



**BUAP**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los  
Trabajadores del Estado**

**Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud**

**Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**Facultad de Medicina**

**Título de tesis**

“Utilidad terapéutica de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2,  
sobre la proteinuria en pacientes con Enfermedad Renal Crónica en el hospital  
regional ISSSTE Puebla, durante el periodo enero 2023 a enero 2024”

**Para obtener el diploma en la especialidad de Nefrología**

**Presenta**

Dr. Alan Arzeta Popoca

**Asesores Expertos:**

MD PhD Gabriela Salas Pérez.  
Dra. María Sofía Hernández de la Cruz.

**Asesores Metodológicos**

MD PhD José Luis Gálvez Romero  
Dr. Óscar Palmeros Rojas



**Número de registro: 053.2023**

Puebla de Zaragoza, Puebla agosto 2024

## I. AGRADECIMIENTOS

A mi madre

Siempre serás la primera y la persona más importante al brindarme una guía sobre la cual guiar mis pasos, fueron tiempos difíciles al inicio, y sin duda durante todos estos años, nunca me hiciste falta. Nunca dejaré de decirlo, estoy eternamente agradecido, nunca llegaré a pagar todo lo que hiciste por mi todo este tiempo. Gracias.

A mi padre

Muchas gracias por siempre estar al pendiente de mí. El apoyo y la orientación en cualquier cosa siempre me han guiado en este camino el cual he elegido llamado vida.

A mis tíos

Gracias por nunca dejar de estar conmigo en cualquier situación y siempre apoyarme, ahora se culmina un paso más. Muchas gracias por todo.

A mis asesores:

Gracias por el tiempo dedicado a la realización de este proyecto, con la finalidad de lograr aportar algo a la sociedad y ayudar a las personas que más nos necesitan. Gracias por sus consejos y experiencia compartidas.

A mis maestros

Siempre presentes durante mi formación, y con alguna enseñanza para brindarme, sin ustedes esto no sería posible.

In Memoriam


Abuelita, aunque ya no estes con nosotros, tu luz siempre guió mis pasos para ser un mejor médico y persona, sin ti, jamás hubiera podido iniciar este camino hace ya varios años. Síguenos cuidando, te quiero mucho.

Abuelito, este logro es tuyo también, nunca pudiste verme como médico, y ahora ya hasta subespecialista, siempre honraré tu memoria.

Tía Vito, estuviste en los tiempos más difíciles, gracias por siempre apoyarme, estarás trataré de hacerte sentir orgullosa.

Algún día nos volveremos a ver...

## II. AUTORIZACIÓN



---

**Dr. Carlos Efrén Ruiz Cancino**  
Director Hospital Regional Puebla  
ISSSTE



---

**Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar**  
Coordinador de Enseñanza e  
Investigación



---

**M. D. Ph. D. José Luis Gálvez Romero**  
Jefatura de Investigación



---

**M. D. Ph. D. Gabrielá Salas Pérez.**  
Asesor Experto



---

**Dra. María Sofía Hernández de la Cruz**  
Asesor Experto



---

**Dr. Alan Arzeta Popoca**  
Tesisista

### III. ÍNDICE

I.	AGRADECIMIENTOS .....	2
II.	AUTORIZACIÓN .....	3
III.	ÍNDICE.....	4
IV.	RESUMEN .....	6
V.	INTRODUCCIÓN.....	7
VI.	ANTECEDENTES.....	9
i.	Antecedentes generales .....	9
ii.	Antecedentes específicos .....	10
VII.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
VIII.	OBJETIVOS.....	14
i.	Objetivo general.....	14
ii.	Objetivos específicos .....	14
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
i.	Población de estudio.....	14
ii.	Definición del grupo control.....	14
iii.	Definición del grupo a intervenir.....	15
iv.	Criterios de inclusión .....	15
v.	Criterios de exclusión.....	15
vi.	Criterios de eliminación .....	15
vii.	Tipo de muestreo. ....	15
viii.	Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra ...	15
ix.	Descripción operacional de las variables. ....	16
x.	Técnicas y procedimientos empleados .....	19
xi.	Procesamiento y análisis estadístico. ....	19
X.	ASPECTOS ÉTICOS. ....	20
XI.	RESULTADOS.....	21
i.	Características de la población .....	21
ii.	Asociaciones estadísticas .....	22
XII.	DISCUSIÓN.....	30
XIII.	CONCLUSIONES.....	32
i.	Conclusiones específicas .....	32

ii.	Conclusión general .....	32
XIV.	Recomendaciones .....	33
XV.	Propuesta de mejora (algoritmo).....	33
XVI.	BIBLIOGRAFÍA.....	34
XVII.	ANEXOS.....	37

## IV. RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La enfermedad renal es un problema de salud grave, por lo tanto, la valoración inicial incluye la estimación de la tasa de filtración glomerular basada en la creatinina sérica y la albuminuria, determinada por la relación albuminuria-creatinuria o la recolección de orina de 24 horas. La albuminuria es uno de los principales marcadores de progresión y daño renal, entre los fármacos que ayudan a disminuir la proteinuria se encuentran los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

**OBJETIVO:** Comparar la utilidad terapéutica de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio cuasi experimental, longitudinal, prospectivo y homodémico. Participaron pacientes con enfermedad renal crónica (eTFG de 20-65 ml/min) que acudieron a consulta externa de nefrología y presentaban cualquier grado de proteinuria en su examen de orina. A un grupo se les otorgó dapagliflozina como su tratamiento base. Se realizó seguimiento durante 13 meses con visitas periódicas con resultados de laboratorio cada 3 a 4 meses, valorando los resultados obtenidos.

**RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 58 pacientes, 20 paciente en el grupo con tratamiento estándar y 38 en el grupo de dapagliflozina, en cada visita al consultorio se recolectaban sus datos, los eventos de interés que se querían estudiar fueron: progresión (aumento del 30% de la albuminuria inicial) y mejoría (disminución del 30% de la albuminuria inicial). Encontrando que los pacientes con dapagliflozina tuvieron menos riesgo de progresión ( $p < 0.001$ ) en comparación con el otro grupo, sin embargo, los datos no proporcionaron evidencia de que el medicamento pudiera reducir la albuminuria de los pacientes ( $p = 0.7$ ).

### **CONCLUSIÓN:**

Los pacientes tratados con iSGLT-2 en comparación con el grupo control, no mostraron disminución en la proteinuria; sin embargo, si presentaron protección contra la progresión de esta. Así mismo se demostró que la dapagliflozina muestra mayor protección en mujeres, pacientes con diabetes y cardiopatas. Ante el potencial efecto conservador de la función renal, es necesario continuar con esta línea de investigación e incluir pacientes con menor tasa de filtrado glomerular.

## V. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se ha descrito como una enfermedad que representa un grave problema de salud pública en México y en el mundo. Su causa es multifactorial y se encuentra fuertemente asociada a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población, como la diabetes y la hipertensión. Su impacto en la salud pública se refleja en la alta demanda de recursos humanos, económicos y de infraestructura que su tratamiento requiere. Asimismo, es la segunda causa de años de vida perdidos en Latinoamérica (Tamayo y Orozco & Lastrini Quiroz, 2016).

Esta enfermedad tiene un impacto indirecto en la morbilidad y mortalidad global al aumentar el riesgo de presentar otras cinco patologías importantes: enfermedades del corazón, diabetes, hipertensión, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y malaria (Luyckx et al., 2018).

En 2017, se reportó una incidencia de ERC del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México (James et al., 2018). Además, la ERC en México tiene un gran impacto en las finanzas de las instituciones y en la economía de las familias. En 2014, el gasto en salud anual medio por esta patología se estimó en 8,966 dólares estadounidenses (USD) en la Secretaría de Salud, y de 9,091 USD en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (Figueroa-Lara et al., 2016). Uno de los principales problemas, al igual que otras enfermedades crónicas no transmisibles, es su diagnóstico tardío debido a la ausencia de síntomas en etapas tempranas. Se estima que, en la actualidad, alrededor de 6.2 millones de mexicanos con diabetes tienen insuficiencia renal en sus distintas etapas, sin que necesariamente todos ellos sepan que la padecen. Hasta el 98% de las personas con ERC por diabetes en México se encuentra en etapas tempranas, cuando por fortuna la ERC es todavía controlable y reversible. Sin embargo, estos datos no incluyen a los enfermos que, por otras causas como hipertensión arterial sistémica, enfermedades autoinmunes, infecciones, antecedentes congénitos, problemas obstructivos y daño por fármacos, también desarrollan ERC de manera progresiva hasta llegar a las etapas tardías, generalmente de manera silenciosa (Tamayo et al., 2016).

Los programas de salud pública destinados a reducir los factores de riesgo de enfermedades que pueden conducir a la ERC, como diabetes, hipertensión y obesidad, así como la detección temprana y el control adecuado de estas enfermedades son de suma importancia para reducir la incidencia de ERC.

Como en los países desarrollados, la diabetes y la hipertensión son las causas más frecuentes de enfermedad renal crónica en la mayoría de los países de Latinoamérica. Los países con tasas altas de enfermedad renal crónica tienden a ser aquellos con alta prevalencia de diabetes también (México, Chile y Brasil). Así mismo en la última década ha habido una epidemia de ERC de origen desconocido en centro américa,

denominado nefropatía mesoamericana. De la cual la precisa causa de esta enfermedad es desconocida, sin embargo, la deshidratación y las altas dosis de analgésicos juegan un rol importante (Obrador et al., 2016).

Desafortunadamente, la reducción de los factores de riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles, como las dietas poco saludables, la inactividad física y el consumo de tabaco, implican cambios en el estilo de vida que son difíciles de lograr. Además, la pobreza puede contribuir a la dificultad de reducir estos factores de riesgo porque se ha demostrado que está fuertemente asociada con el desarrollo de la obesidad, que a su vez es un factor de riesgo para la diabetes y la hipertensión (Obrador et al., 2016).

La prevalencia de diabetes ha crecido exponencialmente en los últimos años, y la nefropatía diabética tiene un riesgo desproporcionadamente alto para la enfermedad cardiovascular; los pacientes que no padecen esta condición tienen una tasa de mortalidad similar a la población general. Las complicaciones cardiovasculares pueden ir desde un infarto agudo de miocardio hasta enfermedad arterial periférica. Por lo tanto, la prevención juega un papel crucial para impedir la progresión de la enfermedad renal en estos pacientes y asegurar un mejor pronóstico (Pálsson & Patel, 2014).

De acuerdo con cifras oficiales, el 70% de todas las muertes son representadas por enfermedades crónicas no transmisibles. Desafortunadamente, en México no contamos con información precisa, ya que no existe un registro nacional centralizado de casos de padecimientos renales, lo cual sería de gran valor para determinar la caracterización, incidencias y prevalencias, análisis de costos, planeación de acciones y recursos. Muchas de las verdaderas causas de muerte atribuibles a la ERC, en su progresión desde las etapas tempranas, quedan ocultas dentro de un genérico que casi siempre se reporta como muertes por enfermedad cardiovascular (Tamayo y Orozco & Lastrini Quiroz, 2016).

La enfermedad renal está asociada con un enorme gasto económico. Se estima que los países con altos ingresos gastan más del 2-3% de su presupuesto anual de salud en el tratamiento de la enfermedad renal crónica terminal; sin embargo, aquellos que reciben dicho tratamiento representan menos del 0.03% de la población total (Luyckx et al., 2018). A pesar de estas barreras, un programa estructurado debería tener un impacto positivo en la prevención y el control de las enfermedades crónicas no transmisibles que conducen a la insuficiencia renal, así como la vigilancia de la función renal y la detección temprana de la insuficiencia renal.

El propósito del presente estudio fue demostrar, en la población mexicana, el efecto del control de la proteinuria en el deterioro del funcionamiento renal, usando los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

## VI. ANTECEDENTES

### i. Antecedentes generales

Como ya se comentó, la enfermedad renal representa un gran reto, por la relevancia que esta conlleva en el ámbito de la salud pública. Dentro de la valoración inicial para esta patología se incluye la determinación de la tasa de filtración glomerular estimada (eTFG), basada en el nivel de creatinina sérica, así como la albuminuria, que se puede determinar mediante la relación albuminuria-creatinuria. Este tipo de pruebas no son caras y están ampliamente disponibles en los laboratorios clínicos para la detección temprana ya que constituyen algunas de los exámenes rutinarios en la práctica clínica (Levey et al., 2022).

El cálculo de la eTFG por niveles de Cistatina C sérica sola o con los niveles de creatinina (eTFG<sub>cis</sub> y eTFG<sub>cr-cis</sub>, respectivamente) es recomendada como prueba confirmatoria, pero esta menos disponible, particularmente en países fuera de Estado Unidos y el este de Europa (Obrador et al., 2016).

Las guías actuales han marcado a la enfermedad renal crónica como un desorden heterogéneo caracterizado por anormalidades en la función o estructura con implicaciones para la salud (Nørgaard et al., 2019). Las anormalidades funcionales están relacionadas con la disminución de la TFG, mientras que las anormalidades estructurales se infieren por marcadores de daño renal que incluyen el incremento en la albuminuria y anormalidades en el sedimento urinario e imágenes (Nagasu et al., 2021).

La enfermedad renal se clasifica según la causa y la severidad de la TFG y albuminuria, ya que esta clasificación es crucial para el pronóstico y tratamiento (Levey et al., 2022).

La TFG es un índice de función renal, y una disminución refleja una reducción en el número de nefronas o en la TFG de cada nefrona individual. La albuminuria, por su parte, sirve como marcador de daño renal, indicando disfunción en la permeabilidad de la barrera glomerular hacia las macromoléculas. Según Obrador et al., 2016, la enfermedad renal crónica se puede definir como una disminución de la TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> por más de 3 meses o una relación albuminuria-creatinuria elevada durante el mismo período.

Factores de riesgo como la edad, diabetes, hipertensión arterial sistémica y obesidad promueven la albuminuria a través de diversos mecanismos. La albuminuria, a su vez, puede llevar a complicaciones como hipoalbuminemia, hiperlipidemia, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, y deterioro de la TFG. Las principales complicaciones relacionadas con la disminución de la TFG y el aumento de la

albuminuria incluyen enfermedades cardiovasculares, sobrecarga hídrica, anemia, malnutrición, infecciones, alteraciones cognitivas y fragilidad (Chu et al., 2019).

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) disminuyen las concentraciones de glucosa de manera independiente de la insulina, inhibiendo su reabsorción en el túbulo proximal renal (Tsimihodimos et al., 2018).

Los estudios Empagliflozin Cardiovascular Outcomes and Mortality in Type 2 Diabetes (EMPAREG OUTCOME) y Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) mostraron una reducción significativa en eventos cardiovasculares con el uso de empaglifozina y canaglifozina, respectivamente, en pacientes con diabetes tipo 2. Además, estos estudios demostraron que los inhibidores de SGLT2 tienen efectos renoprotectores significativos, aunque los mecanismos exactos aún no se han delineado completamente (Tsimihodimos et al., 2018).

Específicamente, la empaglifozina reduce el empeoramiento renal en un 39% y la relación albúmina-creatinina en un 25% en pacientes con microalbuminuria, mientras que en aquellos con macroalbuminuria, la reducción es del 32%. En el programa CANVAS, la administración de canaglifozina resultó en una disminución significativa del evento renal en un 40% y una mejora en la progresión de la albuminuria en un 27% (Thomas & Cherney, 2018). Además, un análisis del EMPAREG OUTCOME mostró que la empaglifozina, además de su efecto renal, redujo la mortalidad cardiovascular y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

## **ii. Antecedentes específicos**

En estudios con dapagliflozina, se demostró una reducción en la excreción de albúmina urinaria, mientras que la eTFG al final del seguimiento fue similar en el grupo de dapagliflozina y el grupo control (Mosenzon et al., 2019a).

Un análisis cuidadoso de los resultados del EMPAREG OUTCOME demostró que la administración en agudo es seguida de una disminución transitoria de la eTGF en las primeras 4 semanas de tratamiento, la cual se estabiliza posteriormente. Esta disminución aguda es debido a la natriuresis y la diuresis osmótica inducida por la depleción de volumen extravascular, sin embargo, también restaura las anomalías tubulares mediadas por la diabetes. La reducción de la reabsorción de sodio y glucosa en los túbulos proximales está asociada con un aumento de cloruro de sodio a nivel de la mácula densa, lo que resulta en vasoconstricción de la arteriola aferente por la liberación de sustancias como adenosina, prostaglandinas H2 y tromboxano A2. El resultado neto es una disminución de la presión intraglomerular (Tsimihodimos et al., 2018).

Las hipótesis que se han teorizado como mecanismos de renoprotección incluyen la reducción de los niveles de glucosa, que está asociada con la incidencia de complicaciones microvasculares, incluida la nefropatía diabética (Levey et al., 2022). También se considera la disminución de la glucotoxicidad y la resistencia a la insulina, factores adversos que afectan los tejidos renales y extrarrenales. La disminución de la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal puede contribuir a los efectos renoprotectores mediante la reducción del daño mediado por la glucotoxicidad en las células tubulares proximales.

Otra hipótesis de nefroprotección es la hemodinámica, que sugiere la restauración de las anomalías tubulares con una disminución de la presión intraglomerular, reducción de la hiperfiltración diabética, así como de la albuminuria y, a largo plazo, la preservación de la función renal, ya que la albuminuria es un marcador de nefropatía y contribuye al daño renal (Škrtić et al., 2014).

Los iSGLT2 disminuyen la presión arterial entre 3-6 mmHg y la rigidez vascular; sin embargo, esta reducción no es significativa para la protección renal a largo plazo que presentan estos medicamentos (Tsimihodimos et al., 2018).

Entre otras teorías se han expuesto los efectos metabólicos que presentan este tipo de medicamento, entre las que se incluyen (Tsimihodimos et al., 2016):

- Disminución peso de hasta un 2.5% en adultos con sobrepeso
- Reducción de las concentraciones de ácido úrico, que está involucrado en la nefroprotección ya que se ha asociado con hipertensión, daño vascular y alteraciones en el funcionamiento renal
- La hiperglucagonemia resultante de la administración de estos medicamentos es beneficiosa, ya que produce vasodilatación, incremento de la TFG, así como de la natriuresis y kaliuresis.

Existe múltiples estudios como el realizado por Heerspink et al., 2020, denominado CVD-REAL 3, un estudio de cohorte multinacional de observación cuyo objetivo fue valorar los beneficios del tratamiento con iSGLT2 en pacientes con diabetes tipo 2. Uno de los resultados más importantes de este estudio fue la reducción en la progresión de la enfermedad renal y el menor riesgo de eventos adversos comparado con otros medicamentos hipoglucemiantes.

Li et al., 2018, realizó un metaanálisis con 4,828 pacientes añadiendo al tratamiento con iSGLT2 inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, observando una disminución de la hemoglobina glucosilada y, por consiguiente, un mejor control glucémico, disminución de peso, mejora en la presión arterial y niveles de colesterol y triglicéridos, impactando de forma significativa en su riesgo cardiovascular.

El efecto de la dapagliflozina en la albuminuria en el estudio DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events) incluyó a 17,160 pacientes con diabetes tipo 2, realizando mediciones de relación albúmina-creatinina urinaria al inicio, 6 y 12 meses, y posteriormente cada año. Dividiendo la albuminuria en <15, 15-30, 30-300 y >300mg/g, se demostró un efecto favorable, sugiriendo que los iSGLT2 pueden ser utilizados como parte de la prevención primaria de la enfermedad renal diabética (Mosenson et al., 2021).

Nagasu et al., 2021, con base en Japan Chronic Kidney Disease Database, realizó un estudio en el que dividió a los pacientes que recibían o no tratamiento con iSGLT-2. En un total de 1,033 pacientes, se observó una menor disminución de la tasa de filtrado glomerular en aquellos tratados con iSGLT2.

En México, se realizó un consenso para el uso de los iSGLT2 derivado de diversos estudios a nivel mundial, donde se demostró su efecto benéfico a nivel de la vasculatura y en la progresión de la nefropatía diabética, mejorando la calidad de vida de estos pacientes (Morales-Olvera et al., 2017).

Sin embargo, el consenso mencionado es el único publicado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, lo cual motivó la realización de este estudio para demostrar si la población mexicana se beneficia del uso de estos medicamentos, ya que actualmente se encuentran dentro del cuadro básico y de las guías más actuales para el manejo de pacientes con diabetes. Se puede emplear en pacientes con daño renal para frenar la progresión de la enfermedad renal crónica, mejorar la calidad de vida y, de forma secundaria, disminuir los gastos generados por las complicaciones de esta enfermedad.

## VII. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basado en estadísticas tanto a nivel nacional como internacional, la enfermedad renal crónica en su estadio final representa una gran carga para todos los sistemas de salud, ya que los tratamientos de sustitución renal (diálisis, hemodiálisis y trasplante renal) son terapias muy costosas. Además, la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares responsables se ve afectada. Por lo tanto, es conveniente para países en vías de desarrollo, como el nuestro, enfocarse en la prevención a largo plazo. En este contexto, se han llevado a cabo estudios que buscan identificar factores de riesgo para la progresión de la enfermedad renal crónica, concluyendo la mayoría de ellos que la albuminuria es uno de los principales factores.

En respuesta a esto, se han desarrollado diversos fármacos que buscan disminuir la progresión de la enfermedad renal. Entre estos, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) destacan, ya que múltiples estudios y guías internacionales avalan que son el mejor tratamiento para prevenir la progresión de la enfermedad renal, reduciendo de manera significativa la proteinuria.

Actualmente, no existen estudios en el Hospital Regional ISSSTE Puebla sobre las medidas de progresión de la enfermedad renal crónica relacionadas con el uso de estos fármacos en la población con daño renal ya establecido.

Con base en esto, el presente protocolo pretende responder la siguiente pregunta:

¿Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, en pacientes con enfermedad renal crónica pueden disminuir la proteinuria y por lo tanto la progresión hacia el estadio final de la enfermedad renal crónica?

## VIII. OBJETIVOS

### i. Objetivo general

- Comparar la utilidad terapéutica de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, sobre la proteinuria en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

### ii. Objetivos específicos

- Comparar el grado de albuminuria en los pacientes con iSGLT2 antes y después del su uso.
- Comparar la incidencia de lesión renal aguda en ambos grupos.
- Comparar la incidencia de terapia renal sustitutiva en ambos grupos.
- Determinar los factores de riesgo asociados a la albuminuria
- Determinar modelos probabilísticos asociados a la progresión o regresión de la albuminuria.

## IX. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo fue un estudio cuasiexperimental, con objetivo comparativo entre dos grupos homodémicos, donde el investigador realizó una maniobra experimental; con una temporalidad longitudinal prospectivo.

### i. Población de estudio

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla, ambos géneros, mayores de 18 años, con enfermedad renal crónica con tasa de filtrado glomerular entre 20-65ml/min/1.73m<sup>2</sup> que presente en examen general de orina cualquier grado de proteinuria.

### ii. Definición del grupo control

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla con enfermedad renal crónica que acudan a valoración a la consulta externa de nefrología, con estimación de la tasa de filtrado glomerular entre 20-65ml/min/1.73m<sup>2</sup> que presente en examen general de orina cualquier grado de proteinuria a los cuales se les dio tratamiento estándar antiproteinúrico.

### iii. Definición del grupo a intervenir

Pacientes derechohabientes del Hospital Regional ISSSTE Puebla con enfermedad renal crónica con estimación de la tasa de filtrado glomerular entre 20-65ml/min/1.73m<sup>2</sup> que presente en examen general de orina cualquier grado de proteinuria previo a la administración de iSGT2.

### iv. Criterios de inclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica con estimación de la tasa de filtrado glomerular entre 20-65ml/min/1.73m<sup>2</sup> que presente en examen general de orina cualquier grado de proteinuria determinado por cualquier método.
- Pacientes mayores de 18-70 años.
- Pacientes que se valoren en cualquier turno de la consulta externa de nefrología.

### v. Criterios de exclusión.

- Pacientes que no firmen consentimiento informado.
- Pacientes sin proteinuria.
- Pacientes alérgicos al compuesto activo del iSGLT-2.

### vi. Criterios de eliminación

- Pacientes que no acudan a revaloraciones a la consulta externa de nefrología o que acuden con resultados de laboratorio incompletos.
- Pacientes que discontinúen el tratamiento por más de 1 mes durante el seguimiento.
- Pacientes que presenten efectos adversos a la administración del fármaco.

### vii. Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico

Consideramos todo el universo de pacientes que acudan a valoración a la consulta externa de nefrología, con eTFG entre 20-65ml/min/1.73m<sup>2</sup> que presente en examen general de orina cualquier grado de proteinuria y que lleven seguimiento en el Hospital Regional ISSSTE Puebla durante el periodo de enero 2023 a enero 2024.

### viii. Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

Se realizó un estudio de cuasi experimental con 2 grupos. Los datos obtenidos previamente por Mosenzon et al., 2019b, indican que una tasa sobre los controles es

0.17. Si el verdadero riesgo relativo de falla para sujetos expuestos con respecto al control es 1.82, necesitaremos estudiar 24 sujetos expuestos y 24 sujetos control para ser capaces de rechazar la hipótesis nula que este riesgo relativo iguala a 1 con una probabilidad de error tipo I del 5 % y una potencia del 80 %.

### ix. Descripción operacional de las variables.

Tabla 1. Descripción operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación metodológica	Escala de medición	Valor	Instrumento de medición
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Pacientes que recibieron iSGLT-2 como parte de su tratamiento	Dependiente	Catégorica nominal dicotómica	Si= 1 No= 0	Expediente clínico
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina de los seres humanos	Características fenotípicas de hombre o mujer	Independiente	Catégorica Nominal dicotómica	Hombre = 0 Mujer = 1	Expediente clínico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Número de años de vida a partir del nacimiento	Independiente	Cuantitativa continua	Edad en años	Expediente clínico
Índice de masa corporal	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud	Índice de masa del paciente en con ERC	Independiente	Catégorica cuantitativa	kg/m <sup>2</sup>	Cálculo de IMC
Tiempo de diagnóstico de diabetes tipo 2	Tiempo desde inicio de tratamiento para diabetes tipo 2	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes tipo 2 al ingreso a medicina interna	Independiente	Cuantitativa continua	Años NA: si no tiene DT2	Expediente clínico
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad primaria	Otras patologías además de DT2	Independiente	Catégorica Nominal	Hipertensión arterial, Alteraciones tiroideas, Cardiopatías, Evento vascular cerebral, otras no asociadas a DT2	Expediente clínico
Glucosa sérica	Niveles de glucosa obtenidos a partir de una muestra de sangre	Cantidad de glucosa sérica en los laboratorios	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dl	Expediente clínico
Hemoglobina glucosilada	Valor de la fracción de la hemoglobina que tiene glucosa adherida	Porcentaje de hemoglobina glucosilada	Independiente	Cuantitativa continua	Porcentaje (%)	Expediente clínico
Hemoglobina	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los	Cantidad de hemoglobina	Independiente	Cuantitativa continua	g/dl	Expediente clínico

	vertebrados, cuya función consiste en captar el oxígeno de los alveolos pulmonares y comunicarlo a los tejidos					
Estimación de la tasa de filtrado glomerular por CKD-epi	Ecuación que presenta distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina para la estimación del funcionamiento renal. Según el mismo estudio, la comparación de CKD-EPI frente a MDRD-IDMS pone de manifiesto que la primera produce mejores resultados, en especial para valores de FG superiores a 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , mejorando la imprecisión y la exactitud frente a la medida directa del FG, motivo por el cual los autores llegan a la conclusión que CKD-EPI debería sustituir a MDRD-IDMS en la práctica clínica habitual.	Estimación de la función renal con la creatinina al ingreso del paciente.	Independiente	Cuantitativa continua	ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Expediente clínico
Creatinina	Compuesto generado a partir de la creación de la creatina, producto de desecho normal de los músculos	Determinación de creatinina en el paciente	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dl	Expediente clínico
Ácido úrico	Ácido débil producido en el hígado, músculos, intestinos, riñones como producto final de las purinas derivado de la enzima xantina oxidasa	Determinación de ácido úrico en el paciente	Independiente	Cuantitativa continua	mg/dl	Expediente clínico
Sodio	Ion de mayor concentración extracelular	Determinación de sodio en el paciente	Independiente	Cuantitativa continua	meq/L	Expediente clínico
Urocultivo	Prueba diagnóstica donde se incuba orina para el crecimiento de microorganismos causantes de	Microorganismo aislado en el medio de cultivo obtenido de una muestra de orina	Independiente	Cuantitativa continua	Microorganismo aislado NA: sin crecimiento	Expediente clínico

	sintomatología urinaria					
Albuminuria en orina espontánea	Determinación de albúmina en orina espontánea	Determinación de albumina en orina espontánea	Independiente	Cuantitativa continua	g/L	Expediente clínico
Creatinuria en orina espontánea	Determinación de creatinina en orina espontánea	Determinación de creatinina en orina espontánea	Independiente	Cuantitativa continua	mg/L	Expediente clínico
Proteinuria en orina espontánea	Determinación de proteínas en orina espontánea	Determinación de proteínas en orina espontánea	Independiente	Cuantitativa continua	g/L	Expediente clínico
Albuminuria en orina de 24hrs	Determinación de albúmina en recolección de orina de 24hrs	Determinación de albumina en orina de 24hrs	Independiente	Cuantitativa continua	mg/24hrs	Expediente clínico
Creatinuria en orina de 24hrs	Determinación de creatinina en recolección de orina de 24hrs	Determinación de creatinina en orina de 24hrs	Independiente	Cuantitativa continua	mg/24hrs	Expediente clínico
Proteinuria en orina de 24hrs	Determinación de proteínas en recolección de orina de 24hrs	Determinación de proteínas en orina de 24hrs	Independiente	Cuantitativa continua	mg/24hrs	Expediente clínico
Lesión renal aguda	Agudización de la enfermedad renal crónica ya establecida en un periodo menor a 7 días	Cambio de creatinina previo a la basal	Independiente	Categórica Nominal	KDIGO 1: Crs basal 1.5-1.9x o >0.3 KDIGO 2: 2.0-2.9X Crs basal KDIGO 3: >3X CrS basal o CrS >4mg/dl o inicio de TRS	Expediente clínico
Duplicación de creatinina basal	Cambio de la creatinina sérica durante el seguimiento	Comparación de la creatinina basal con la inicial	Independiente	Categórica ordinal	---	Expediente clínico
Terapia renal sustitutiva	Tratamiento el cual se realiza cuando el paciente tiene TFG <15ml/min, con la finalidad de mejorar la calidad de vida	El paciente requirió TRS	Independiente	Categórica Nominal dicotómica	0= No 1= Si	Expediente clínico
Progresión	Avanzar o proseguir en algo	Aumento del 30% o más de la albuminuria inicial a la final	Independiente	Cuantitativa continua	%	Expediente clínico
Mejoría	Ventaja o superioridad de algo respecto de otra cosa.	Disminución del 30% o más de la albuminuria inicial a la final	Independiente	Cuantitativa continua	%	Expediente clínico

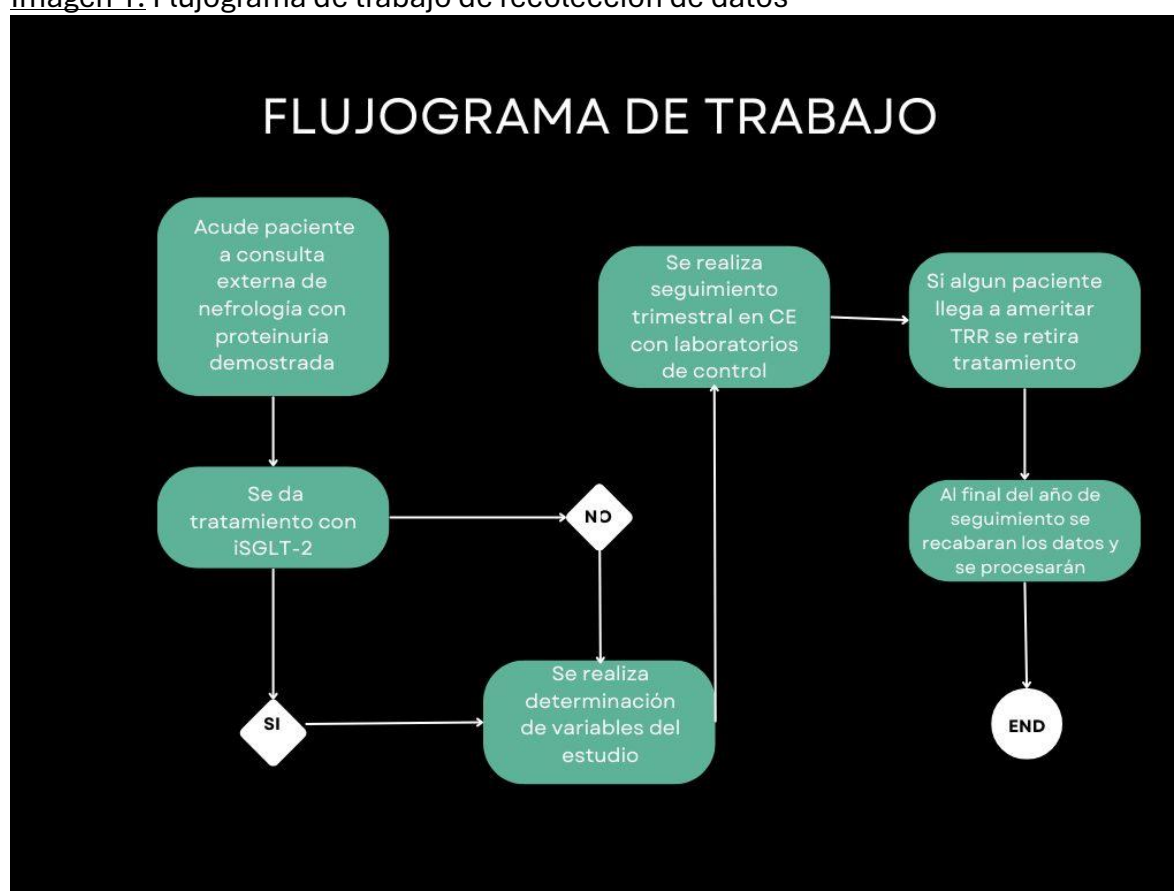
## x. Técnicas y procedimientos empleados

Se incluyeron a todos los pacientes registrados con el tratamiento de dapagliflozina que tuvieron consulta en nefrología y que presentaron proteinuria en cualquier grado demostrado por tira reactiva en el examen general de orina o por determinación de esta en orina espontánea o en recolección de orina de 24hrs.

Se seleccionaron a los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión, se registraron las variables de cada consulta durante 1 año, donde se observó el cambio de éstas y se comparó con el grupo de control que es el que recibió tratamiento convencional para proteinuria, es decir, sin adicionar iSGLT-2.

Al finalizar se realizó un análisis de los datos obtenidos para las conclusiones.

Imagen 1. Flujoograma de trabajo de recolección de datos



## xi. Procesamiento y análisis estadístico.

Dadas las variables obtenidas, se decidió realizar homogenización para el cambio de proteinuria con herramientas validadas por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) que se realizaron por Sumida et al., 2020; una vez realizado lo anterior se prosigió con el análisis estadístico.

Las variables numéricas se describieron en promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se describieron en frecuencia y porcentaje.

Para evaluar la relación entre variables, se calculó OR de prevalencias y se aplicó Chi cuadrada para grupos independientes con una  $p < 0.05$ .

1. Cálculo de la frecuencia relativa de cada variable, y su respectiva correlación con la variable dependiente de la albuminuria.
2. Los datos se presentaron en una tabla de frecuencia.
3. Se usará el estadístico de Chi cuadrada por tratarse de dos grupos independientes.
4. Si son variables ordinarias utilizaremos Rho de Spearman.

Para determinar la utilidad terapéutica de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con enfermedad renal crónica, se definieron dos eventos de interés: Progresión: aumento del 30% o más en albuminuria; Mejoría: disminución del 30% o más en albuminuria (Mosenzon et. al., 2021). Utilizando el estimador de Kaplan-Meier, se comparó el tiempo de seguimiento del grupo dapagliflozina contra el del grupo control, para ambos eventos (Progresión y Mejoría).

Para identificar los factores de riesgo asociados con Progresión y con Mejoría, se empleó el modelo de riesgo proporcional de Cox (Cox DR. 1972).

## **X. ASPECTOS ÉTICOS.**

Se diseñó conforme a las normas internacionales para estudios de investigación, así como lo dictado por la Ley General de Salud Mexicana. El protocolo fue sometido a evaluación por los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla y de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, cuenta con número de registro: 053.2023.

Al ser un estudio de cuasiexperimental, los datos fueron obtenidos de los resultados de laboratorio, notas médicas del expediente de cada uno de los pacientes, bajo consentimiento informado firmado, manteniendo la confidencialidad de la identidad de los pacientes y la de sus datos personales, informándoles sobre el aviso de privacidad.

Se siguieron las indicaciones de bioseguridad de la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 sobre los sistemas de información de registro electrónico para la salud.

## XI. RESULTADOS

La información obtenida en este estudio fue analizada con el programa estadístico R (R Core Team, 2023). Se compararon diferentes características y variables de la muestra, se construyeron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y con el análisis de Cox, se analizaron diferentes modelos de predicción para los eventos de interés.

### i. Características de la población

Durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y enero de 2024, se estudiaron un total de 63 pacientes, de los cuales se incluyeron 58: 38 en el grupo de expuestos (tratados con dapagliflozina) y 20 en el grupo control (tratamiento estándar anti-proteinúrico). Cinco pacientes fueron excluidos: uno no firmó el consentimiento informado y los otros cuatro no asistieron a consultas subsecuentes con determinación de albúmina o proteína en orina.

La edad media en el primer grupo fue de 65 años  $\pm$  11.383, mientras que en el segundo grupo fue de 63.39 años  $\pm$  12.2. El resto de las características demográficas se describen en la Tabla 2.

**TABLA 2.** Características basales de la población estudiada

Variable	Grupo Dapagliflozina (n=38)	Grupo Control (n=20)	* p	Intervalo 95% confianza Para la diferencia de porcentajes o de media
<b>Sexo</b> Fcia (%)				
Masculino	16 (42.1)	8 (40)	0.9	(0.3, 2.8)
Femenino	22 (57.9)	12 (60)		
<b>Diabéticos</b> Fcia (%)	29 (76.3)	13 (65)	0.4	(-0.135, 0.362)
<b>Hipertensos</b> Fcia (%)	35 (92)	16 (80)	0.9	(-1.00, 0.284)
<b>Cardiopatía</b> Fcia (%)	6 (15.7)	5 (25)	0.4	(-0.314, 0.130)
<b>Hipotiroidismo</b> Fcia (%)	5 (13.1)	5 (25)	0.3	(-0.336, 0.0996)
<b>Edad</b> años * $\pm$ DE	63.39	65	0.6	(-8.208, 4.998)
<b>IMC</b> kg/m <sup>2</sup> * $\pm$ DE	26.92	28.11	0.3	(-3.544, 1.160)
<b>Creatinina sérica inicial</b> mg/dl * $\pm$ DE	1.58 $\pm$ 0.07	2.01 $\pm$ 0.73	<b>0.03</b>	(-0.826, -0.053)
<b>Albuminuria inicial</b> mg/g * $\pm$ DE	1052.5 $\pm$ 314.89	1343 $\pm$ 1039	0.6	---

\* p < 0.05

Así mismo al final del estudio, el grupo de dapagliflozina tuvo una albuminuria de 666.54mg/g  $\pm$  745; mientras que el grupo control 1350.19mg/g  $\pm$  967.84 ( $p=0.14$ ). La creatinina del primer grupo fue de 1.89mg/dl  $\pm$  0.85, y para el segundo de 2.83mg/dl  $\pm$  1.339 ( $p=0.05$ ). Ver tabla 3.

Durante el seguimiento, el principal objetivo fue evitar el deterioro de la enfermedad renal crónica y, por ende, la necesidad de terapia de reemplazo renal. Sin embargo, durante el estudio, dos pacientes del grupo de dapagliflozina requirieron terapia de reemplazo renal debido a alguna indicación ( $p=0.425$ ). Ver tabla 3.

**Tabla 3.** Comportamiento de las variables al final del estudio.

Variable	Grupo Dapagliflozina (n=38)	Grupo control (n=20)	* $p$	Intervalo de confianza 95%
Albuminuria mg/g * $\pm$ DE	666.54 $\pm$ 745.076	1350.19 $\pm$ 967.84	0.1	---
Creatinina sérica mg/g * $\pm$ DE	1.89 $\pm$ 0.85	2.83 $\pm$ 1.339	<b>0.05</b>	---
Necesidad de terapia de reemplazo renal Fcia (%)	2 (5.3)	0 (0)	0.4	(0.529, 0.781)

\*  $p < 0.05$

## ii. Proteinuria y función renal

Para conocer la utilidad terapéutica de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en el control de la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica, se compararon, entre los grupos, diferentes variables como, la hemoglobina, el sodio, la hemoglobina glucosilada y la albúmina sérica, entre otras. La comparación permitió determinar la existencia o no, de alguna relación entre las variables y la exposición del paciente a iSGLT-2. Nuestros hallazgos sugieren que la exposición del paciente con iSGLT-2 no es estadísticamente significativa en presencia de las diferentes variables de estudio. En la tabla 4 se observa las diferencias entre las variables anteriormente mencionadas en la primera medición, así mismo se realizó la comparación para las siguientes mediciones, donde tampoco se obtuvo significancia.

Tabla 4. Comparación de variables en la primera medición.

Variable	Grupo Dapagliflozina (n=38)	Grupo control (n=20)	* p	Intervalo de confianza 95%
Hemoglobina g/dL $\times \pm$ DE	13.07	12.42	0.220	(-0.4046, 1.176)
Hemoglobina glucosilada % $\times \pm$ DE	7.105	6.67	0.170	(-0.192, 1.063)
Sodio mEq/L $\times \pm$ DE	137.61	137.36	0.80	(-1.792, 2.286)
Albúmina sérica g/dL $\times \pm$ DE	4.142	3.870	0.049	(0.0009, 0.5432)

\*  $p < 0.05$ 

Además, se llevaron a cabo comparaciones con las variables de mayor interés, como la hemoglobina, el sodio, la hemoglobina glucosilada y la albúmina sérica, con el objetivo de determinar si existía alguna relación entre estas variables y la exposición a los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Ninguna de estas comparaciones resultó ser estadísticamente significativa durante el seguimiento entre los grupos.

El tiempo de seguimiento fue de 13 meses para ambos grupos, con la finalidad de comprobar el efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) sobre la albuminuria. Se definieron dos eventos como resultados primarios: un aumento del 30% o más de la albuminuria inicial, denominado “Progresión”, y la disminución del 30% o más de la albuminuria inicial, denominado “Mejoría”. Como se observa en la tabla 5, el grupo de mejoría no fue estadísticamente significativo, sin embargo, en el grupo de progresión, se observó una disminución de riesgo en un 89%, es decir 11 de cada 100 pacientes sin dapagliflozina aumentarían la albuminuria en un lapso de 13 meses.

Tabla 5. Resultados primarios del estudio, en cuanto a “Mejoría” (reducción &gt;30% de albuminuria inicial) o “Progresión” (aumento &gt;30% de la albuminuria inicial).

Evolución clínica	Grupo Dapagliflozina (n=38)	Grupo control (n=20)	RR IC <sub>95%</sub>	* p
Mejoría Fcia (%)				
Con mejoría	18 (47.4)	5 (25)	2.7 (0.81-8.92)	0.09
Sin mejoría	20 (52.6)	15 (75)		
Progresión Fcia (%)				
Con progresión	5 (13.2)	9 (45)	0.19 (0.5-0.67)	0.01
Sin progresión	33 (86.8)	11 (55)		

\*  $p < 0.05$

De acuerdo con la definición de los eventos principales del estudio, se determinó la supervivencia por medio del estimador de la curva de supervivencia de Kaplan-Meier) (Ver imágenes 2 a 11).

Se compararon las curvas de supervivencia de ambos eventos (mejoría y progresión), para cada una de las variables: género, diabetes, hipertensión arterial sistémica y la presencia de algún tipo de cardiopatía. En el caso del evento Mejoría, no encontramos evidencia estadísticamente significativa que sugiera la existencia de una diferencia entre los grupos. En el caso del evento de “Progresión” se observó **menor progresión** en el grupo dapaglifozina en comparación del grupo control, al considerar las variables: género, diabetes, hipertensión arterial sistémica, algún tipo de cardiopatía ( $p < 0.001$ ), ver imágenes 3, 5, 7, 9 y 11.

Imagen 2. Seguimiento de la “Mejoría” en los meses ( $p=0.7$ )

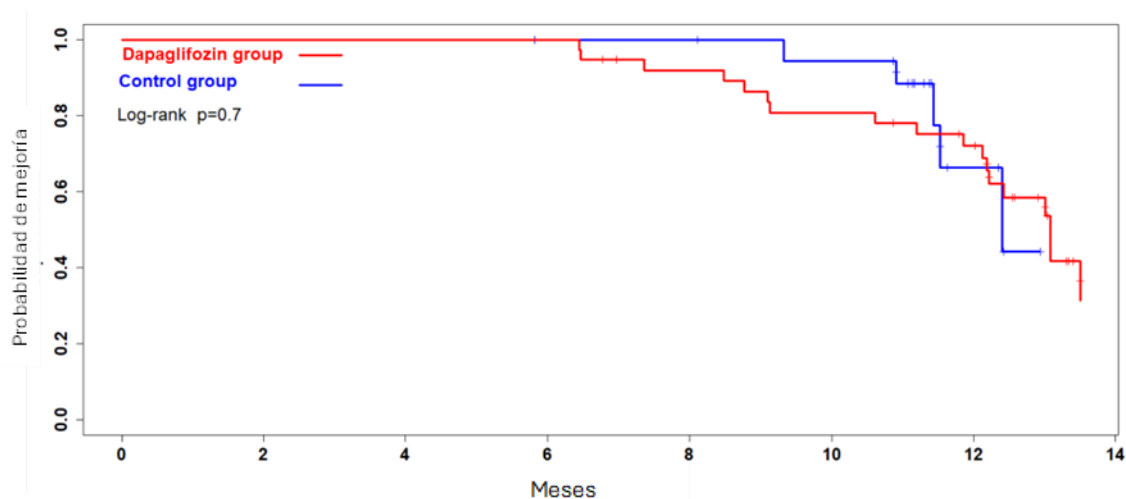


Imagen 3. Seguimiento de la “Progresión” en los meses ( $p < 0.001$ )

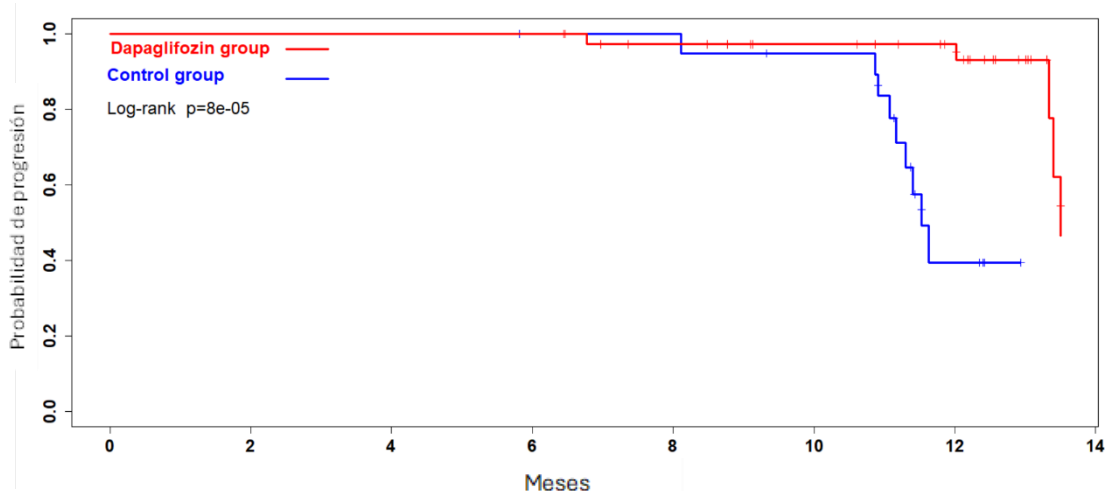


Imagen 4. Mejoría y género ( $p=0.97$ )

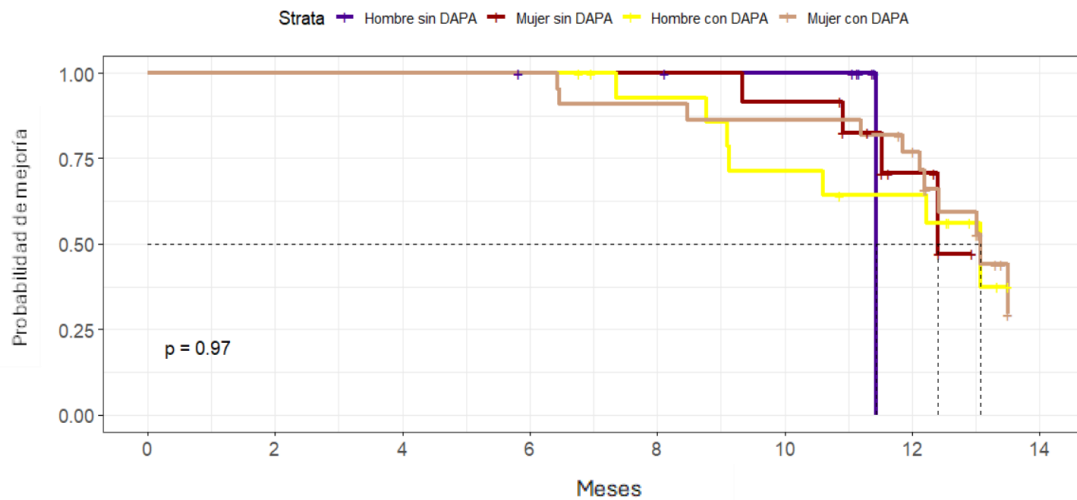


Imagen 5. Progresión y género ( $p<0.01$ )

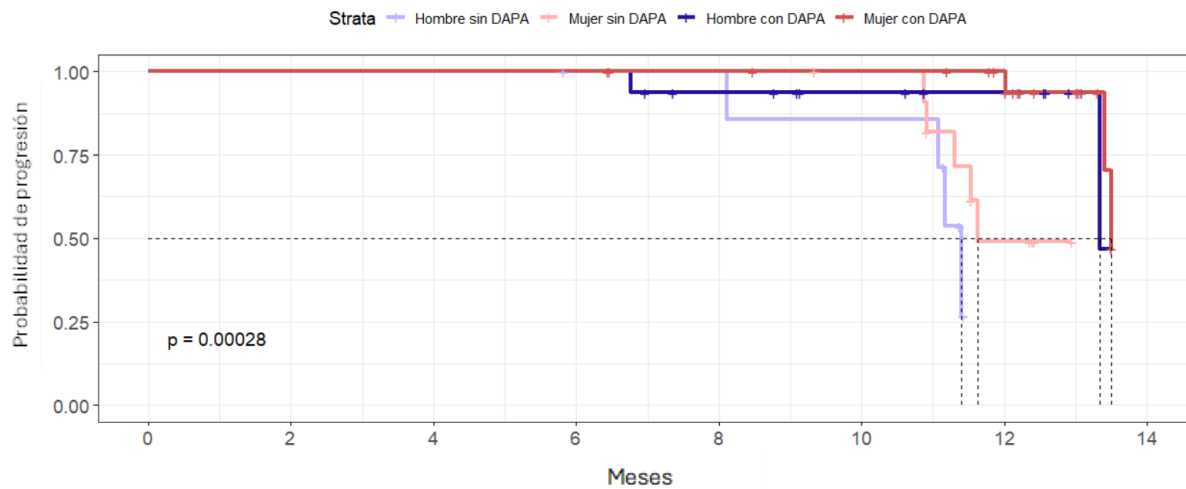


Imagen 6. Mejoría y presencia o no de diabetes ( $p=0.68$ )

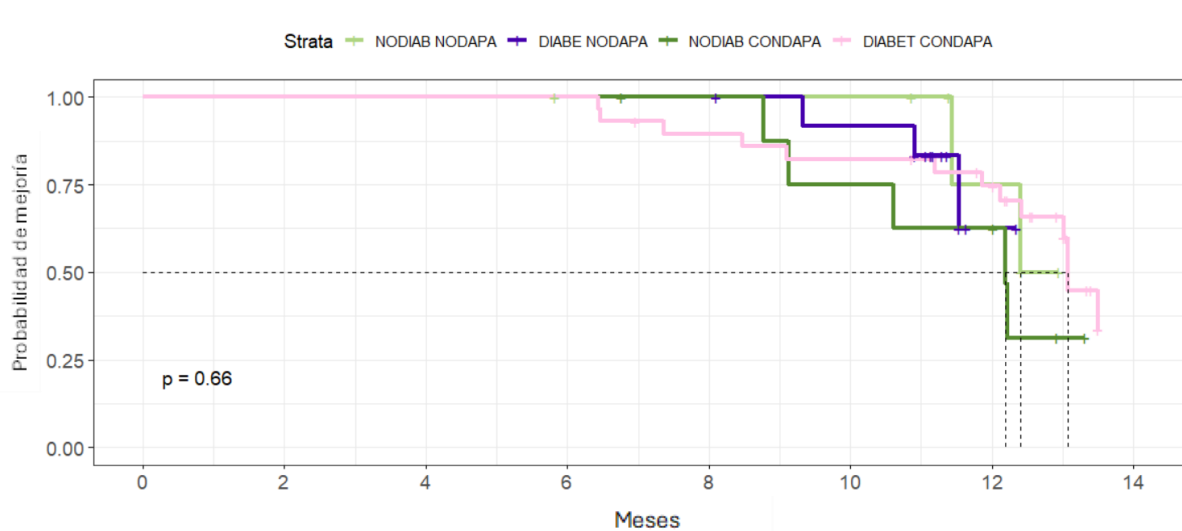


Imagen 7. Progresión y presencia o no de diabetes ( $p<0.01$ )

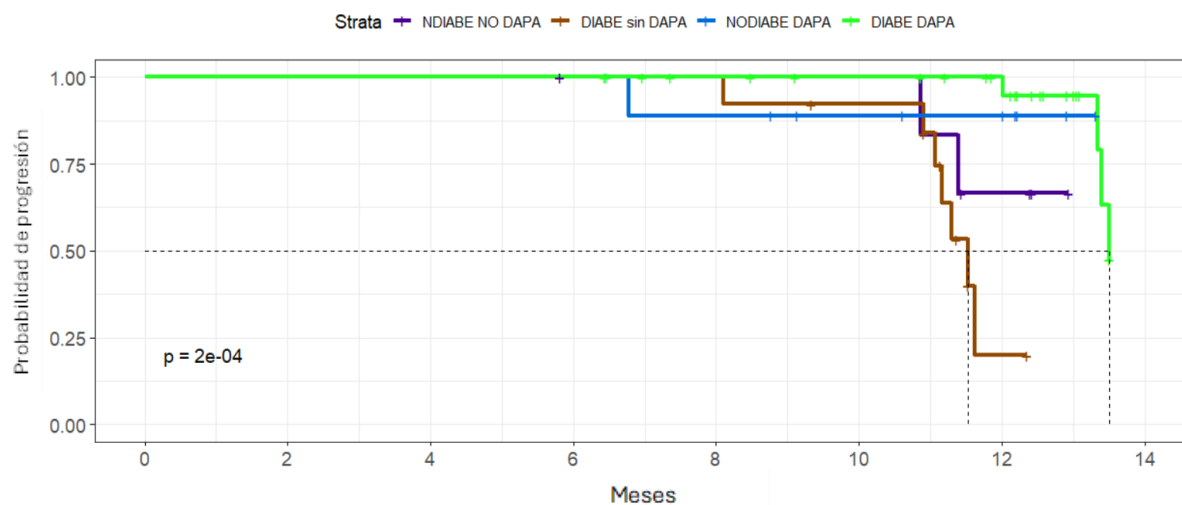


Imagen 8. Mejoría y presencia o no de hipertensión arterial sistémica ( $p=0.96$ )

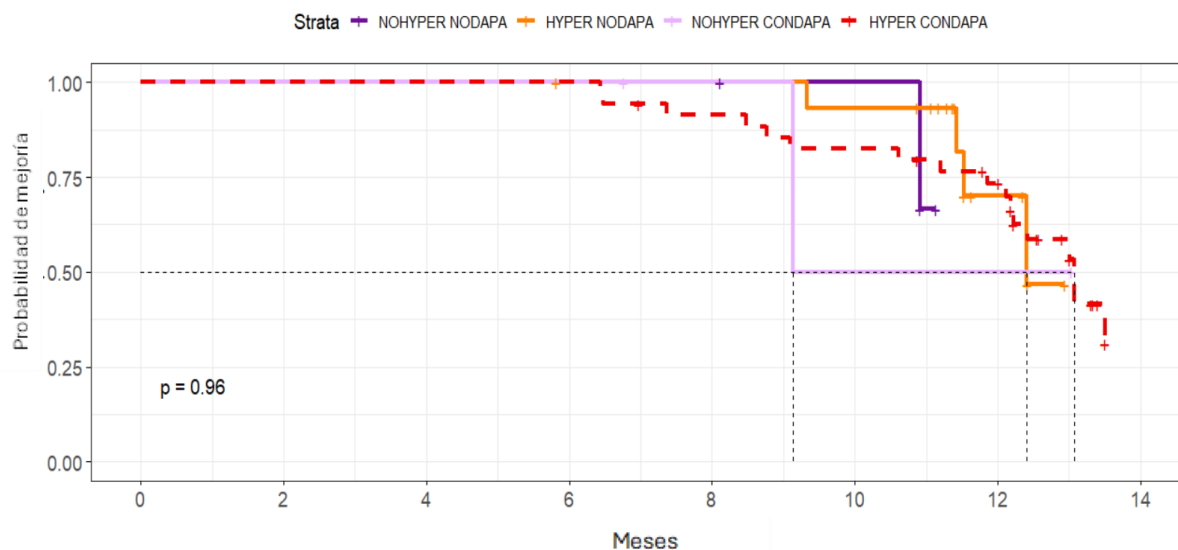
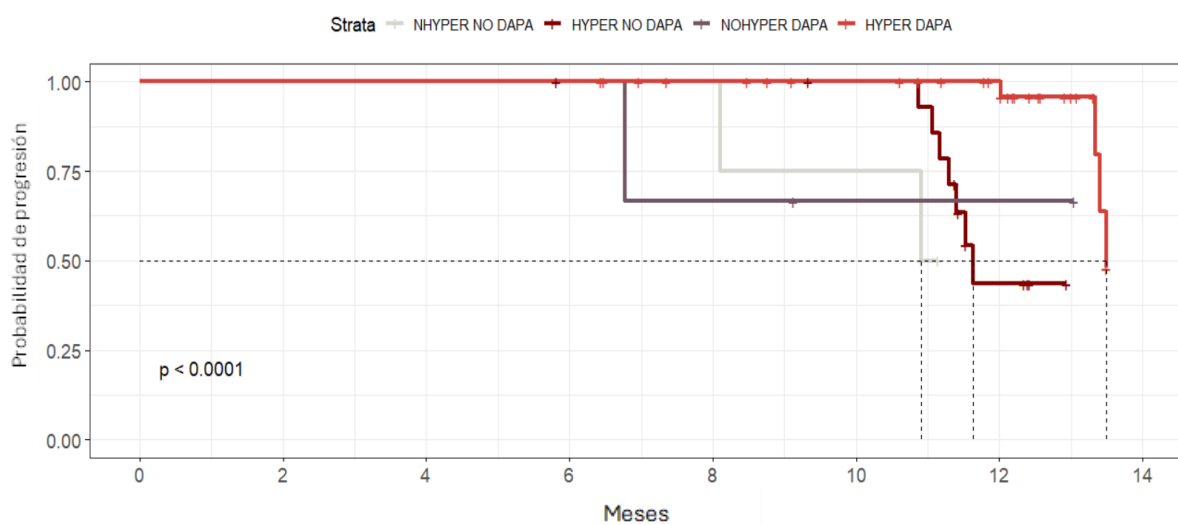
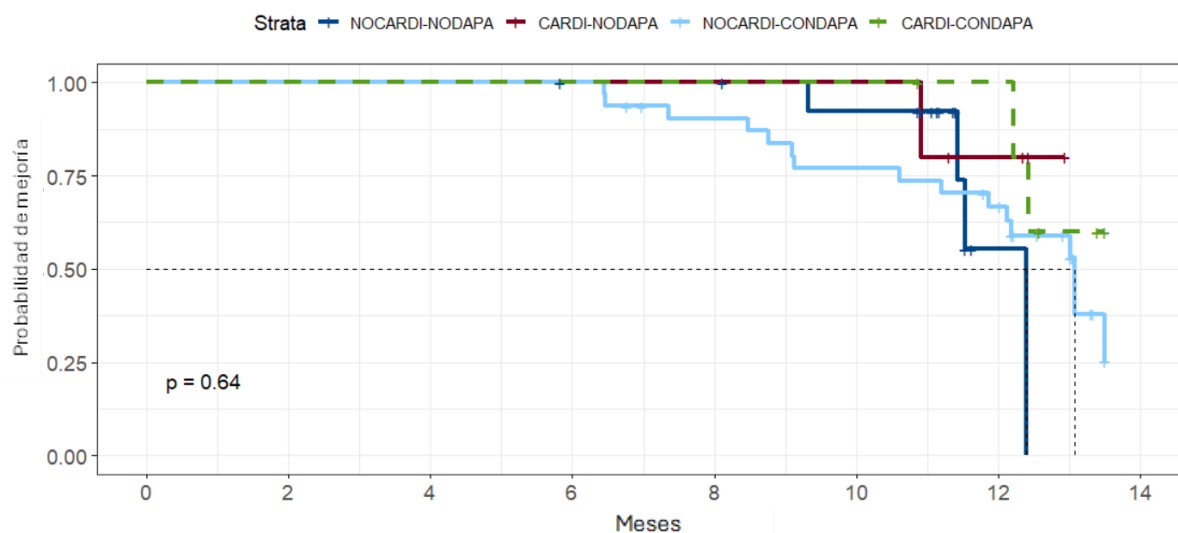


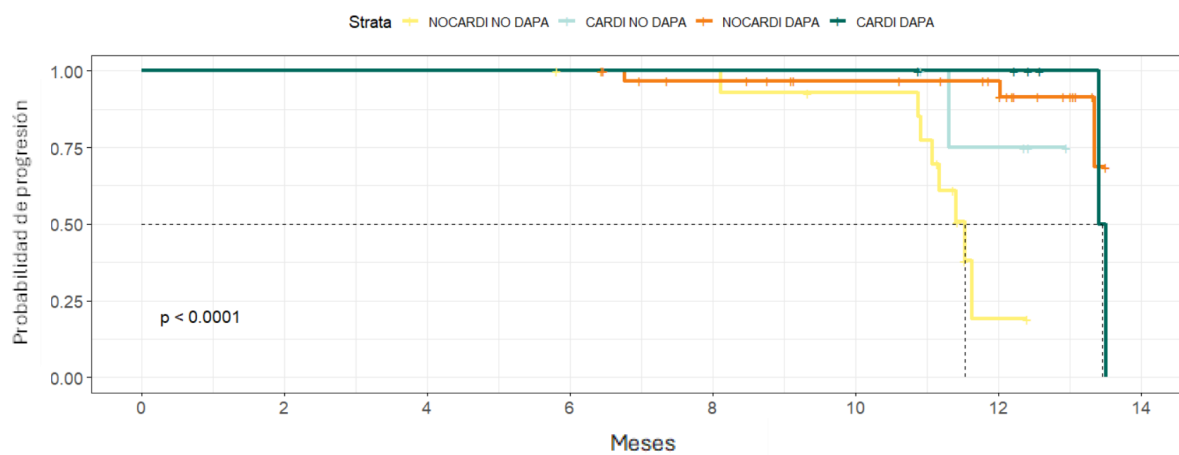
Imagen 9. Progresión y presencia o no de hipertensión arterial sistémica ( $p < 0.01$ )



**Imagen 10.** Mejoría y presencia o no de algún tipo de cardiopatía ( $p=0.64$ )



**Imagen 11.** Progresión y presencia o no de algún tipo de cardiopatía ( $p < 0.01$ )



Adicional al análisis no paramétrico de Kaplan-Meier, se realizó un análisis de Cox para identificar aquellos factores relacionados con los eventos de interés.

En el caso de tiempo transcurrido hasta la mejoría del paciente, las variables que tuvieron mayor impacto en la ocurrencia del evento de interés fueron:

- Tener algún tipo de cardiopatía (HR 0.36, reducción del riesgo del 64%,  $p=0.12$ )
- Hipotiroidismo (HR 3.302, aumento del riesgo 230.2%,  $p=0.02$ )
- Hemoglobina inicial (HR 1.491, a mayor hemoglobina el riesgo aumenta 49.1%,  $p=0.006$ )

Obteniendo una concordancia de 71.7% para la predicción de desarrollo del evento a 13 meses ( $p=0.004$ ).

Para el evento de progresión, las variables con mayor relevancia fueron las siguientes:

- Tratamiento (HR 0.014, reducción del riesgo 98.6%,  $p<0.001$ )
- Género femenino (HR 0.223, reducción del riesgo 77.7%,  $p=0.06$ )
- Edad (HR 1.068, a mayor edad el riesgo aumenta 6.8%,  $p=0.08$ )
- Hipertensión arterial sistémica (HR 0.013, reducción de riesgo 98.7%,  $p<0.001$ )
- Hemoglobina inicial (HR 0.682, a mayor hemoglobina el riesgo disminuye 31.8%,  $p=0.08$ )
- Creatinina sérica inicial (HR 0.061, a mayor creatinina el riesgo disminuye 93.9%,  $p=0.01$ )
- Albúmina sérica inicial (HR 4.351, a mayor albúmina el riesgo aumenta 335.1%,  $p=0.0593$ )

Con el modelo anterior se obtiene una concordancia del 91.4% para la predicción del evento a 13 meses ( $p<0.001$ ).

## XII. DISCUSIÓN

Como se ha descrito en la bibliografía, la valoración de la enfermedad renal crónica debe tener en cuenta los diferentes factores de riesgo, como la albuminuria, especialmente en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas como diabetes, hipertensión arterial sistémica o algún tipo de cardiopatía.

Varios estudios han demostrado que el control metabólico de los pacientes juega un papel crucial para evitar la progresión de la enfermedad renal. Por ende, se han desarrollado diferentes fármacos que, durante las primeras fases de estudio, han mostrado efectos "colaterales" favorables para los pacientes.

En estudios como el de Chu et al. (2019) y en estudios post hoc como el de Mozenon et al. (2021), se ha investigado el efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) sobre la excreción de proteínas, específicamente albúmina, por orina.

Como lo demostrado en el estudio de Hiddo J. L. Heerspink et al. (2020), en donde se dio seguimiento a los pacientes durante 2.3 años, en los primeros meses se observa una ligera disminución de la tasa de filtrado glomerular, con posterior estabilización de la misma, en nuestro trabajo, la tasa de filtrado glomerular aumentó, pero este aumento no fue estadísticamente significativo, con respecto a la función renal inicial, sin embargo, al comparar los 2 grupos, el grupo con dapagliflozina tuvo una mejor eTFG al finalizar el estudio.

En cuanto a la albuminuria, existen trabajos como los de Jongs et al. (2021) y Heerspink et al. (2021) en donde realizaron un análisis sobre el efecto de la dapagliflozina sobre esta, dando como resultado que los pacientes con este medicamento disminuían la excreción, así mismo, los pacientes con albuminuria severa, el medicamento evitaba un incremento en este rubro. En nuestro estudio al no contar con una muestra tan grande, decidimos dividir a los pacientes en pacientes con mejoría (disminución del 30% de la albuminuria inicial) o progresión (aumento de la albuminuria del 30% con respecto a la inicial); observando que los pacientes con dapagliflozina, si bien no reducía la excreción de albuminuria, si evitaba el aumento durante el seguimiento, siendo esto, estadísticamente significativo.

Con la información anterior, se realizó un análisis de Cox para determinar las variables con mayor peso estadístico, desarrollando un modelo predictivo que nos pueda determinar el riesgo que tienen los pacientes de desarrollo de cualquiera de nuestros eventos de interés.

Ambos modelos nos hablan de las condiciones iniciales del paciente, por lo que debería ser útil para, de manera rápida, determinar si nuestro paciente se beneficiaría de ser tratado con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

En lo que respecta al modelo de “Mejoría” (disminución de la albuminuria inicial >30%), ser cardiópata reduce la probabilidad de mejoría en un 64%, el hipotiroidismo aumenta el riesgo en un 230%, en la parte bioquímica; por cada g/dl que aumente la hemoglobina, la probabilidad aumenta en un 49.1%. A pesar de que la variable ser cardiópata no alcanza la significancia estadística, al momento de realiza la concordancia del modelo, este tiene una capacidad predictiva de hasta un 71.7%.

Por otro lado, en el análisis de Cox para la “Progresión” (aumento de la albuminuria inicial >30%), el ser tratado con iSGLT-2 reduce el evento hasta un 98.6%; el género femenino tiene un 77% menos riesgo en comparación a los hombres; en lo que respecta a la edad, por cada año adicional de edad, el riesgo aumenta en un 6.8%; tener hipertensión arterial sistémica está asociada con una reducción del riesgo en un 98.7%. De esta forma en la parte bioquímica de la valoración del paciente, el tener una mayor hemoglobina, creatinina y albúmina sérica, tienen un efecto protector en un 31.8%, 93.9% y aumento en el riesgo del 335.1%, respectivamente. En conjunto el modelo anterior tiene una concordancia del 91.4%, lo cual nos podría predecir que pacientes tendrán una progresión más rápida de la albuminuria, y de forma indirecta un deterioro más rápido de la función renal.

Estos modelos podrían ayudar al screening de la población en riesgo. Sin embargo, existen variables que probablemente nos causen contradicción al momento de hablar de los eventos de interés, como en el caso de la creatinina sérica. A mayor creatinina sérica, el análisis de Cox determinó un menor riesgo de progresión de la albuminuria. Probablemente sea debido a diversos mecanismos ya sea del daño renal, relacionado con la patología principal. Asimismo, el efecto protector que ejerce la hipertensión arterial sobre la progresión de la albuminuria podría deberse al uso concomitante de otros fármacos que indirectamente disminuyen la albuminuria. Sin embargo, estos argumentos están más allá de los límites de este trabajo, por lo que se necesitarán mayores estudios que den seguimiento a una mayor cantidad de pacientes, así como la integración de variables que puedan ayudar a dilucidar lo comentado anteriormente.

## **XIII. CONCLUSIONES**

### **i. Conclusiones específicas**

Durante el presente trabajo, se analizaron pacientes con enfermedad renal crónica, cuya eTFG fuera mayor a 20ml/min/m<sup>2</sup>SC y que en el examen general de orina tuvieran proteinuria que después fue corroborada por la determinación de albúmina en orina de 24hrs o determinación de relación albuminuria/creatinuria en orina espontánea. De forma aleatorizada, a un grupo de pacientes se les administraron inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (dapagliflozina) como tratamiento complementario, con un seguimiento de 13 meses.

Durante el seguimiento, se observó que los pacientes tratados con iSGLT-2 tuvieron una disminución del 36.68% en la albuminuria respecto a la inicial, mientras que el grupo control presentó un aumento del 0.53% respecto al inicio.

En cuanto a la presencia de lesión renal aguda, en el grupo con dapagliflozina, la creatinina inicial fue de 1.58 mg/dl, mientras que en el grupo control fue de 2.01 mg/dl. Al final del estudio, la creatinina sérica del primer grupo fue de 1.89 mg/dl, mientras que para el segundo fue de 2.83 mg/dl. Por lo tanto, en este estudio no se cumplieron los criterios para determinar lesión renal aguda.

Uno de los resultados a investigar fue la necesidad de terapia de sustitución renal durante el seguimiento, la cual se presentó en 2 pacientes del grupo de dapagliflozina (5.3%), y en ninguno del grupo control. Sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo, ya que las condiciones que llevaron a los pacientes a requerir terapia de reemplazo renal quedan fuera del alcance de este estudio.

### **ii. Conclusión general**

En conclusión, si bien la utilización de los iSGLT-2 no reduce de forma significativa la albuminuria en pacientes con enfermedad renal crónica, sí puede detener la progresión de esta, es decir, evitar que aumente la excreción de albúmina a través de la orina. Esto se traduciría en una mejor calidad de vida para los pacientes y podría evitar la necesidad de terapia de sustitución renal, lo cual se reflejaría en una reducción de los costos de atención de la salud para este tipo de pacientes.

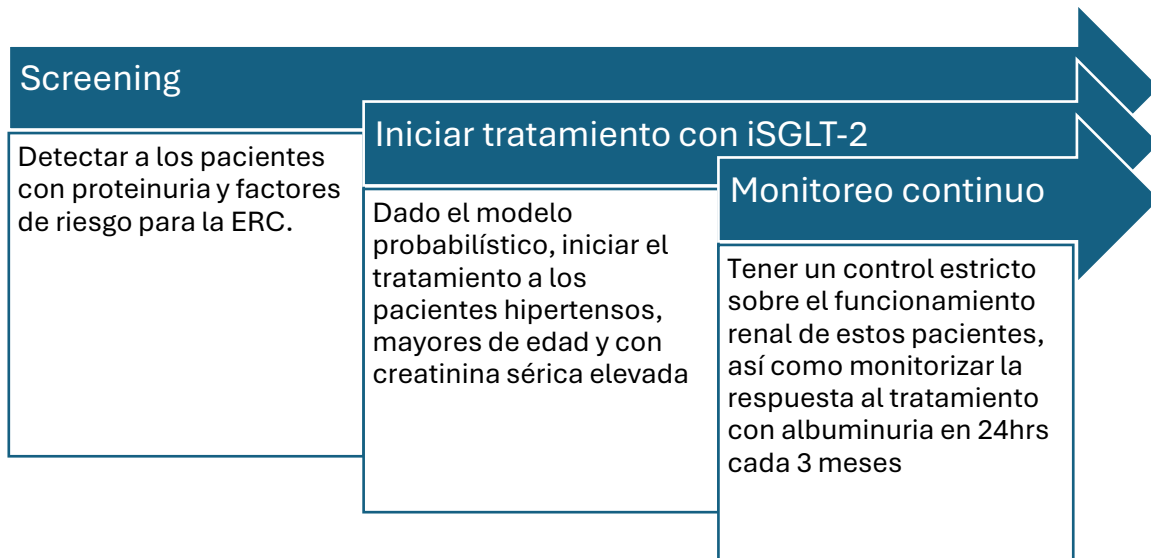
Es importante resaltar la necesidad de emplear este tipo de tratamientos desde el primer nivel de atención, ya que, en muchas ocasiones, los pacientes llegan al nivel de atención donde laboramos con un gran deterioro de la función renal. Sería ideal que los médicos de primer contacto puedan ayudar a los pacientes mediante el uso del modelo probabilístico comentado anteriormente.

## XIV. Recomendaciones

Este estudio fue limitado en cuanto a la cantidad de población, sin embargo, puede servir como un punto de partida para complementar con más datos y mayor observación de los pacientes, a fin de valorar el tiempo en el cual se aplaza el inicio de la terapia de sustitución renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

Asimismo, contribuye a la gran cantidad de estudios que se han realizado con este tipo de medicamentos, permitiendo que su uso sea considerado desde el primer nivel de atención para pacientes con características especiales, como aquellos con diabetes o algún tipo de cardiopatía. Esto no solo por el control glucémico que ofrecen, sino por la gran cantidad de efectos beneficiosos que tienen sobre la salud de los pacientes.

## XV. Propuesta de mejora (algoritmo)



## XVI. BIBLIOGRAFÍA

- Chu, C., Lu, Y. P., Yin, L., & Hocher, B. (2019). The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin Might Be a New Approach for the Prevention of Acute Kidney Injury. En *Kidney and Blood Pressure Research* (Vol. 44, Número 2, pp. 149–157). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000498963>
- Figueroa-Lara, A., Gonzalez-Block, M. A., & Alarcon-Irigoyen, J. (2016). Medical expenditure for chronic diseases in Mexico: The case of selected diagnoses treated by the largest care providers. *PLoS ONE*, 11(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145177>
- Heerspink, H. J. L., Karasik, A., Thuresson, M., Melzer-Cohen, C., Chodick, G., Khunti, K., Wilding, J. P. H., Alberto, L., Rodriguez, G., Cea-Soriano, L., Kohsaka, S., Nicolucci, A., Lucisano, G., Lin, F.-J., Wang, C.-Y., Wittbrodt, E., Fenici, P., & Kosiborod, M. (2020). Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 8, 27–35. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology)
- James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, Z., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M. E., Accrombessi, M. M. K., ... Murray, C. J. L. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Levey, A. S., Grams, M. E., & Inker, L. A. (2022). Uses of GFR and Albuminuria Level in Acute and Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, 386(22), 2120–2128. <https://doi.org/10.1056/nejmra2201153>
- Li, D., Shi, W., Wang, T., & Tang, H. (2018). SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. En *Diabetes, Obesity and Metabolism* (Vol. 20, Número 8, pp. 1972–1976). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/dom.13294>
- Luyckx, V. A., Tonelli, M., & Stanifer, J. W. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(6), 414–422C. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.206441>
- Morales-Olvera, D., Obregón-Aguilar, A., Pérez-Mendoza, M., Zanabria-Giles, P., Fanghänel-Salmón, G., & Sánchez-Reyes, L. (2017). iSGLT2 y su potencial efecto nefroprotector en pacientes con diabetes mellitus 2. *Medicina Interna de México*, 33(4), 503–510.
- Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., Rozenberg, A., Yanuv, I., Goodrich, E. L., Murphy, S. A., Heerspink, H. J. L., Zelniker, T. A., Dwyer, J. P., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Kato, E. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., ... Raz, I. (2019a). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(8), 606–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
- Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Cahn, A., Rozenberg, A., Yanuv, I., Goodrich, E. L., Murphy, S. A., Heerspink, H. J. L., Zelniker, T. A., Dwyer, J. P., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., Kato, E. T., Gause-Nilsson, I. A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Langkilde, A. M., ... Raz, I. (2019b). Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the

- DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(8), 606–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)
- Mosenzon, O., Wiviott, S. D., Heerspink, H. J. L., Dwyer, J. P., Cahn, A., Goodrich, E. L., Rozenberg, A., Schechter, M., Yanuv, I., Murphy, S. A., Zelniker, T. A., Gause-Nilsson, I. A. M., Langkilde, A. M., Fredriksson, M., Johansson, P. A., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Wilding, J. P. H., ... Raz, I. (2021). The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes care*, 44(8), 1805–1815. <https://doi.org/10.2337/dc21-0076>
- Nagasu, H., Yano, Y., Kanegae, H., Heerspink, H. J. L., Nangaku, M., Hirakawa, Y., Sugawara, Y., Nakagawa, N., Tani, Y., Wada, J., Sugiyama, H., Tsuruya, K., Nakano, T., Maruyama, S., Wada, T., Yamagata, K., Narita, I., Tamura, K., Yanagita, M., ... Kashihara, N. (2021). Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the japan chronic kidney disease database. *Diabetes Care*, 44(11), 2542–2551. <https://doi.org/10.2337/dc21-1081>
- Nørgaard, S. A., Briand, F., Sand, F. W., Galsgaard, E. D., Søndergaard, H., Sørensen, D. B., & Sulpice, T. (2019). Nephropathy in diabetic db/db mice is accelerated by high protein diet and improved by the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *European Journal of Pharmacology*, 860. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172537>
- Obrador, G. T., Rubilar, X., Agazzi, E., & Estefan, J. (2016). The challenge of providing renal replacement therapy in developing countries: The Latin American perspective. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(3), 499–506. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.08.033>
- Pálsson, R., & Patel, U. D. (2014). Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. En *Advances in Chronic Kidney Disease* (Vol. 21, Número 3, pp. 273–280). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2014.03.003>
- Škrtić, M., Yang, G. K., Perkins, B. A., Soleymanlou, N., Lytvyn, Y., von Eynatten, M., Woerle, H. J., Johansen, O. E., Broedl, U. C., Hach, T., Silverman, M., & Cherney, D. Z. I. (2014). Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*, 57(12), 2599–2602. <https://doi.org/10.1007/S00125-014-3396-4/FIGURES/1>
- Sumida, K., Nadkarni, G. N., Grams, M. E., Sang, Y., Ballew, S. H., Coresh, J., Matsushita, K., Surapaneni, A., Brunskill, N., Chadban, S. J., Chang, A. R., Cirillo, M., Daratha, K. B., Gansevoort, R. T., Garg, A. X., Iacoviello, L., Kayama, T., Konta, T., Kovesdy, C. P., ... Heerspink, H. J. L. (2020). Conversion of urine protein–creatinine ratio or urine dipstick protein to urine albumin–creatinine ratio for use in chronic kidney disease screening and prognosis: An individual participant–based meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 173(6), 426–435. <https://doi.org/10.7326/M20-0529>
- Tamayo, J. A., Santiago, O. H., & Quirós, L. (2016). *La enfermedad renal crónica en México PARA ENFRENTARLA*. CONACYT.
- Tamayo y Orozco, J. A., & Lastrini Quiroz, H. S. (2016). *La Enfermedad Renal Crónica en México* (CONACYT). <https://www.insp.mx/avisos/5296-enfermedad-renal-cronica-mexico.html>
- Thomas, M. C., & Cherney, D. Z. I. (2018). The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. En *Diabetologia* (Vol. 61, Número 10, pp. 2098–2107). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>
- Tsimihodimos, V., Filippatos, T. D., & Elisaf, M. S. (2016). Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on metabolism: unanswered questions and controversies. <http://dx.doi.org/10.1080/17425255.2017.1258055>, 13(4), 399–408. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1258055>
- Tsimihodimos, V., Filippatos, T. D., & Elisaf, M. S. (2018). SGLT2 inhibitors and the kidney: Effects and mechanisms. En *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*

(Vol. 12, Número 6, pp. 1117–1123). Elsevier Ltd.  
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.003>

## XVII. ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN

**TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:** *“Uso de inhibidores de cotransportador sodio-glucosa tipo 2 para disminuir la progresión de la enfermedad renal crónica en el hospital regional ISSSTE Puebla, durante el periodo enero 2023 a enero 2024”*

Información de la Investigación:

La enfermedad renal crónica, representa un grave problema de salud pública en México y el mundo. Al ser un trastorno de origen multifactorial y estar fuertemente asociado a las enfermedades crónicas de mayor prevalencia en nuestra población (diabetes e hipertensión), su impacto en la salud pública se refleja en la alta demanda de recursos humanitarios, económicos y de infraestructura que su tratamiento requiere. También, es la segunda causa más importante de años de vida perdidos en Latinoamérica.

Este padecimiento tiene un impacto indirecto en la morbilidad y mortalidad global al aumentar el riesgo de padecer otras cinco patologías importantes: enfermedades del corazón, diabetes, hipertensión, infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y malaria.

En 2017, se reportó una prevalencia de ERC del 12.2% y 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México. Además, la ERC en México está teniendo un gran impacto en las finanzas de las instituciones y en la economía de las familias; en 2014, el gasto en salud anual medio por persona para esta patología se estimó en 8,966 dólares estadounidenses (USD) en la Secretaría de Salud, y de 9,091 USD en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Por lo anterior, se han investigado diversas estrategias farmacológicas para frenar el avance de la enfermedad renal crónica, dentro de los cuales tenemos los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa, el cual se ha demostrado que disminuye la proteinuria en los pacientes diabéticos y no diabéticos y por consecuencia el frena el daño y el avance de los estadios de la enfermedad renal crónica.

Actualmente los estudios realizados si bien han incluido población de México, no se cuenta con suficiente evidencia de como frena la enfermedad renal crónica en nuestra derechohabiente, por lo que representa una oportunidad para mejorar la calidad de vida y disminuir las complicaciones que implica la enfermedad renal crónica terminal.

La participación en este estudio no conlleva ningún riesgo extra a los ya documentados en las complicaciones a corto y largo plazo asociadas a la enfermedad renal crónica.

El beneficio del estudio es para documentar las posibles ventajas del frenar el deterioro renal al disminuir la proteinuria.

El estudio tomara lugar en esta unidad hospitalaria (Hospital Regional ISSSTE Puebla), en el periodo de enero 2023 a enero 2024.

La decisión de participar o no en este protocolo de investigación es completamente voluntaria, puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión y sin perder los beneficios que usted posee como derechohabiente del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado).

La información recabada en este estudio puede abarcar su nombre, edad, diagnóstico, peso y talla, tratamientos, enfermedades asociadas, resultados de laboratorio.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni tampoco recibirá un pago a cambio de su participación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

Todos sus datos están plenamente resguardados y puede consultar nuestro aviso de privacidad en el área de Investigación del Hospital Regional Puebla ISSSTE.

Investigador Responsable.  
Nombre: Dr. Alan Arzeta Popoca  
Tel. Cel. (222) 2292484  
e-mail: arzeta\_MIR@gmail.com

### Carta Consentimiento Informado

Yo \_\_\_\_\_ he sido invitado a participar en una investigación por el Dr. Alan Arzeta Popoca cuyo objetivo es evaluar la disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica con el empleo de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa en pacientes de la consulta externa de nefrología.

Mi médico me dio una explicación clara y leí la información sobre la investigación. Tuve la oportunidad de hacer preguntas y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación, sin perder mis derechos como paciente de este hospital.

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 1: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma del Testigo 1: \_\_\_\_\_ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 2: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma del Testigo 2: \_\_\_\_\_ Fecha: día/mes/año

En caso de ser necesaria notificación o bien representante legal.

**Nombre del representante legal, familiar o allegado:** \_\_\_\_\_

**Dirección:** \_\_\_\_\_ **Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Nombre y firma de quien solicito el consentimiento:** \_\_\_\_\_

AVISO DE PRIVACIDAD: La información registrada en el protocolo de estudio permanecerá bajo resguardo de los investigadores y únicamente será utilizada para el análisis estadístico.

Los participantes del estudio clínico tienen la facultad de retirarse de mismo sin que esto repercute en la continuidad del tratamiento como derechohabiente del hospital.