

Artículo Científico

Rol de los ISGLT2 en la protección renal más allá de la diabetes

The role of SGLT2 inhibitors in renal protection beyond diabetes



Valenzuela-Madera, Abrahan Josué¹

<https://orcid.org/0009-0003-7728-6043>



abrahamvalenzuela@outlook.com



Investigador Independiente, Ecuador



Amagua-Tucta, Natalia Carolina³

<https://orcid.org/0009-0005-9832-4250>



carolina_natalia2@hotmail.com



Investigador Independiente, Ecuador



Altamirano-Loaiza, Andrea Michelle⁵

<https://orcid.org/0009-0006-7081-5143>



altamiranolandrea@gmail.com



Investigador Independiente, Ecuador



Andrade-Tello, George Steve²

<https://orcid.org/0000-0002-4935-0402>



febrer9802@gmail.com



Investigador Independiente, Ecuador



Oleas-Bermeo, Jhoselyn Ximena⁴

<https://orcid.org/0009-0006-7401-2372>



ximeoleasb@gmail.com



Investigador Independiente, Ecuador

Autor de correspondencia ¹



DOI / URL: <https://doi.org/10.55813/gaea/rcym/v4/n1/129>

Resumen: El presente trabajo realiza una revisión sistemática de la literatura para examinar el papel de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en la protección renal más allá de la diabetes, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sin diabetes. Se consultaron bases de datos como PubMed, SciELO, Google Scholar y Cochrane, considerando ensayos clínicos clave, metaanálisis, estudios preclínicos y revisiones mecanísticas. La evidencia disponible demuestra que los iSGLT2, como empagliflozina y dapagliflozina, enlentecen el deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), reducen la albuminuria y disminuyen eventos renales adversos, con reducciones significativas del riesgo observadas en ensayos clínicos de gran escala. En el ensayo EMPA-KIDNEY, el uso de empagliflozina se asoció con una reducción del 28 % en eventos cardiorrenales (HR = 0,72; IC 95 %: 0,64–0,82), con beneficios consistentes en pacientes con y sin diabetes. Los metaanálisis disponibles confirman beneficios renales sostenidos y un perfil de seguridad favorable, aunque describen un aumento del riesgo de infecciones genitourinarias en población no diabética. A nivel molecular, se han propuesto mecanismos como la restauración del feedback túbulo-glomerular, la activación de AMPK, la inhibición de vías inflamatorias y profibróticas (NF-κB y TGF-β) y la modulación del metabolismo energético celular mediante cuerpos cetónicos con inhibición de mTORC1. En conjunto, los iSGLT2 emergen como una opción terapéutica prometedora para la ERC independientemente del estado diabético.

Palabras clave: iSGLT2, protección renal, enfermedad renal crónica, empagliflozina, dapagliflozina, mecanismos.



Check for updates

Received: 19/Dic/2025
Accepted: 02/Ene/2026
Published: 18/Ene/2026

Cita: Valenzuela-Madera, A. J., Andrade-Tello, G. S., Amagua-Tucta, N. C., Oleas-Bermeo, J. X., & Altamirano-Loaiza, A. M. (2026). Rol de los ISGLT2 en la protección renal más allá de la diabetes. *Revista Científica Ciencia Y Método*, 4(1), 53-63. <https://doi.org/10.55813/gaea/rcym/v4/n1/129>

Revista Científica Ciencia y Método (RCyM)
<https://revistacym.com>
revistacym@editorialgrupo-aea.com
info@editorialgrupo-aea.com

© 2026. Este artículo es un documento de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la **Licencia Creative Commons, Atribución-NoComercial 4.0 Internacional**.



Abstract:

This systematic review examines the role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in renal protection beyond diabetes, particularly in non-diabetic chronic kidney disease (CKD). Searches were conducted in PubMed, SciELO, Google Scholar and Cochrane, including randomized clinical trials, meta-analyses, preclinical studies and mechanistic reviews. Available evidence shows that SGLT2i, such as empagliflozin and dapagliflozin, slow eGFR decline, reduce albuminuria and decrease adverse renal outcomes, with significant risk reductions demonstrated in large-scale trials. In the EMPA-KIDNEY trial, empagliflozin reduced cardiorenal events by 28% (HR = 0.72; 95% CI: 0.64–0.82), with consistent effects in non-diabetic patients. Meta-analyses confirm sustained renal benefits and an acceptable safety profile, despite an increased risk of urogenital infections in non-diabetic individuals. At the molecular level, proposed mechanisms include restoration of tubuloglomerular feedback, AMPK activation, suppression of inflammatory and profibrotic pathways (NF- κ B, TGF- β) and metabolic reprogramming via ketone body-mediated inhibition of mTORC1. These findings support SGLT2i as a promising therapeutic strategy for CKD irrespective of diabetic status.

Keywords: SGLT2, renal protection, chronic kidney disease, empagliflozin, dapagliflozin, mechanisms.

1. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye uno de los principales desafíos de salud pública a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia, su asociación con morbimortalidad cardiovascular y el considerable impacto económico derivado de su progresión hacia estadios avanzados de la enfermedad (Zelniker et al., 2019). A pesar de los avances terapéuticos, las estrategias tradicionales basadas en el control de la presión arterial y el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona han resultado insuficientes para detener de manera efectiva la pérdida progresiva de la función renal en un número significativo de pacientes (Perkovic et al., 2019). En este contexto, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 han emergido como una intervención innovadora, al demostrar beneficios renales que trascienden su efecto hipoglucemiante, inicialmente descrito en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (Neal et al., 2017).

La relevancia de esta temática se sustenta en la creciente evidencia proveniente de ensayos clínicos que han incluido poblaciones no diabéticas y han mostrado efectos renoprotectores consistentes de los iSGLT2. El estudio EMPA-KIDNEY, en el que más del 50 % de los participantes no presentaban diabetes, evidenció una reducción significativa de la progresión de la ERC y de eventos cardiovasculares, lo que respalda la independencia del beneficio renal respecto al control glucémico (Cherney et al.,

2023). De manera concordante, documentos de consenso y guías clínicas recientes han comenzado a recomendar el uso de iSGLT2 en pacientes con ERC sin diabetes, reflejando la solidez y aplicabilidad clínica de estos hallazgos (Stompór et al., 2023).

Desde una perspectiva histórica, la base científica del uso de los iSGLT2 en nefroprotección se desarrolló progresivamente a partir de grandes ensayos cardiovasculares en pacientes diabéticos, como EMPA-REG, CANVAS y DECLARE, en los que se observaron beneficios renales como desenlaces secundarios (Neal et al., 2017; Zelniker et al., 2019). Posteriormente, estudios diseñados específicamente para evaluar desenlaces renales, como CREDENCE, confirmaron reducciones significativas del riesgo de insuficiencia renal terminal y deterioro acelerado de la función renal (Perkovic et al., 2019). Ensayos posteriores, como DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY, ampliaron estos beneficios a poblaciones con ERC sin diabetes, consolidando la evidencia para su uso más allá del contexto diabético (Heerspink et al., 2020; Cherney et al., 2023).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el efecto renoprotector de los iSGLT2 se explica por la interacción de mecanismos hemodinámicos, metabólicos y celulares. La inhibición del SGLT2 restaura el feedback túbulo-glomerular y reduce la hiperfiltración glomerular, un proceso central en la progresión de la ERC (Jardine et al., 2021). Además, estudios preclínicos han demostrado la activación de vías metabólicas protectoras como AMPK y NRF2, junto con la inhibición de mediadores inflamatorios y profibróticos, incluyendo NF- κ B y TGF- β (Kim et al., 2021; Zhao et al., 2022). Evidencia más reciente sugiere que el aumento de cuerpos cetónicos inducido por los iSGLT2 inhibe mTORC1 en podocitos y células tubulares, mejorando la eficiencia energética celular y contribuyendo a la preservación estructural del riñón (Tomita et al., 2020; Zhang & Deng, 2025).

En este marco, el objetivo de la presente revisión es analizar de manera sistemática la evidencia clínica y preclínica disponible sobre los efectos renales de los iSGLT2 más allá de la diabetes mellitus, con énfasis en pacientes con ERC sin diabetes, evaluando asimismo los mecanismos fisiopatológicos propuestos y el perfil de seguridad de estos fármacos (Tuttle et al., 2023).

2. Materiales y métodos

El presente estudio se desarrolló bajo un enfoque cualitativo, orientado a la síntesis, interpretación y análisis crítico de la evidencia científica disponible sobre el efecto renoprotector de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) más allá del control glucémico. Este enfoque es apropiado para integrar resultados clínicos, fisiopatológicos y mecanísticos provenientes de distintos diseños de investigación.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura, elaborada conforme a las recomendaciones establecidas por la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting

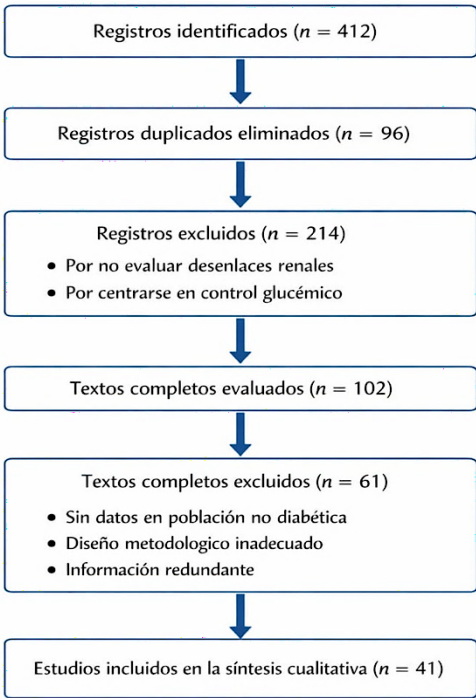
Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), con el fin de garantizar transparencia, reproducibilidad y rigor metodológico en el proceso de búsqueda, selección y análisis de los estudios incluidos.

El estudio tuvo un alcance descriptivo y analítico, ya que se orientó a describir y analizar de manera sistemática los efectos renales de los iSGLT2 en pacientes con enfermedad renal crónica, con especial énfasis en población no diabética, así como a examinar los principales mecanismos fisiopatológicos propuestos y el perfil de seguridad de estos fármacos.

Se efectuó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, Cochrane Library, SciELO y Google Scholar, considerando publicaciones comprendidas entre enero de 2015 y abril de 2025. Se emplearon términos MeSH y palabras clave tales como SGLT2 inhibitors, chronic kidney disease, non-diabetic CKD y renal outcomes, combinados mediante operadores booleanos AND y OR. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las referencias de los artículos más relevantes.

La estrategia de búsqueda identificó 412 registros, de los cuales 96 fueron eliminados por duplicación. Tras la revisión de títulos y resúmenes, se excluyeron 214 artículos por no abordar desenlaces renales o centrarse exclusivamente en el control glucémico. Se evaluaron 102 textos completos, excluyéndose 61 estudios por no incluir población no diabética, presentar deficiencias metodológicas o información redundante. Finalmente, 41 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la síntesis cualitativa.

Figura 1
Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios (adaptado de PRISMA)



Nota: (Autores, 2026).

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, estudios observacionales relevantes y revisiones mecanísticas que evaluaran desenlaces renales clínicamente significativos (progresión de la ERC, cambios en la tasa de filtración glomerular estimada, albuminuria o eventos renales compuestos). Se excluyeron reportes de casos, series pequeñas, estudios en población pediátrica y trabajos sin resultados renales cuantificables.

La selección y extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos revisores, resolviéndose las discrepancias por consenso. La evidencia se integró mediante una síntesis cualitativa estructurada, sin realizar metaanálisis cuantitativo debido a la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos. La calidad metodológica se evaluó utilizando la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 para ensayos clínicos y la escala AMSTAR-2 para metaanálisis.

3. Resultados

El análisis de los 41 estudios incluidos permitió identificar evidencia clínica, epidemiológica y mecanística robusta que respalda el efecto renoprotector de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 más allá del control glucémico. Los resultados se agrupan en tres grandes ejes: evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, hallazgos derivados de metaanálisis y estudios observacionales, y resultados relacionados con seguridad y mecanismos fisiopatológicos.

Los ensayos clínicos aleatorizados constituyen la base más sólida de la evidencia disponible. El estudio EMPA-KIDNEY incluyó aproximadamente 6.600 pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales más del 50 % no presentaban diabetes mellitus. En este ensayo, el tratamiento con empagliflozina se asoció con una reducción significativa del desenlace compuesto de progresión renal y eventos cardiovasculares mayores, con una disminución relativa del riesgo del 28 %. Este beneficio fue consistente en subgrupos con diferentes niveles de filtración glomerular estimada, incluyendo pacientes con valores tan bajos como 15–20 mL/min/1,73 m², así como en aquellos con baja o moderada albuminuria. Estos hallazgos son particularmente relevantes, ya que históricamente los pacientes sin albuminuria significativa han mostrado menor respuesta a terapias renoprotectoras convencionales.

El ensayo DAPA-CKD aportó evidencia complementaria al demostrar que dapagliflozina redujo de manera significativa el riesgo del desenlace renal compuesto, que incluía una reducción sostenida de la eGFR ≥ 50 %, progresión a enfermedad renal terminal o muerte de causa renal o cardiovascular. Este efecto fue observado tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo que refuerza la noción de que el beneficio renal de los iSGLT2 es independiente del estado glucémico. Además, el enlentecimiento del

declive anual de la eGFR observado en el grupo tratado sugiere un impacto clínico relevante a largo plazo en la historia natural de la enfermedad renal crónica.

El estudio CREDENCE, aunque centrado en población con diabetes tipo 2, proporciona información clave sobre el efecto de clase de los iSGLT2. En este ensayo, canagliflozina redujo de forma significativa el riesgo de progresión a insuficiencia renal terminal, duplicación de creatinina sérica y mortalidad de causa renal. Análisis posteriores demostraron una reducción significativa de eventos de lesión renal aguda y una mayor probabilidad de recuperación de la función renal tras episodios agudos, lo que sugiere que los iSGLT2 no solo retrasan la progresión crónica de la enfermedad, sino que también confieren protección frente a agresiones renales agudas.

Los metaanálisis incluidos en esta revisión refuerzan y amplían los hallazgos observados en los ensayos individuales. Un metaanálisis que integró datos de más de 90.000 participantes provenientes de ensayos clínicos en diabetes, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica mostró que los iSGLT2 reducen de manera consistente el riesgo de progresión renal, disminuyen la incidencia de lesión renal aguda y enlentecen el deterioro de la función renal, independientemente de la indicación inicial del tratamiento. En análisis específicos de pacientes sin diabetes, los beneficios renales se mantuvieron, confirmando que el efecto protector no depende del control glucémico.

En relación con la albuminuria, múltiples estudios demostraron que los iSGLT2 inducen reducciones significativas y sostenidas en la excreción urinaria de albúmina, un marcador clave de daño glomerular y predictor independiente de progresión renal. Este efecto fue observado incluso en pacientes que ya recibían bloqueo óptimo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que sugiere un mecanismo complementario y sinérgico de protección renal.

El análisis de los mecanismos fisiopatológicos aportó resultados consistentes que explican los beneficios clínicos observados. Los estudios preclínicos y traslacionales incluidos demostraron que los iSGLT2 restauran el feedback túbulo-glomerular mediante el aumento de la entrega de sodio a la mácula densa, reduciendo la hiperfiltración y la presión intraglomerular. Asimismo, se evidenció la activación de vías metabólicas protectoras como AMPK y NRF2, junto con la inhibición de mediadores inflamatorios y profibróticos como NF- κ B y TGF- β , lo que contribuye a la reducción del daño estructural renal.

Un hallazgo particularmente relevante es la modulación del metabolismo energético celular inducida por los iSGLT2. Diversos estudios demostraron que el aumento de cuerpos cetónicos, especialmente β -hidroxibutirato, inhibe la activación de mTORC1 en podocitos y células tubulares proximales, favoreciendo la eficiencia energética y reduciendo la senescencia celular. Modelos experimentales en los que se bloquea la cetogénesis mostraron una pérdida del efecto renoprotector, lo que refuerza la relevancia causal de esta vía metabólica.

En cuanto a la seguridad, los resultados indican que los iSGLT2 presentan un perfil globalmente favorable en pacientes con enfermedad renal crónica. Aunque se observó un aumento del riesgo de infecciones genitourinarias, especialmente infecciones genitales, este efecto fue consistente pero generalmente leve y manejable. Por el contrario, la incidencia de eventos graves como hipoglucemia, deterioro renal agudo o eventos adversos graves fue similar o inferior en los grupos tratados con iSGLT2 en comparación con placebo, lo que respalda su uso incluso en poblaciones con función renal reducida.

En conjunto, los resultados de esta revisión evidencian que los iSGLT2 constituyen una intervención terapéutica eficaz y segura para ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica, reducir eventos renales adversos y preservar la función renal en pacientes con y sin diabetes. La consistencia de los hallazgos a través de distintos diseños de estudio, poblaciones y contextos clínicos fortalece la validez externa de los resultados y respalda su relevancia clínica.

4. Discusión

Los hallazgos de esta revisión consolidan de modo convincente la hipótesis de que los iSGLT2 ofrecen una protección renal significativa más allá de su efecto glucémico, incluso en pacientes sin diabetes. Los ensayos EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD son especialmente robustos desde el punto de vista clínico, pues no solo demuestran beneficio en desenlaces duros (como progresión de la ERC), sino que lo hacen en poblaciones con diferentes niveles de función renal, albuminuria y etiologías de enfermedad renal.

La robustez de los beneficios observados sugiere un efecto de clase de los iSGLT2 en la ERC, aunque las poblaciones estudiadas aún tienen limitaciones: por ejemplo, en algunos estudios hay subrepresentación de pacientes con ciertas glomerulopatías inmunitarias (vasculitis, lupus), enfermedades genéticas (como síndrome de Alport) o personas con bajo índice de masa corporal (Cherney et al., 2023). Esto implica que se requiere más investigación dirigida a estas subpoblaciones para determinar hasta qué punto los efectos protectores se mantienen o varían.

En cuanto a la seguridad, es esencial balancear los beneficios renales frente a los riesgos de infecciones genitourinarias. Si bien los metaanálisis muestran un aumento significativo de estas infecciones en no diabéticos (OR aproximadamente 3 para infecciones genitales), estos eventos pueden ser manejados mediante monitoreo clínico, educación del paciente e intervenciones profilácticas (Lima et al., 2023). Además, la reducción del riesgo de lesión renal aguda observada en muchos estudios sugiere que los iSGLT2 pueden ofrecer un doble beneficio: protección a largo plazo y menor vulnerabilidad a eventos agudos.

Los mecanismos biológicos propuestos aportan una base plausiblemente causal para los efectos observados. La vía de los cuerpos cetónicos y la inhibición de mTORC1

son particularmente novedosas y representan un cambio paradigmático: en lugar de ver a los iSGLT2 solo como agentes que promueven glucosuria, ahora se entiende que inducen una reprogramación metabólica que mejora la resiliencia energética de las células renales. Este enfoque metabólico puede ayudar a explicar por qué los beneficios se observan incluso en ausencia de diabetes.

Desde una perspectiva clínica y de salud pública, la integración de los iSGLT2 como parte del tratamiento estándar para la ERC podría tener un impacto transformador. Al ralentizar la progresión de la enfermedad renal crónica, estos fármacos podrían reducir la necesidad de diálisis o trasplante, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los costes asociados al manejo de la ERC avanzada. Las guías clínicas deberían considerar estos datos emergentes y probablemente incorporar recomendaciones más amplias para usar iSGLT2 en pacientes con ERC sin diabetes, con las debidas precauciones de seguridad (Villa-Feijoó, 2022).

No obstante, también existen desafíos. La generalización de los resultados requiere prudencia, dada la exclusión de ciertos subgrupos en los ensayos. Además, la adhesión clínica puede depender de la educación del paciente, la infraestructura para monitoreo (por ejemplo, para infecciones), y las barreras regulatorias o de acceso en distintos sistemas de salud. También será fundamental realizar estudios a más largo plazo para evaluar la durabilidad del efecto protector, los riesgos en el uso crónico y la interacción con otras terapias.

5. Conclusiones

La evidencia analizada en la presente revisión demuestra de manera consistente que los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 ejercen un efecto renoprotector significativo que trasciende su acción hipoglucemiante inicial. Los resultados de ensayos clínicos de gran envergadura, como EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD, confirman que estos fármacos reducen la progresión de la enfermedad renal crónica, disminuyen la tasa de declive de la filtración glomerular estimada y reducen la incidencia de eventos renales adversos tanto en pacientes con diabetes como en aquellos sin esta condición, cumpliendo así el objetivo principal de evaluar su utilidad más allá del contexto diabético.

El análisis de los estudios incluidos permitió identificar que los beneficios renales observados son clínicamente relevantes y sostenidos en el tiempo, incluso en poblaciones con distintos grados de función renal y niveles variables de albuminuria. Este hallazgo respalda la hipótesis de que los iSGLT2 poseen un efecto de clase en la protección renal, independiente del control glucémico, y sugiere que su incorporación temprana en el manejo de la enfermedad renal crónica podría modificar de forma significativa la historia natural de la enfermedad.

Desde el punto de vista fisiopatológico, los resultados revisados respaldan la existencia de múltiples mecanismos que explican el efecto renoprotector de los

iSGLT2. Entre ellos destacan la restauración del feedback túbulo-glomerular, la reducción de la presión intraglomerular, la modulación del metabolismo energético celular, la activación de vías protectoras como AMPK y NRF2, así como la inhibición de procesos inflamatorios y profibróticos mediados por NF- κ B, TGF- β y mTORC1. Esta reprogramación metabólica y celular proporciona una base biológica sólida para comprender por qué los beneficios se mantienen incluso en ausencia de diabetes.

En relación con la seguridad, los estudios incluidos muestran que los iSGLT2 presentan un perfil globalmente favorable en pacientes con enfermedad renal crónica, aunque se asocian con un aumento del riesgo de infecciones genitourinarias, particularmente en población no diabética. No obstante, estos eventos adversos suelen ser manejables mediante una adecuada selección de pacientes, educación sanitaria y seguimiento clínico, y no superan los beneficios renales observados, especialmente en términos de reducción del riesgo de lesión renal aguda y progresión hacia estadios avanzados de la enfermedad (Yacelga-Gómez et al., 2025).

En conjunto, los hallazgos de esta revisión apoyan la integración de los inhibidores SGLT2 como una estrategia terapéutica fundamental en el abordaje contemporáneo de la enfermedad renal crónica, independientemente de la presencia de diabetes. Su uso tiene el potencial de retrasar la progresión de la enfermedad, reducir la necesidad de terapias de reemplazo renal y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, persiste la necesidad de investigaciones futuras que evalúen su eficacia y seguridad a largo plazo en subpoblaciones específicas, así como estudios que analicen su impacto en términos de costo-efectividad y aplicación en distintos sistemas de salud.

CONFLICTO DE INTERESES

“Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses”.

Referencias Bibliográficas

- Cherney, D. Z. I., Dekkers, C. C. J., Barbour, S. J., Cattran, D., Abdul Gafor, A. H., Greasley, P. J., Laverman, G. D., Lim, S. K., Di Tanna, G. L., Reich, H. N., Vervloet, M. G., Wong, M. G., Gansevoort, R. T., & Heerspink, H. J. L. (2020). Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): A randomised, double-blind, crossover trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 8(7), 582–593. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30162-5)
- Jardine, M., Zhou, Z., Heerspink, H. J. L., Hockham, C., Li, Q., Agarwal, R., Bakris, G. L., Cannon, C. P., Charytan, D. M., Greene, T., Levin, A., Li, J.-W., Neuen, B. L., Neal, B., Oh, R., Oshima, M., Pollock, C., Wheeler, D. C., de Zeeuw, D., ... Perkovic, V. (2021). Kidney, cardiovascular, and safety outcomes of

- canagliflozin according to baseline albuminuria: A CREDENCE secondary analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(3), 384–395. <https://doi.org/10.2215/CJN.15260920>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F.-F., Mann, J. F. E., McMurray, J. J. V., Lindberg, M., Rossing, P., Sjöström, C. D., Toto, R. D., Langkilde, A.-M., Wheeler, D. C., & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *The New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Kim, M. N., Moon, J. H., & Cho, Y. M. (2021). Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition reduces cellular senescence in the diabetic kidney by promoting ketone body-induced NRF2 activation. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 23(11), 2561–2571. <https://doi.org/10.1111/dom.14503>
- Lima, E., Araújo, A., Medeiros, C., et al. (2023). Risk of urogenital infections in non-diabetic patients treated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 198, Article 110587. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110587>
- Neal, B., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., et al. (2019). Effects of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes. *American College of Cardiology*. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2019/04/04/14/23/credence>
- Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., de Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., Shaw, W., Law, G., Desai, M., Matthews, D. R., & CANVAS Program Collaborative Group. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 377(7), 644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., et al. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *The New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Stompór, T., Adamczak, M., Kurnatowska, I., Naumnik, B., Nowicki, M., Tylicki, L., Winiarska, A., & Krajewska, M. (2023). Pharmacological nephroprotection in non-diabetic chronic kidney disease-Clinical practice position statement of the Polish Society of Nephrology. *Journal of Clinical Medicine*, 12(16), 5184. <https://doi.org/10.3390/jcm12165184>
- Tomita, I., Kume, S., Sugahara, S., et al. (2020). SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition. *Cell Metabolism*, 32(3), 404–419.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.020>
- Tuttle, K. R., McKinney, T. D., Davidson, J. A., et al. (2023). SGLT2 inhibitors in diabetic and non-diabetic chronic kidney disease. *Medicines*, 11(2), Article 279. <https://doi.org/10.3390/medicines11020279>
- U.S. Food and Drug Administration. (2023). *Invokana (canagliflozin) tablets prescribing information* [Prescribing information]. U.S. Food and Drug Administration.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204042s040lbl.pdf

- Villa-Feijoó, A. L. (2022). Estrategias de Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades desde la Perspectiva de la Enfermería en Ecuador. *Revista Científica Zambos*, 1(3), 1-14. <https://doi.org/10.69484/rcz/v1/n3/29>
- Yacelga-Gómez, J. J., Valenzuela-Madera, A. J., Chicaiza-Montero, J. F., Medina-León, J. A., & Cargua-USCA, A. M. (2025). Automedicación con antibióticos en Ecuador y Latinoamérica: magnitud, determinantes y propuestas de intervención. *Revista Científica Ciencia Y Método*, 3(4), 14-23. <https://doi.org/10.55813/gaea/rcym/v3/n4/94>
- Zelniker, T. A., Wiviott, S. D., Raz, I., et al. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes. *The Lancet*, 393(10166), 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
- Zhang, X., & Deng, Y. (2025). Application of SGLT2 inhibitors in non-diabetic chronic kidney disease: Mechanisms, efficacy, and safety. *American Journal of Nephrology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1159/000546079>
- Zhao, Y., Xu, L., Tian, D., et al. (2022). SGLT2 inhibitors improve kidney function and morphology by regulating renal metabolic reprogramming. *Journal of Translational Medicine*, 20, Article 326. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03526-4>