

Inhibidores de la SGLT-2 en el manejo de enfermedad renal crónica en pacientes no diabéticos

Angie M. Echavarría¹®, Juan C. Gómez Pastrana²® y Gisela Oltra¹®

1. Servicio de Medicina Familiar, Sanatorio Güemes. Buenos Aires, Argentina

2. Servicio de Endocrinología, Sanatorio Güemes. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: la enfermedad renal crónica (ERC) es una de las entidades con mayor prevalencia y se proyecta que en el futuro sea una de las principales causas de enfermedades crónicas. Hasta hace un par de décadas, el único tratamiento conocido para modificar su curso eran los inhibidores del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, las nuevas terapias como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) se han convertido en la piedra angular del tratamiento de esta entidad tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, debido a su efecto protector sobre la función renal y cardiovascular.

Estado del arte: los iSGLT-2 son fármacos que reducen la reabsorción renal de glucosa, generando glucosuria. Además, disminuyen la presión intraglomerular, protegiendo al riñón del daño asociado con la hiperglucemia y provocan natriuresis, lo que reduce el volumen plasmático y la presión arterial. Varios estudios han demostrado su eficacia para prevenir o retrasar el deterioro renal, la mortalidad cardiovascular, las hospitalizaciones y la insuficiencia cardíaca (IC), mejorando la calidad de vida en algunos pacientes. Sin embargo, los efectos protectores no son consistentes en pacientes con accidente cerebrovascular (ACV).

Conclusión: hasta la fecha, los iSGLT-2 son el tratamiento más eficaz para retrasar la progresión de la ERC. Sus beneficios han mostrado ser consistentes en diversos subgrupos particularmente en pacientes con ERC con proteinuria, tanto en aquellos diabéticos como no diabéticos, según ensayos clínicos y metanálisis.

Palabras clave: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, glifozinas (DeCS).

SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Chronic Kidney Disease in Non-Diabetic Patients

ABSTRACT

Introduction: Chronic kidney disease (CKD) is one of the most prevalent conditions worldwide and is projected to become a leading cause of morbidity and mortality in the coming decades. Until a few decades ago, the only established therapies shown to modify disease progression were renin-angiotensin system (RAS) inhibitors. However, newer agents such as sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors have become a cornerstone of CKD management in both diabetic and non-diabetic patients, due to their protective effects on renal and cardiovascular outcomes.

Autora para correspondencia: aechavarría@fsg.edu.ar, Echavarría AM.

Recibido: 29/05/2025 | Aceptado: 30/01/2026 | Publicado: 12/03/2026

DOI: <http://doi.org/10.51987/rev.hosp.ital.b.aires.v46i1.1279>

Cómo citar: Echavarría AM, Gómez Pastrana JC, Oltra G. Inhibidores de la SGLT-2 en el manejo de enfermedad renal crónica en pacientes no diabéticos. *Rev Hosp Ital B. Aires.* 2026;46(1):e0001279

Current evidence: SGLT-2 inhibitors reduce renal glucose reabsorption, leading to glucosuria. In addition, they lower intraglomerular pressure, thereby protecting the kidney from hyperfiltration-related damage, and promote natriuresis, which reduces plasma volume and blood pressure. Multiple studies have demonstrated their efficacy in preventing or delaying CKD progression, reducing cardiovascular mortality, hospitalizations, and heart failure, and improving quality of life in selected patients. However, their protective effects have not been consistently demonstrated in patients with prior stroke.

Conclusion: To date, SGLT-2 inhibitors are among the most effective therapies for slowing CKD progression. Their benefits have been consistent across multiple subgroups, particularly in patients with proteinuric CKD, both in diabetic and non-diabetic populations, as supported by randomized clinical trials and meta-analyses.

Keywords: Diabetes mellitus, Kidney Failure, Chronic, heart failure, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) representa una de las entidades con mayor prevalencia mundial. Hasta la fecha, los únicos fármacos demostrados para retardar la progresión del deterioro de la función renal son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)¹, lo que restringía las alternativas terapéuticas en la ERC de causa no diabética. En este contexto, los iSGLT-2 han emergido como una alternativa prometedora, perfilándose como tratamientos seguros y eficaces en esta población².

Las guías de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2024 destacan el papel fundamental de los iSGLT-2 en el tratamiento de la ERC, tanto en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) como en aquellos sin esta patología¹.

La presente revisión tiene como objetivo describir la eficacia y seguridad de los iSGLT-2 en el tratamiento de la ERC en pacientes no diabéticos. La búsqueda se realizó en PubMed y Cochrane, utilizando los términos MESH: ((“sglt2”[All Fields]) OR (“SGLT2 inhibitor”[All Fields]) OR (“SGLT-2 inhibitor”[All Fields]) OR (“dapagliflozin”[All Fields]) OR (“empagliflozin”[All Fields]) OR (“canagliflozin”[All Fields]) OR (“ertugliflozin”[All Fields])) AND ((“kidney disease”[All Fields]) OR (“chronic kidney disease”[All Fields]) OR (“CKD”[All Fields])) AND ((“non diabetic”[All Fields]) OR (“non-diabetic”[All Fields]) OR (“without diabetes”[All Fields]) OR (“non diabetes”[All Fields])) y utilizando como filtros: revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados, sin filtro de fecha, incluyendo artículos publicados hasta el 31 de octubre de 2024; se identificaron 31 artículos, de los cuales 3 meta-análisis y 2 ensayos clínicos evaluaron efectos renales en pacientes no diabéticos. Los estudios se seleccionaron en función de la evaluación de resultados relacionados con progresión de la enfermedad renal y eventos cardiovasculares. Una segunda búsqueda se realizó el 17/02/2025 para incluir ensayos clínicos en desarrollo registrados en CLINICALTRIALS.GOV, donde se identificaron 8

estudios cuyo propósito era evaluar los efectos renales de los iSGLT-2.

Este trabajo corresponde a una revisión narrativa; no se realizó una evaluación sistemática de la calidad metodológica ni del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, por lo que sus conclusiones deben interpretarse dentro de este alcance descriptivo. Durante la redacción final del manuscrito se utilizó Chat GPT como herramienta para revisión de signos de puntuación y corrección gramatical en aproximadamente el 30% del texto, sin alterar el contenido del artículo.

ESTADO DEL ARTE

Mecanismo de acción de los iSGLT-2

La familia de cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT) comprende seis isoformas identificadas en seres humanos; las más estudiadas son SGLT-1 y SGLT-2. Los SGLT-2 se expresan predominantemente en el borde en cepillo apical del túbulo proximal renal, específicamente en los segmentos S1 y S2, y son responsables de aproximadamente el 90% de la reabsorción de la glucosa filtrada. Este cotransportador facilita el ingreso de glucosa en las células del túbulo renal en contra de su gradiente de concentración, mediante un mecanismo acoplado a la entrada de sodio, cuyo gradiente es mantenido por la bomba sodio/potasio ATPasa³.

Dado que el SGLT-2 es un cotransportador de sodio y glucosa, su inhibición no solo impacta en el control glucémico, sino que también genera efectos relevantes sobre la hemodinamia sistémica. La disminución en la reabsorción de sodio reduce la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ya que los sensores de la mácula densa, al detectar una mayor carga de cloruro de sodio, inhiben la liberación de renina al torrente sanguíneo.

Además, se postula que esta reducción en la reabsorción de sodio induce natriuresis, promoviendo una mayor excreción de agua, lo cual se traduce en un efecto diurético y en la disminución del volumen plasmático. En conjunto, estos mecanismos explican cómo los iSGLT-2 contribuyen a la reducción de la precarga, la poscarga y la presión arterial⁴.

En el ámbito cardiovascular se ha demostrado que la empagliflozina reduce la masa ventricular izquierda en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria, lo que podría reflejar una mejoría en la remodelación cardíaca. Este hallazgo, observado mediante resonancia magnética en el estudio EMPA-HEART⁵ CardioLink-6, sugiere un beneficio directo sobre la estructura cardíaca que podría contribuir a los efectos cardioprotectores observados con los iSGLT-2.

Por otra parte, los iSGLT-2 reducen la presión intrarenal al disminuir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Esto produce un aumento de la carga de sodio que llega al asa gruesa de Henle y a la mácula densa, activando la retroalimentación túbulo-glomerular, mecanismo participante de la autorregulación, provocando vasoconstricción de la arteriola aferente y, en consecuencia, una disminución de la presión intraglomerular. Este mecanismo contribuye a reducir la hiperfiltración glomerular, uno de los factores clave en la progresión de la ERC diabética³.

La reducción de la reabsorción de sodio y glucosa en el túbulo proximal disminuye la carga de trabajo tubular, lo que podría mejorar la oxigenación renal. Se ha postulado que este entorno más favorable promueve la restauración de la producción de eritropoyetina (EPO) por parte de los fibroblastos intersticiales peritubulares, que son sensibles a la hipoxia. Al mejorar la oxigenación, estas células presentan una mayor viabilidad, lo que favorecería un aumento sostenido del hematocrito. En el estudio EMPA-REG OUTCOME se observó un incremento del hematocrito con empagliflozina, y se ha sugerido que este cambio podría mediar, al menos en parte, la reducción en la mortalidad cardiovascular observada con el tratamiento³.

Otra teoría postulada es que los iSGLT-2 inducen un estado metabólico similar al ayuno, que promueve la gluconeogénesis y la cetogénesis mejorada. Este efecto se vincula con la activación de vías moleculares como SIRT1, PGC-1 α y FGF21 (sirtuina-1, coactivador del receptor gamma 1 alfa y el factor de crecimiento fibroblástico 21, respectivamente), consideradas sensores de privación energética. Estos mecanismos han demostrado ejercer efectos protectores en el plano celular al reducir el estrés oxidativo, mejorar la función mitocondrial y promover la autofagia, con posibles beneficios neuroprotectores y cardiometabólicos⁶.

USOS ACTUALES DE LOS iSGLT-2

iSGLT2 como protectores cardiovasculares

En cuanto a la protección cardiovascular (CV) se han realizado diferentes ensayos clínicos como EMPA-REG OUTCOME (ERO), CANVAS y DECLARE TIMI 58⁷⁻⁹, los cuales utilizaron empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina en personas con diabetes mellitus (DM) pero con diferentes características, encontrando, además, que en el estudio DECLARE TIMI 58 la mayoría tienen múltiples factores de riesgo cardiovasculares.

El objetivo compuesto de estos ensayos (MACE) se redujo en un 11% vs. placebo (HR 0,89; IC del 95%: 0,83-0,96,

$p = 0,0014$), mostrando más evidencia por disminución de internaciones por IC.

En un metanálisis se determinó el papel protector de los iSGLT-2 sobre el ACV en pacientes con enfermedad renal diabética, sin encontrar significancia estadística para la prevención del ACV isquémico total (RR 0,95 [IC del 95%: 0,79-1,13]; $P = 0,585$), mortal (RR 0,87; IC del 95%: 0,60-1,27, $p = 0,482$). En el caso de ictus isquémico, presentó un efecto neutro (RR 0,99; IC del 95%: 0,88-1,11, $p = 0,952$).

Por otra parte, en pacientes que presentaron un ACV hemorrágico, el tratamiento activo con iSGLT-2 se asoció con una reducción significativa del evento (RR 0,49; IC del 95%: 0,30-0,820, $p = 0,007$)¹⁰ en aquellos con fibrilación auricular (FA) / aleteo auricular (HR 0,81; IC del 95%: 0,71-0,93), sobre todo en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 mL/min/1,73 m² (HR 0,50; IC del 95 %: 0,31-0,79), lo que sugiere un probable papel preventivo de ACV hemorrágicos y trombóticos en aquellos pacientes con FA y TFGe baja.

En cuanto al objetivo secundario de progresión de ERC en sujetos con alto riesgo cardiovascular, también se evidenció una reducción de los eventos cardiovasculares en pacientes sin IC y con una tasa de filtrado glomerular (TFGe) > 60 mL/min/1,73 m², manteniéndose hasta filtrados glomerulares de entre 40 y 45 mL/min/1,73 m²¹¹.

Recientemente se ha evaluado la seguridad del uso de estos medicamentos sobre la función cardíaca en pacientes con DM2 y pre-IC. El Ensayo Ertu-GLS es un estudio aleatorizado, doble ciego, aleatorizado de duración de 24 semanas. En él se evaluó el uso de ertugliflozina (5 mg al día) vs. placebo en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (relación E/e' >15) o con alteración de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo (LVGLS), determinados mediante Doppler cardíaco pero que no tuvieran síntomas afines a IC.

La ertugliflozina mostró una mejoría en cuanto a LVGLS (Diferencia de medias [DM] -15,5 \pm 3,1% a -16,6 \pm 2,8%, $p = 0,004$) en comparación con el grupo placebo (DM -16,7 \pm 2,7% a -16,4 \pm 2,6%, $p = 0,509$), con una diferencia significativa entre grupos ($p = 0,013$). Como objetivos secundarios se pudo evidenciar una disminución del índice de masa ventricular izquierda ($p = 0,034$) y mejoría significativa de la fracción de eyección ($P = 0,010$). Otros parámetros evaluados, como hemoglobina glicosilada, colesterol LDL, lipoproteína a y proteinuria, presentaron una mejoría significativa⁹.

iSGLT-2 Y SU PAPEL EN LA IC

Últimamente la mayoría de estudios sobre el uso de iSGLT-2 abarcan el paradigma del manejo de la IC. Se han evaluado hasta la actualidad diferentes ensayos clínicos; sin embargo, 4 estudios son –hasta el momento– los que mejores resultados han presentado: EMPEROR REDUCED¹² y DAPA HF¹³ en pacientes con fracción de eyección (Fey) disminuida (< 40%) y los ensayos EMPEROR PRESERVED¹³ y DELIVER¹⁴ en aquellos con Fey preservada (> 50%).

En los estudios EMPEROR PRESERVED y DELIVER se observó una reducción del objetivo primario compuesto (muerte o primera hospitalización por IC) del 20% (HR 0,8; IC del 95%: 0,73-0,87) con reducción de ambos componentes; muerte CV (HR 0,88; IC del 95%: 0,77-1,00) y primera hospitalización por IC (HR 0,74; IC del 95%: 0,67-0,83)¹⁵. Con respecto a los estudios en pacientes con Fey reducida se observó una reducción del 25% (HR 0,75; IC del 95%: 0,65-0,85) del objetivo primario compuesto de muerte CV u hospitalización por IC.

Además, ambos estudios fueron contundentes en los beneficios sobre las hospitalizaciones por fallo cardíaco (EMPEROR REDUCED HR 0,69 (IC del 95%: 0,59-0,81 y DAPA HF (HR 0,70; IC del 95%: 0,59-0,83). Sin embargo, EMPEROR REDUCED no logró una disminución de muerte CV, pero sí un enlentecimiento significativo de la declinación del TFG_e en una población especialmente vulnerable¹².

EFFECTOS DE LOS iSLGT-2 EN LA ERC

Inicialmente, los estudios con glifozinas que comenzaron a demostrar efectos benéficos renales fueron el ERO, el estudio CANVAS y el DECLARE TIMI 58; sin embargo, toda la población de estudio presentaba DM⁷⁻⁹ y los desenlaces en el plano renal han sido evaluados como objetivos secundarios. En el ensayo ERO se evidenció una menor incidencia o progresión de la nefropatía del 12,7% vs. 18% en comparación con el placebo ($p < 0,001$), lo que representa una reducción relativa del riesgo del 39%¹⁵.

Se observó, además, una disminución del riesgo del 44% en la duplicación del valor de creatinina y un descenso en el 55% de inicio de terapia de reemplazo renal (TRR). Por otro lado, no hubo diferencias significativas en albuminuria incipiente.

En el estudio CANVAS se analizó la asociación de canagliflozina con la progresión de albuminuria y reducción de la TFG_e, observando una reducción del 40% en desenlaces renales mayores (disminución de la TFG_e, muerte de causa renal y necesidad de TRR), aunque sin tener significancia estadística⁸. El ensayo DECLARE-TIMI 58 realizado con dapagliflozina obtuvo como objetivo renal secundario una reducción $\geq 40\%$ de disminución en la TFG_e a menos de 60 mL/min/1,73 m², TRR sustituti-va o muerte por causa renal o CV. No hubo diferencias estadísticamente significativas en resultados renales compuestos¹⁵.

Uno de los primeros estudios en los cuales el resultado primario fue el desenlace renal en pacientes con DM fue el estudio CREDENCE¹⁶. Se pudo observar que en diabéticos tipo 2 con albuminuria presente, el uso de canagliflozina redujo en un 34% el compuesto primario (duplicación de creatinina, muerte de causa renal o cardiovascular) y en un 32% el inicio de TRR. Los beneficios fueron mayores en pacientes con mayor TFG_e. Por otro lado, se destaca, además, que los beneficios observados en los ensayos hasta aquí mencionados fueron independientes de la TFG_e basal y del rango de algunos índices como albuminuria/creatinuria (RAC)¹⁵.

En la actualidad, diferentes estudios han evaluado el uso de iSLGT-2 en población con DM y sin DM, teniendo como resultado secundario la ERC. Sin embargo, dos estudios han establecido el uso de iSLGT-2 en pacientes con ERC (incluyendo otras etiologías diferentes de la nefropatía diabética) y la progresión de esta como resultado primario.

El primero de ellos fue el DAPA-CKD². Se evaluó el uso de dapagliflozina 10 mg en pacientes con TFG_e de 25 a 75 mL/min/1,73 m² y una relación albúmina/creatinuria (RAC) de 200 a 5000 mg/g. Los resultados mostraron una reducción significativa (HR 0,72; IC del 95%: 0,64-0,82, $p < 0,001$) en el objetivo primario compuesto (disminución sostenida de la TFG_e mayor del 50%, terapia de reemplazo renal sustitutiva o muerte por causa renal o CV). Un subgrupo de pacientes continuó usando dapagliflozina o placebo cuando comenzó la terapia dialítica, demostrando una reducción del riesgo relativo de hasta el 21% en cuanto a mortalidad CV e IC, incluso en pacientes postrasplantados. Posteriormente, el estudio EMPA-KIDNEY evaluó el uso de empagliflozina 10 mg en pacientes con ERC con alto riesgo de progresión de esta, independientemente del tipo de población¹⁷. A diferencia del DAPA-CKD², en este ensayo se incluyeron pacientes con TFG_e superior a 20 mL/min/1,73 m² y una RAC de hasta 200 mg/g. Los resultados mostraron una disminución del 28% en la progresión de la ERC o mortalidad de causa CV (HR 0,72; IC del 95%: 0,64 a 0,82, $p < 0,001$)¹⁵.

En el análisis de subgrupos según la etiología de la ERC, el estudio EMPA-KIDNEY encontró evidencia a favor del uso de empagliflozina en pacientes con nefropatía diabética en el resultado primario (HR 0,65; IC del 95%: 0,53-0,80), enfermedad glomerular (HR 0,77; IC del 95%: 0,60-0,98), enfermedad hipertensiva/renovascular (HR 0,82; IC del 95%: 0,61-1,11) y otras causas o de origen desconocido (HR 0,73; IC del 95%: 0,54-1). Sin embargo, en estos dos últimos, la diferencia no fue estadísticamente significativa¹⁷. Por otro lado, en función de la presencia de proteinuria, se observó reducción del HR en pacientes con RAC superior a 300 (HR 0,67; IC del 95%: 0,58-0,78), no evidenciándose la misma tendencia en pacientes con RAC entre 30 y 300 o menor de 30 (HR 0,91; IC del 95%: 0,65-1,26; HR 1,01; IC del 95%: 0,66-1,55, respectivamente).

Por otro lado, en el estudio DAPA-CKD², los pacientes con nefropatía diabética que recibieron dapagliflozina mostraron una reducción del riesgo superior frente al placebo en el resultado primario (HR 0,64; IC del 95%: 0,52-0,79). Esta superioridad también se observó en pacientes con ERC de causa no diabética (HR 0,50; IC del 95%: 0,35-0,72). No obstante, el estudio excluyó a pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ERC l poliquística, nefritis lúpica, vasculitis asociada a ANCA y aquellos que recibieron inmunoterapia en los seis meses previos a la intervención, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a estos subgrupos en la práctica clínica. En la tabla 1 se detallan las diferencias entre los estudios DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY.

Tabla 1. Diferencias de ensayos pivotaes (DAPA-CKD vs. EMPA-KIDNEY) en subgrupo de pacientes con enfermedad renal crónica sin diabetes

	DAPA-CKD	EMPA-KIDNEY
Droga y dosis	Dapagliflozina 10 mg	Empagliflozina 10 mg
Diseño y tamaño muestral	ECA, doble ciego, placebo; N=4304	ECA, doble ciego, placebo; N=6609
Criterios de inclusión	TFGe 25-75 mL/min/1,73 m ² ; RAC/UACR 200-5000 mg/g	A. TFGe 20 - < 45 mL/min/1,73 m ² . B. 45 - < 90 mL/min/1,73 m ² con RAC elevada. C. TFGe > 45 mL/min/1,73 m ² ; RAC > 200 mg/g.
Outcome primario (definición, compuesto)	Disminución sostenida de TFGe > 50%, ESKD, muerte renal/CV	Progresión de CKD (ESKD, TFGe < 10, disminución sostenida de TFGe > 40%, muerte renal), muerte CV.
Seguimiento (mediana)	2,4 años	2 años
Características basales		
TFGe (media +/- DE)	TFGe 43,2 +/-12,3 vs. 43 +/- 12,4;	37,4 +/- 14,5 vs. 37,3 +/- 14,4
RAC/UACR (mediana, RIC)	965 (472-1903) vs. 934 (482-1868)	331 (46-1061) vs. 327 (54-1074)
Población sin diabetes (n)	1398	1779
Outcome primario (HR global, IC del 95%)	0,61 (0,51-0,72; p=<0,001)	0,72 (0,64-0,82; p=<0,001)
Subgrupo sin diabetes		
Eventos/total (HR, IC del 95%)	45/694 vs. 83/701; HR 0,50 (0,35-0,72)	214/1779 vs. 252/1790; HR 0,64 (0,68-0,99)
Etiología de ERC		
Enfermedad hipertensiva/renovascular	-	82/706 vs. 96/739; HR 0,82 (0,61-1,11)
Enfermedad glomerular	-	117/853 vs. 142/816; HR 0,77 (0,60-0,98)
Otras/No conocidas	-	72/713 vs. 97/725; HR 0,73 (0,54-1,00)

TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; RAC/UACR: relación albúmina/creatinina urinaria; ESKD: enfermedad renal terminal; HR: hazard ratio; IC del 95%: intervalo de confianza al 95%; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; RIC: rango intercuartil; ERC: enfermedad renal crónica

Un metanálisis y metarregresión publicado recientemente mostró que el impacto renal de los diferentes iSLGT-2 fue un factor determinante en la estabilización de la IC. Asociándose significativamente después de la caída inicial de la TFGe con el resultado compuesto ($p = 0,017$) y cada mejoría de 1 mL/min/1,73 m² condujo a una reducción del 14% de hospitalizaciones por IC¹⁸. En otro metanálisis se evaluó el efecto de los iSLGT2 sobre los resultados renales en población no diabética ($n = 15605$) y un rango medio de TFGe de 37-85 mL/min/1,73 m² (DAPA-HF, EMPEROR-REDUCED, DELIVER, EMPEROR-PRESERVED, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY). En comparación con placebo se redujo significativamente el riesgo de progresión de la ERC en un 37% (RR 0,63; IC del 95%: 0,58-0,69) con RR similares en pacientes con diabetes y sin ella. En los 4 ensayos de ERC (CREDENCE, SCORED, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY), los RR fueron similares independientemente del diagnóstico de ERC primaria; asimismo se redujo el

riesgo de lesión renal aguda en un 23% (RR 0,77; IC del 95%: 0,70-0,84)¹⁹.

Sobre la base de la evidencia planteada, las Guías KDIGO 2024 recomiendan el uso de iSLGT-2 en pacientes con ERC (TFGe > 20 mL/min/1,73 - RAC > 200 mg/g) independientemente de la etiología y nivel de la albuminuria (1A) y en pacientes con TFGe 20-45 mL/min/1,73 m²-RAC < 200 mg/g (2B)¹.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Cabe destacar que la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta el momento con iSLGT-2 excluyeron a pacientes con TFGe < 20 mL/min/1,73 m², pacientes en diálisis, trasplantado renal, y como se ha mencionado anteriormente hay evidencia en sus análisis *post hoc* de que este grupo de medicamentos puede ser útil en la prevención de desenlaces cardiovasculares incluyendo a los pacientes con ERC avanzada o trasplantados.

Actualmente se encuentran en desarrollo múltiples estudios para evaluar el uso de iSLGT-2 en pacientes con ERC. Entre ellos, el estudio RENAL LIFECYCLE²⁰, que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la dapagliflozina en pacientes con ERC avanzada (TFGe < 25 mL/min/1,73 m²), sin interrupción del tratamiento al inicio de la terapia dialítica (al menos 3 meses después del inicio de la diálisis) o tras un trasplante renal (TFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m² al menos 6 meses después del trasplante). Se buscará demostrar si la dapagliflozina será superior a placebo en cuanto a mortalidad por todas las causas como *outcome* primario, hospitalización por IC, reducción en la incidencia de ERC terminal y reducción en el compuesto de ERC avanzada, diálisis y trasplante renal. Además, analizará los efectos renales (metabolismo energético y morfología mitocondrial) y cognitivos de la intervención. Otro punto importante es que evaluará la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con ERC.

Otros estudios en desarrollo incluyen el GLUTRE-PO²¹, que busca determinar los efectos de los iSLGT-2 a seis meses sobre los marcadores de senescencia, inflamación y daño tubulointerstitial en pacientes con ERC, con DM y sin ella. Asimismo, la investigación de Srisawat²² está evaluando los efectos nefroprotectores de la empagliflozina en comparación con placebo, en pacientes que presentaron una lesión renal aguda grado 2 a 3 evaluando el compuesto primario de mortalidad por enfermedad renal aguda, TRR, nueva ERC establecida y progresión en estadios de ERC. Por su parte, el ensayo de Mohsen²³ explora el impacto de los iSLGT-2 en la progresión de la ERC (TFGe 25-75 mL/min/1,73 m²) en pacientes no diabéticos y la posibilidad de un impacto negativo sobre el metabolismo óseo y mineral mediante Tc cuantitativa. Adicionalmente, un estudio desarrollado en el National Taiwan University Hospital²⁴ investiga si los iSGLT-2 pueden representar una opción terapéutica para la lesión renal aguda y su potencial para prevenir la progresión a ERC, teniendo como medida el cambio en el nivel de albuminuria en comparación con el valor inicial. El ensayo liderado por Mavrakanas²⁵ tiene como objetivo caracterizar la farmacocinética, farmacodinamia y eficacia de la canagliflozina en pacientes con ERC avanzada, incluyendo aquellos en hemodiálisis.

En cuanto a estudios centrados en etiologías específicas de la ERC, el ensayo de Fehr y Hofmann²⁶ investiga el papel de los iSLGT-2 en el manejo de los electrolitos en pacientes con ERC poliquística autosómica dominante. De manera similar, el estudio de Yap²⁷ examina los efectos de los iSLGT-2 sobre la evolución de la función renal en pacientes con nefritis lúpica y ERC, basándose en una correlación significativa entre células B de memoria circulante y la expresión de SLGT-2 en pacientes con nefritis lúpica.

CONCLUSIÓN

Los estudios realizados hasta la fecha demuestran que los inhibidores de SLGT-2 retrasan la progresión de la ERC en pacientes con nefropatía diabética. Este hallazgo

ha llevado a la exploración de su efecto en pacientes con ERC de otras etiologías, y actualmente se encuentran en desarrollo estudios que investigan su utilidad en insuficiencia renal aguda (IRA) y en pacientes sometidos a terapia dialítica o reemplazo renal. Aunque los mecanismos de nefroprotección aún no están completamente esclarecidos, existen protocolos en curso que buscan comprender mejor esta fisiología protectora. En conclusión, iniciar el tratamiento con inhibidores de SLGT-2 en pacientes con ERC se considera seguro y recomendable para aquellos con una TFGe de 20-45 mL/min/1,73 m² y RAC >200 mg/g, y se espera que su indicación se amplíe para incluir a pacientes con ERC de etiologías diversas, como riñón poliquístico o nefritis lúpica, así como en estadios avanzados de la enfermedad.

Contribuciones de autores: Conceptualización, Curación de datos, Metodología, Investigación, Administración del proyecto, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción-Borrador original, Redacción-Revisión y edición (AME, JCGP, GO).

Conflicto de intereses: los autores declaran no poseer conflictos de intereses relacionados con el contenido del presente trabajo.

Financiamiento: los autores declaran que este estudio no recibió financiamiento de ninguna fuente externa.

REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2024;105(4S):S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>.
2. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>.
3. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(4):435-447. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036>.
4. Verma S, Mazer CD, Yan AT, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease: the EMPA-HEART cardioLink-6 randomized clinical trial. *Circulation.* 2019;140(21):1693-1702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375>.
5. Kario K, Okada K, Kato M, et al. Twenty-four-hour blood pressure-lowering effect of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation.* 2019;139(18):2089-2097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076>.
6. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
7. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
8. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>.
9. Lim S, Bae JH, Oh H, et al. Effect of ertugliflozin on left ventricular function in type 2 diabetes and pre-heart failure: the Ertu-GLS randomized clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):373. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02463-0>.
10. Tsai WH, Chuang SM, Liu SC, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a systematic review

- and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):15364. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94945-4>.
11. Zhou Z, Jardine MJ, Li Q, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on stroke and atrial fibrillation in diabetic kidney disease: results from the CREDENCE trial and meta-analysis. *Stroke.* 2021;52(5):1545-1556. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031623>.
 12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
 13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021;385(16):1451-1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
 14. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022;10(3):184-197. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.11.006>.
 15. Inserra F, Lavenia G, Taylor MF, et al. Protección cardiovascular, renal y cerebral, de los iSGLT2. Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2023;43(03):184-196.
 16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>.
 17. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>.
 18. Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, et al. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(9):2505-2513. <https://doi.org/10.1111/dom.15122>.
 19. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788-1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8).
 20. ClinicalTrials.gov. NCT05374291. The RENAL LIFECYCLE Trial: a RCT to assess the effect of dapagliflozin on renal and cardiovascular outcomes in patients with severe CKD [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2022 [citado 2025 abr 10]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05374291>.
 21. ClinicalTrials.gov. NCT05998837. GLUCose transport and REnalPROtection in Chronic Kidney Disease (GLUTREPRO) [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2025 [citado 2025 abr 10]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05998837>.
 22. ClinicalTrials.gov. NCT05360615. The effects of empagliflozin on renal outcomes in post severe acute kidney injury survivors [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2025 [citado 2025 may 1]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05360615>.
 23. ClinicalTrials.gov. NCT05735197. Effect of dapagliflozin on renal outcomes and bone mineral disease in non-diabetic chronic kidney disease patients [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2024 [citado 2025 may 1]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05735197>.
 24. ClinicalTrials.gov. NCT06528405. The efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with acute kidney disease (ESS-AKD) [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2025 [citado 2025 may 1]. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06528405>.
 25. ClinicalTrials.gov. NCT05309785. Safety and efficacy of canagliflozin in advanced CKD (SIP-AKiD) [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2025 [citado 2025 may 1]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309785>.
 26. ClinicalTrials.gov. NCT06435858. Short-term effects of an SGLT2 inhibitor on divalent ions in autosomal dominant polycystic kidney disease (SIDIA) [Internet]. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2025 [citado 2025 may 4]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06435858>.
 27. ClinicalTrials.gov. NCT06155604. SGLT2 inhibitor in lupus nephritis patients with chronic kidney disease. Bethesda, MD: ClinicalTrials.Gov; 2025 [citado 2025 may 1]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06155604>.