2023). *Defunciones Generales*.  
<https://www.ecuadorencifras.gob.ec/defunciones-generales/>
- Jha, V., Garcia, G., Iseki, K., Li, Z., Naicker, S., Plattner, B., Saran, R., Wang, A., & Yang, C. (2013). Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet* 382(9888), 260–272.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X)
- Levey, A., Schwartz, W., & Coresh, J. (2012). Chronic kidney disease. *Lancet*, 379, 165–180.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60178-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60178-5)
- Martínez, G., Guerra, E., & Pérez, D. (2020). Enfermedad renal crónica, algunas consideraciones actuales. *Multimed*, 464–469.

- [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182020000200464](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182020000200464)
- Mateoc, T., Dumitrascu, A., Flangea, C., Puscasiu, D., Vlad, T., Popescu, R., Marina, C., & Vlad, D. (2025). SGLT2 Inhibitors: From Structure–Effect Relationship to Pharmacological Response. In *International Journal of Molecular Sciences*. 26(14). <https://doi.org/10.3390/ijms26146937>
- Perry, R., & Shulman, G. (2020). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. In *Journal of Biological Chemistry*. 295(42), 14379–14390. <https://doi.org/10.1074/jbc.REV120.008387>
- Pillajo, B., Guacho, J., & Moya, I. (2021). Chronic kidney disease. Literature review The local experience in an Ecuador city. *Revista Colombiana de Nefrología*, 8(3). <https://doi.org/10.22265/acnef.8.3.396>
- Reiss, A., Jacob, B., Zubair, A., Srivastava, A., Johnson, M., & De Leon, J. (2024). Fibrosis in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Therapeutic Targets. In *Journal of Clinical Medicine*. 13(7). <https://doi.org/10.3390/jcm13071881>
- Romagnani, P. (2025). SGLT2 inhibitors in CKD: are they really effective in all patients? In *Nephrology Dialysis Transplantation*. 40(10), 1838–1842. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf051>
- Stevens, P., Ahmed, S., Carrero, J., Foster, B., Francis, A., Hall, R., Herrington, W., Hill, G., Inker, L., Kazancioğlu, R., Lamb, E., Lin, P., Madero, M., McIntyre, N., Morrow, K., Roberts, G., Sabanayagam, D., Schaeffner, E., Shlipak, M., ... Levin, A. (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 105(4), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Vaidya, S., & Aeddula, N. (2024). *Chronic Kidney Disease*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
- Viggiano, D., Joshi, R., Borriello, G., Cacciola, G., Gonnella, A., Gigliotti, A., Nigro, M., & Gigliotti, G. (2025). SGLT2 Inhibitors: The First Endothelial-Protector for Diabetic Nephropathy. In *Journal of Clinical Medicine*. 14(4). <https://doi.org/10.3390/jcm14041241>
- Yeh, T., Tu, K., Wang, Y., & Chen, J. (2024). From Acute to Chronic: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms of the Progression from Acute Kidney Injury to Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease. In *International Journal of Molecular Sciences*. 25(3). <https://doi.org/10.3390/ijms25031755>
- Zou, X., Shi, Q., Olav, P., Mao, Y., Agarwal, A., Ponte, B., Zeng, X., Guyatt, G., Yang, Q., Luo, X., Xu, C., Fu, P., Tian, H., Agoritsas, T., & Li, S. (2024). Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease with or without type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ Medicine*, 3(1). <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2024-001009>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional. Copyright © Evelyn Estefanía Garcés Freire, Paola Alejandra Silva Gutiérrez.

