



Caso clínico

Hallazgos clínicos del uso de iSGLT2 en pacientes con nefropatía por IgA no diabéticos: una serie de casos

Juan Santiago Serna-Trejos  ¹, Laura Carolina Neira-Ruiz ², Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano ¹ y Diego Andrés González-Sánchez ²

¹Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

²Gesencro IPS, Palmira (Valle del Cauca), Colombia

Cómo citar: Serna-Trejos JS, Neira-Ruiz LC, Bermúdez-Moyano SG, González-Sánchez DA. Hallazgos clínicos del uso de iSGLT2 en pacientes con nefropatía por IgA no diabéticos: una serie de casos. Rev. Colomb. Nefrol. 2024; 11(2), e789. <https://doi.org/10.22265/acnef.11.2.789>

Resumen

Introducción: la nefropatía por IgA es una glomerulopatía prevalente que puede llevar a enfermedad renal crónica y falla renal. El tratamiento tradicional se enfoca en nefroprotección y control de la proteinuria.

Objetivo: evaluar el efecto de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en la reducción de la proteinuria en pacientes con nefropatía por IgA sin diabetes.

Presentación del caso: se describen tres casos de pacientes con nefropatía por IgA primaria y sin diabetes, quienes presentaron proteinuria persistente a pesar del tratamiento convencional con IECA/ARA II. Tras iniciar dapagliflozina, se observó una reducción significativa de la proteinuria, alcanzando niveles subnefróticos en meses.

Discusión y conclusión: los resultados sugieren un potencial beneficio de los iSGLT2 en la modulación de la proteinuria en pacientes con nefropatía por IgA, posiblemente mediado por efectos sobre la presión intraglomerular y la respuesta inflamatoria. El uso de iSGLT2 en pacientes con nefropatía por IgA no diabéticos podría representar una estrategia prometedora para la nefroprotección. Se requieren estudios adicionales para confirmar estos hallazgos y determinar su impacto a largo plazo.

Palabras clave: proteinuria, hematuria, inhibidores de transporte sodio-glucosa 2, glomerulonefritis, IGA.

Recibido:

27/Sep/2023

Aceptado:

04/Jun/2024

Publicado:

01/Ago/2024

✉ **Correspondencia:** Juan Santiago Serna-Trejos, carrera 109 #22-00, Cañasgordas, Cali, Valle del Cauca, Colombia. Correo-e: juansantiagosernatrejos@gmail.com



Clinical findings of iSGLT-2 use in non-diabetic IgA nephropathy patients: A case series

Abstract

Background: IgA nephropathy is a prevalent glomerulopathy that can lead to chronic kidney disease and renal failure. Traditional treatment focuses on nephroprotection and proteinuria control.

Purpose: To evaluate the effect of sodium-glucose cotransporter type 2 (iSGLT-2) inhibitors in reducing proteinuria in patients with IgA nephropathy without diabetes.

Case presentation: We describe three cases of patients with primary IgA nephropathy without diabetes, who presented persistent proteinuria despite conventional treatment with ACEI/ARA II. After starting Dapagliflozin, a significant reduction in proteinuria was observed, reaching subnephrotic levels within months.

Discussion and conclusion: The results suggest a potential benefit of iSGLT-2 in modulating proteinuria in patients with IgA nephropathy, possibly mediated by effects on intraglomerular pressure and inflammatory response. The use of iSGLT-2 in non-diabetic IgA nephropathy patients may represent a promising strategy for nephroprotection. Further studies are required to confirm these findings and determine their long-term impact.

Keywords: Proteinuria, Hematuria, Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors, Glomerulonephritis, IGA.

Introducción

La nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) supone la enfermedad glomerular primaria más frecuente alrededor del mundo, a la cual se le atribuye una potencial causa de enfermedad renal crónica. Se estiman incidencias cercanas a 1,29 casos por cada 100.000 habitantes en todas las edades y 2,5 casos por cada 100.000 adultos [1]. Esta entidad se caracteriza por el depósito de IgA en el mesangio glomerular, que predispone una reacción inflamatoria mediada por inmunidad celular y activación consecuente del complemento, revelando manifestaciones típicas como proteinuria, falla renal, hematuria macroscópica entre otras [2]. Se han identificado factores de riesgo que exacerban y empeoran el curso de la enfermedad, como hipertensión arterial y tabaquismo, además que otros factores ambientales podrían estar asociados [3].

Existen diferentes regímenes de tratamiento para esta glomerulopatía que abarcan agentes esteroideos, agentes inmunosupresores (micofenolato), agentes biológicos (rituximab), antihipertensivos de diferentes clases, entre otros. El uso reciente y novedoso de los inhibidores de cotransportador 2 de sodio-glucosa (iSGLT2) resulta en un *target* novedoso y tiene gran valor

en la prevención del deterioro de la función renal en el paciente con nefropatía por IgA no diabético, con resultados ampliamente reproducibles, novedosos y esperanzadores [4, 5].

Presentación de los casos

Caso 1

Mujer de 31 años quien ingresa a servicio ambulatorio de Nefrología por albuminuria persistente, además de hematuria dismórfica persistente (tabla 1), pese a no tener antecedentes clínicos relevantes. Impresiona al examen físico obesidad sin otro hallazgo de importancia, por lo que fue llevada a biopsia renal percutánea, donde su reporte es compatible con nefropatía por IgA. Previo a la realización de la biopsia, se realizaron estudios de extensión para descartar causas secundarias. Se obtuvo un perfil hepático normal, ecografía hepatobiliar que mostró enfermedad parenquimatosa hepática difusa en probable relación con infiltración de grasa grado II, tomografía de senos paranasales normal, electroforesis de proteínas con ligero pico gamma, sin embargo, con inmunofijación de proteínas sin observarse bandas monoclonales, ANAS 1/40 (negativo), C3 y C4 no consumidos, ENAS negativo, perfil de hepatotropos negativos y virus de inmunodeficiencia humano (VIH) negativo, por lo anterior, se concluye que la paciente cursa con nefropatía por IgA primaria, por lo que se inicia manejo antiproteínúrico con enalapril vía oral (VO) de 20 mg cada 12 h y espironolactona VO de 50 mg al día, por un periodo de seis meses. Durante su evolución clínica, la paciente presentó repunte de proteinuria, evidenciándose en su control proteinuria en rango nefrótico, por lo que se decide unánimemente (paciente-nefrólogo o equipo nefrológico) inicio de dapagliflozina VO de 10 mg al día, lo cual permitió un control significativo de su proteinuria, la cual actualmente se encuentra en rango subnefrótico tras siete meses de inicio de iSGLT2. Actualmente, la paciente permanece estable bajo vigilancia por el servicio de Nefrología.

Caso 2

Mujer de 54 años que ingresa al servicio ambulatorio de nefrología por albuminuria persistente, asociada a hematuria dismórfica persistente (tabla 1), pese a no tener antecedentes de importancia. Al examen físico reportó obesidad grado II, sin otro hallazgo de importancia, por lo que fue llevada a biopsia renal percutánea, donde su reporte resultó compatible con nefropatía por IgA. Se realizaron estudios para descartar causas secundarias, sin embargo, se encontró perfil hepático normal, ecografía hepatobiliar sin alteración, tomografía normal de senos paranasales, electroforesis de proteínas sin alteración, inmunofijación de proteínas sin bandas monoclonales, ANAS negativo, C3 y C4 no consumidos, ENAS negativo, perfil de hepatotropos negativos y VIH negativo, por lo anterior, se concluye que la paciente cursa con

nefropatía por IgA primaria y se inicia manejo antiproteinúrico con losartán VO de 50 mg cada 12 h y espironolactona VO de 25 mg al día, durante un periodo de ocho años, sin embargo, hay persistencia de proteinuria, por lo que se dio inicio de dapagliflozina VO de 10 mg al día, logrando un control significativo de su proteinuria, la cual actualmente está en un rango de normalidad posterior a tres meses de uso de iSGLT2.

Caso 3

Hombre de 42 años que ingresa al servicio ambulatorio de Nefrología por presentar deterioro de su función renal asociada a albuminuria y hematuria dismórfica persistente (tabla 1). Dentro de sus antecedentes clínicos resalta la hipertensión arterial. En el examen físico impresiona la presencia de obesidad grado I y cifras tensionales controladas, sin otro hallazgo clínico de importancia, por lo que fue llevado a biopsia renal percutánea, donde su reporte es compatible con nefropatía por IgA. Se realizaron estudios para descartar causas secundarias, sin embargo, se encontró un perfil hepático normal, ecografía hepatobiliar sin alteración, tomografía normal de senos paranasales, electroforesis de proteínas sin alteración, inmunofijación de proteínas sin bandas monoclonales, ANAS negativo, C3 y C4 no consumidos, ENAS negativo, perfil de hepatotropos negativos y VIH negativo, por lo anterior, se concluye que el paciente cursa con nefropatía por IgA primaria y se inicia manejo antiproteinúrico con losartán VO de 50 mg cada 12 h, por un periodo superior a seis meses, con la restricción de uso de otro antiproteinúrico, dada la limitación por cifras tensionales con tendencia a la hipotensión, y con reporte de proteinuria se realiza una nueva biopsia renal, con el fin de descartar otra glomerulopatía asociada, sin embargo, esta fue negativa para otra glomerulopatía. El paciente persistió con proteinuria, por lo que se decidió iniciar dapagliflozina VO de 10 mg al día, logrando un control significativo de su proteinuria, la cual actualmente está en un rango subnefrótico, posterior a seis meses de uso de iSGLT2.

Tabla 1. Perfil paraclínico e histopatológico de los casos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Estudios iniciales			
Creatinina	0,97 mg/dl	0,77 mg/dl	1,92 mg/dl
Uroanálisis	Proteínas >100 mg/dl, con hematuria dismórfica	Proteínas >30 mg/dl, con hematuria dismórfica 6-10XC	Proteínas 300 mg/dl, con hematuria dismórfica 5-7xc
Proteínas en 24h	1518 mg/24h	345,7 mg/24h	1627 mg/24h
Volumen urinario	1830 ml/24h	2930 ml/24h	2100 ml/24h
Ecografía de vías urinarias	Sin alteración estructural	Sin alteración estructural	

Biopsia renal			
Microscopia de luz	10 glomérulos evaluables, 0 esclerosis global, 0 esclerosis segmentaria, hipercelularidad y expansión de matriz mesangial de distribución global y difusa, sin inflamación, necrosis, crecimientos o trombos intraglomerulares, ifta 15 %	10 glomérulos evaluables, 0 esclerosis global, 0 esclerosis segmentaria, hipercelularidad y expansión de matriz mesangial de distribución global y difusa, sin inflamación, necrosis, crecimientos o trombos intraglomerulares, ifta 15 %	15 glomérulos evaluables, 2 esclerosis global, 1 esclerosis segmentaria, expansión leve de matriz mesangial con hipercelularidad leve, ifta 10 % y engrosamiento miointimal arteriolar
Inmunofluorescencia	iga +++/+++ en mesangio, el resto negativo	iga +++/+++ en mesangio, el resto negativo	
Microscopia electrónica	Numerosos depósitos electrodensos de localización exclusivamente mesangial	Numerosos depósitos electrodensos de localización exclusivamente mesangial	
**Microscopia inmunofluorescencia			Sin glomérulos evaluables
Estudios de seguimiento (sin uso iSGLT2)			
Proteínas en 24 h	3651,2 mg/24 h	728,4 mg/24 h	5187 mg/24 h
Volumen urinario	2410 ml/24 h	2420 ml/24 h	3500 ml/24 h
Creatinina	0,93 mg/dl	0,59 mg/dl	2,27 mg/dl
Uroanálisis	Proteínas >300 mg/dl, con hematuria dismórfica	Proteínas 15 mg/dl	Proteínas >300 mg/dl
Ecografía de vías urinarias	Sin alteración estructural		
Potasio	5 mmol/l		
Estudios de seguimiento (con uso iSGLT2)			
Proteínas en 24 h	934 mg/24 h	135,2 mg/24 h	1689 mg/24 h
Volumen urinario	2910 ml/24 h	2415 ml/24 h	2390 ml/24 h

Creatinina	1 mg/dl	0,61 mg/dl	2,66 mg/dl
Uroanálisis	Proteínas >30 mg/dl, hematuria dismórfica	Sin proteinuria o hematuria	Glucosuria proteínas > 300 mg/dl
Potasio	4,3 mmol/l	4,0 mmol/l	

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de las historias clínicas.

Discusión

El enfoque tradicional del manejo de la nefropatía por IgA se centra en estrategias orientadas hacia la nefroprotección [6]. Dentro de estas intervenciones, se distinguen el control de la presión arterial, el bloqueo del sistema renina-angiotensina aldosterona (RAAS). De forma adicional, se debe de garantizar una adecuada inmunomodulación en casos especiales [7]. Recientemente se ha dado un crecimiento en el direccionamiento de las estrategias orientadas a la protección renal con reducción de resultados adversos cardiovasculares mayores, destacándose el empleo de los iSGLT2 [7], por lo que describimos tres casos de pacientes con enfermedad renal crónica proteinúrica, cuya etiología en todos fue nefropatía por IgA en ausencia de diabetes.

La literatura disponible sobre el uso de los iSGLT2 muestra, en distintos ensayos clínicos aleatorizados, resultados benéficos sobre desenlaces cardiovasculares y posteriormente renales. La evidencia de su utilización se deriva de los subanálisis del estudio DAPA-CKD, en la población de pacientes incluida con enfermedad renal crónica no diabética [8]. Para este estudio, se puso a prueba la hipótesis de que el empleo de clase de todos los iSGLT2, especialmente la dapagliflozina, era superior al placebo en reducción de eventos cardiovasculares y renales adversos mayores, con reducción de mortalidad en individuos con ERC de fenotipo proteinúrico. Los resultados de este ensayo clínico aleatorizado (ECA) mostraron que, independientemente de la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 o de la etiología de la ERC, este medicamento reducía el desenlace clínico primario asociado a proteinuria [8]. La relevancia de este trabajo también está dada por la muestra poblacional sobre la cual se ejecutó, similar a la nuestra en materia de antecedentes clínicos, pues incluyó a 270 participantes con diagnóstico de nefropatía por IgA con persistencia de albuminuria, con terapia habitual que incluía bloqueo del RAS con IECA o ARA II. Un subanálisis de estos pacientes logró evidenciar que el empleo de dapagliflozina se asoció con una reducción del riesgo de progresión de ERC (HR 0,29, IC 95 % 0,12-0,73) con un buen perfil de seguridad [8].

El estudio EMPA-Kidney, donde se evaluó el uso de empagliflozina en insuficiencia renal, fue un estudio realizado con la finalidad de evaluar el efecto de este fármaco a dosis

de 10 mg vs. grupo placebo, con el objetivo de evaluar la progresión de la enfermedad renal o la mortalidad cardiovascular, en una población con enfermedad renal (enfermedad renal terminal, caída sostenida de tasa de filtración glomerular de más del 40 % o <10 ml/min). Si bien en términos de mortalidad hubo una mejoría en aquellos pacientes que emplearon empagliflozina frente al grupo control, la progresión de la enfermedad renal o la muerte por causas cardiovasculares se produjo en 432 de 3304 pacientes (13,1 %) en el grupo de empagliflozina y en 558 de 3305 (16,9 %) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos: 0,72; intervalo de confianza –IC– del 95 % = 0,64-0,82; $P < 0,001$). Los análisis en subgrupos indicaron que la disminución de la tasa, después de un descenso inicial, fue más gradual en el conjunto de pacientes tratados con empagliflozina, en comparación con los que recibieron placebo en todos los subgrupos clave, incluyendo aquellos con niveles bajos de relación albúmina-creatinina urinaria. Las disparidades entre los grupos en la velocidad de disminución de la tasa de filtración glomerular fueron más notables en los subgrupos de pacientes con tasas de declive anuales más aceleradas (por ejemplo, aquellos con una tasa de filtración glomerular más alta inicialmente o una relación basal de albúmina a creatinina en orina más elevada) [9].

Existen otras aristas a dilucidar, como la demostrada en el estudio Diamond, donde se pretendieron examinar los efectos renales del iSGLT2 de dapagliflozina en pacientes con enfermedad renal proteinúrica sin diabetes. Los investigadores incluyeron en su estudio a pacientes con enfermedad renal crónica, sin diagnóstico de diabetes, con una excreción de proteínas significativa en 24 horas (superior a 500 mg y menor o igual a 3500 mg), como también debían tener una tasa de filtración glomerular estimada de al menos 25 ml/min por $1,73 \text{ m}^2$ y estar recibiendo inhibidores del sistema SRAA. Este estudio concluyó que el uso de iSGLT2 no produjo ninguna reducción adicional en los niveles de proteinuria entre pacientes con enfermedad renal crónica no diabética que ya estaban recibiendo inhibidores del SRAA (IC 95 % 16,6-22,1; $p = 0,93$) [10].

Otro desenlace clínico atribuido al uso de la dapagliflozina fue la reducción de la relación albúmina-creatinina en orina en un 26 %, en comparación con el placebo. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco del estudio fueron similares con dapagliflozina y placebo, aunque hubo menos eventos adversos graves con dapagliflozina, no hubo nuevos hallazgos de seguridad en esta población. Por lo tanto, en participantes con nefropatía por IgA, dapagliflozina redujo el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica con un perfil de seguridad favorable [11].

La base fisiológica del uso de los iSGLT2 en este amplio grupo de pacientes no diabéticos radica en el efecto farmacológico atribuido dentro del túbulo proximal, que inhibe la reabsorción de sodio y glucosa a través del SGLT2, lo que genera un aumento sustancial del suministro de sodio, cloruro y agua a la mácula densa. Lo anterior condiciona una retroalimentación túbuloglomerular, la cual favorece la vasodilatación en las arteriolas aferentes glomerulares y ello se asocia a un efecto en la disminución de la vasoconstricción sobre la arteria eferente, traducida en una disminución de la presión de perfusión intraglomerular y la filtración general que repercute en la reducción de la proteinuria [12].

Conclusiones

El uso de iSGLT2 en pacientes con contextos clínicos diferentes al de diabetes *mellitus* está en auge. Sus beneficios van más allá del control glicémico y de cardioprotección, además, estos resultados son sumamente alentadores en términos de nefroprotección y progresión renal. En pacientes con nefropatía por IgA no diabéticos, los resultados de esta serie de casos evidenciaron una reducción para nada despreciable de la proteinuria (figura 1), sin el registro de otros desenlaces clínicos no favorables.

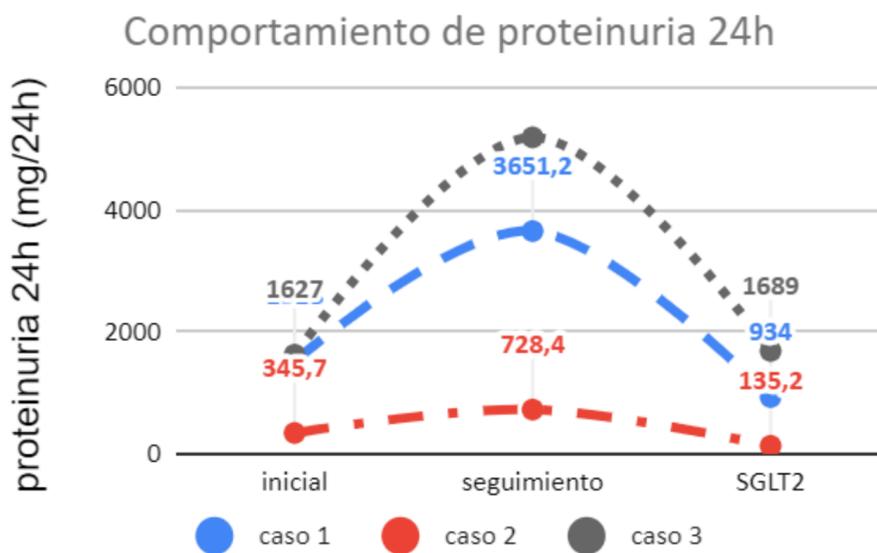


Figura 1. Comportamiento de la proteinuria en 24 horas de los casos

Nota: seguimiento de la proteinuria en todos los casos, donde se observó siempre una regresión de la excreción de proteínas en orina en 24 horas, aproximadamente, a los 6 meses del inicio del iSGLT2.

Fuente: elaboración propia con base en historia clínica.

Se hace entonces necesaria la evidencia en otros ECA, en pacientes con nefropatía IgA, para evaluar el desenlace renal primario compuesto de la proteinuria o cambio de la tasa de filtración glomerular. Nuestros resultados anotados en este reporte, concomitante a los re-

sultados derivados de ensayos clínicos aleatorizados con alto rigor metodológico e impacto científico, han demostrado un beneficio importante de estos medicamentos en esta nefropatía en pacientes no diabéticos.

Contribución de los autores

Juan Santiago Serna-Trejos: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Laura Carolina Neira-Ruiz: conceptualización, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Stefanya Geraldine Bermúdez-Moyano: conceptualización, (revisión del borrador conceptualización, y revisión/corrección); escritura (borrador original), escritura Diego Andrés González-Sánchez: escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que utilizaron recursos propios para la elaboración y publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés por declarar en la escritura o publicación de este artículo.

Implicaciones éticas

La publicación de estos casos se realizó con el permiso de los pacientes para la difusión de los datos clínicos, paraclínicos e imagenológicos que se derivan de las historias clínicas, asegurando de esta manera los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia. Se diligenció oportunamente el consentimiento informado de las personas involucradas, respetando el principio de la confidencialidad y privacidad, manteniéndose el anonimato.

Referencias

- [1] McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):414-30. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq665> ↑Ver página 2

- [2] Scionti K, Molyneux K, Selvaskandan H, Barratt J, Cheung CK. New insights into the pathogenesis and treatment strategies in IgA nephropathy. *Glomerular Dis.* 2022;2(1):15-29. <https://doi.org/10.1159/000519973> ↑Ver página 2
- [3] Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, *et al.* Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(2):313-24. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.351> ↑Ver página 2
- [4] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):677-86. <https://doi.org/10.2215/CJN.07420716> ↑Ver página 3
- [5] Tesař V. SGLT2 inhibitors in non-diabetic kidney disease. *Adv Clin Exp Med.* 2022;31(2):105-7. <https://doi.org/10.17219/acem/145734> ↑Ver página 3
- [6] Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, *et al.* Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):281-95. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008> ↑Ver página 6
- [7] McQuarrie EP, Gillis KA, Mark PB. Seven suggestions for successful SGLT2i use in glomerular disease - a standalone CKD therapy? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2022;31(3):272-7. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000786> ↑Ver página 6
- [8] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816> ↑Ver página 6
- [9] The EMPA-Kidney Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233> ↑Ver página 7
- [10] Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, *et al.* Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (Diamond): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(7):582-93. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30162-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30162-5) ↑Ver página 7
- [11] Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, *et al.* A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2021;100(1):215-24. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.033> ↑Ver página 7

- [12] Dong Y, Shi S, Liu L, Zhou X, Lv J, Zhang H. Effect of SGLT2 inhibitors on the proteinuria reduction in patients with IgA nephropathy. *Front Med.* 2023;10:1242241. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1242241> ↑[Ver página 8](#)