



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DEL
COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LA
ANEMIA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

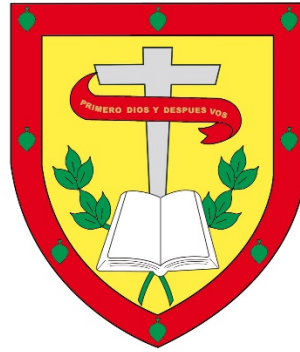
AUTOR: EVELYN MARCELA REINOSO ASTUDILLO

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DEL
COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LA
ANEMIA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: EVELYN MARCELA REINOSO ASTUDILLO

DIRECTOR: DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Evelyn Marcela Reinoso Astudillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0107488108**. Declaro ser el autor de la obra: “**Efectos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la anemia**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 16 de septiembre de 2025

F:

Evelyn Marcela Reinoso Astudillo
C.I. **0107488108**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"EFECTOS DE LOS INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 EN LA ANEMIA"** realizado por **REINOSO ASTUDILLO, EVELYN MARCELA** con documento de identidad No. **0107488108**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 16 septiembre de 2025



Firmado electrónicamente por:
**ESTEBAN ADRIAN
REIBAN ESPINOZA**

Validar únicamente con FirmaEC

F:
DR. ESTEBAN ADRIAN REIBAN ESPINOZA
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mi niña interior, este logro es suyo, un regalo para esa versión de mí que nunca dejó de soñar. A esa pequeña que, con inocencia y esperanza, trabajaba por un futuro mejor. Hoy abrazo su valentía, sus lágrimas y sus sonrisas, esperando que encuentre en mí el reflejo de todo lo que alguna vez anhelamos ser.

A mis padres, cuyas enseñanzas y amor han moldeado mi carácter, mi espíritu y los valores que hoy me acompañan, les debo todo lo que soy y todo lo que seré. Este pequeño pedacito de mi vida es para ustedes, gracias a su esfuerzo por darnos una vida mejor.

Mis hermanos, Belén, Jesy y José pilares de mi vida, les agradezco por su apoyo y por enseñarme el valor de la unión y la fortaleza, ustedes me motivan a ser una mejor versión de mí misma, son la inspiración detrás de mi crecimiento personal.

A mis abuelitos, primos, tíos y a toda mi familia, cada uno de ustedes es una parte vital de mi historia.

Mi querida tía Laly y primo Mati, un faro de luz en mi vida, con su constante apoyo y bondad incondicional, a pesar de la distancia siempre presentes en mi corazón.

A mis futuros hijos y esposo, quienes, si algún día tengo el honor de tenerlos en mi vida, sepan que día a día me esfuerzo por entregarles mi mejor versión.

Y a mis mejores amigas Romi y Eva, por compartir mis alegrías y mis desafíos, y por recordarme que la amistad verdadera es un tesoro que fortalece el alma.

Gracias a todos ustedes por llenar mi vida con amor, por creer en mí y por estar siempre allí, no estuviera aquí si no fuera por todos ustedes.

AGRADECIMIENTO

Con este logro alcanzado, expreso mi más sincero agradecimiento a todos los que han sido parte de este camino.

Primeramente, mi agradecimiento a Dios, por ser mi guía y fortaleza, por infundir en mi alma la luz de la esperanza, por su guía y amor incondicional, por mostrarme el camino cuando más lo necesitaba.

A mi familia, mi mayor pilar, su amor, apoyo y comprensión han sido fundamentales en cada paso de este camino. Sin su constante respaldo, este logro no habría sido posible.

Un especial reconocimiento a mi querido tutor de tesis el Dr. Esteban Reiban Espinoza, cuya sabiduría, paciencia y dedicación no solo me han formado como profesional, sino que también han dejado una huella indeleble en mi persona como profesional.

A la Universidad Católica de Cuenca, mi alma máter, le debo una gratitud inmensa, ha sido más que un espacio de aprendizaje; fue un hogar de crecimiento personal, donde he sido desafiada a expandir mis horizontes y a soñar más grande.

RESUMEN

Introducción: La relevancia de esta revisión radica en la creciente evidencia de que los inhibidores del cotransportador, de sodio-glucosa, tipo 2 (iSGLT2) trascienden su uso tradicional en el manejo de diabetes tipo 2, mostrando potenciales beneficios para el tratamiento de la anemia asociada a enfermedades crónicas como la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardíaca. Esta revisión aborda cómo los iSGLT2 influyen en la eritropoyesis y la homeostasis del hierro.

Revisión bibliográfica: Estudios recientes indican que los iSGLT2 mejoran la hipoxia tisular y la anemia al inhibir en los túbulos renales la reabsorción de glucosa, reduciendo el consumo de oxígeno y mejorando la oxigenación del tejido renal. Esto resulta en una elevación de la producción de eritropoyetina, aumento de hematocrito y hemoglobina, una mejora en la supervivencia y reducción de eventos cardiovasculares. Los mecanismos subyacentes incluyen la reducción de la inflamación y la modulación de la señalización de hipoxia y ferroquinética.

Conclusiones: Los iSGLT2 poseen un efecto terapéutico extendido que va más allá del control de la glucemia, incluyendo también la regulación en la anemia en pacientes con enfermedades crónicas. Estos hallazgos sugieren un cambio paradigmático en el enfoque terapéutico, ofreciendo un tratamiento más integral para estas comorbilidades.

Palabras clave: Anemia, Hypoxia-Inducible, Factor y Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

ABSTRACT

Introduction: The relevance of this review lies in the growing evidence that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) go beyond their traditional use in managing type 2 diabetes, showing potential benefits for treating anemia associated with chronic diseases such as chronic kidney disease and heart failure. This review examines the impact of SGLT2i on erythropoiesis, thereby enhancing life expectancy and quality of life.

Literature Review: Recent studies indicate that SGLT2i improve tissue hypoxia and anemia by inhibiting glucose reabsorption in the renal tubules, reducing oxygen consumption, and improving renal tissue oxygenation. This results in an elevation of erythropoietin production, an increase in hematocrit and hemoglobin levels, and an improvement in survival, as well as a reduction in renal and cardiovascular events. The underlying mechanisms include reducing inflammation and modulating hypoxia signaling and ferrokinetics.

Conclusions: SGLT2i have an extended therapeutic effect that goes beyond glycemic control, also including the regulation of anemia in patients with chronic diseases. These findings suggest a paradigm shift in the therapeutic approach, offering a more comprehensive treatment for these comorbidities.

Keywords: Anemia, Hypoxia-Inducible Factor, and Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

Tabla de contenido

RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
METODOLOGÍA	12
DESARROLLO DEL TRABAJO	15
LA ANEMIA EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS	15
INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE, SODIO-GLUCOSA TIPO 2 Y LOS FACTORES INDUCIBLES POR HIPOXIA	17
Efecto de los iSGLT2 en el riñón diabético sobre la señalización de HIF.	19
MECANISMOS POTENCIALES QUE EXPLICAN LOS EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS ISGLT-2 EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO	20
1.1 HEMOCONCENTRACIÓN	20
1.2 ERITROPOYESIS	20
BENEFICIOS CARDIOPROTECTORES Y NEFROPROTECTORES DE LOS iSGLT2.....	25
ESTUDIO CREDENCE Y DAPA-CKD	26
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
Anexo 1. Tabla de selección de estudios	35

INTRODUCCIÓN

La anemia, problema de salud mundial, es la disminución de la concentración de hemoglobina en sangre (Hb), lo que conlleva una reducción en la capacidad de transporte de oxígeno hacia los tejidos, condición que disminuye silenciosamente la calidad de vida en millones de personas, asociada a una mayor morbimortalidad de quienes la padecen (1).

A nivel mundial, el Journal of Hematology & Oncology, informa que, hubo 1.800 millones de casos de anemia en 2019, teniendo una prevalencia puntual estandarizada por edades de 23.176,2 por 100.000 habitantes (2). A nivel nacional, en 2019 se hizo un estudio en Quito-Ecuador, en la unidad de hemodiálisis del Hospital, de Especialidades de las Fuerzas Armadas y CLINEF, el cual involucró a 268 personas con enfermedad renal crónica (ERC), donde un 80,22% de estos pacientes también presentaban anemia (3). Además, en Cuenca en 2023 se llevó a cabo un estudio de tipo transversal analítico, evaluando a 440 pacientes, en el Hospital Vicente Corral Moscoso, de los cuales el 18,18% presentó anemia asociada a enfermedades crónicas (4).

Estudios recientes evidencian que, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), medicamentos aprobados por la FDA para su uso como antidiabéticos, tienen un efecto positivo en la anemia, proporcionando una opción terapéutica prometedora para esta patología (5). La revista Journal of Diabetes Investigation realizó un estudio de cohorte retrospectivo en donde según la regresión logística condicional, el uso de iSGLT-2 se correlacionó en una tasa significativamente menor de anemia (6). Además, la Asociación Estadounidense del Corazón, en su ensayo controlado aleatorio, concluye que, la empagliflozina (un tipo de SGLT-2) mejoró los niveles de Hb y los

resultados clínicos, reduciendo así la mortalidad en personas que padecen enfermedad cardiovascular establecida, Diabetes mellitus (DMt2) tipo 2 y ERC (7).

La prevalencia de anemia es significativamente elevada en individuos con padecimientos crónicos como DMt2, así también como en la ERC y entre otras patologías, asociándolas con una progresión de su patología, una mala calidad de vida y aumento en la mortalidad (8).

Con lo anteriormente expuesto, los recientes descubrimientos sobre los beneficios de estos fármacos representan un cambio paradigmático en la medicina, ofreciendo una alternativa prometedora para aliviar y posiblemente revertir las complicaciones asociadas con la anemia, es por ello que el objetivo de esta revisión bibliográfica se basa en realizar una revisión actualizada sobre los efectos de los iSGLT2 en la anemia.

A nivel local, en Ecuador, hasta la fecha actual, no se han llevado a cabo estudios acerca de dichos beneficios y potenciales implicaciones del tema investigado.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica del 8 al 28 de abril del 2024, la cual se llevó a cabo en bases de datos de reconocida confiabilidad científica como son PubMed y ScienceDirect, empleando las siguientes palabras clave: Anemia, Erythropoietin, hemoglobin, Hypoxia-Inducible Factor y Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

Las cuales fueron consultadas en la página web de descriptores en ciencia de la salud DeCs/Mesh.

De igual manera, se empleó el operador booleano "AND" para construir el algoritmo de búsqueda en Pub med (Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors) AND (anemia) y en ScienceDirect el cual fue (Sglt2 Inhibitors) AND (anemia) AND (Hypoxia-Inducible Factor 1).

En donde se obtuvieron un total de 272 artículos, se aplicaron los criterios de inclusión:

- Publicaciones de revistas clasificadas dentro de los cuartiles Q1, Q2 y Q3 según el Scimago Journal Rank (SJR).
- Artículos completos gratuitos
- Publicaciones de tipo revisión sistemática, metaanálisis, ensayos aleatorios, artículos de revisión.
- Artículos cuya publicación sea en los últimos 5 años

Obteniendo un total 55 artículos. Se procedió con el análisis de los títulos y resumen de cada uno de los estudios, excluyéndose un artículo debido a que estaba duplicado, 7 artículos por presentar un resumen no relevante para la investigación, 2 por no tener la clasificación dentro de los cuartiles Q1, Q2 y Q3 según el Scimago Journal Rank (SJR), 6 debido a que no se centran en el objetivo del estudio.

Se analizaron 39 artículos de forma completa y se suprimieron 5 artículos por datos

incompletos, 2 por tratarse de estudios en pacientes de diferente población a la estudiada y 8 artículos debido a que no se enfocan en el objetivo estudiado. No obstante, se agregaron 2 artículos de alto valor científico a partir de las referencias de los artículos incluidos. Incluyendo finalmente 26 artículos de calidad científica en la presente revisión bibliográfica.

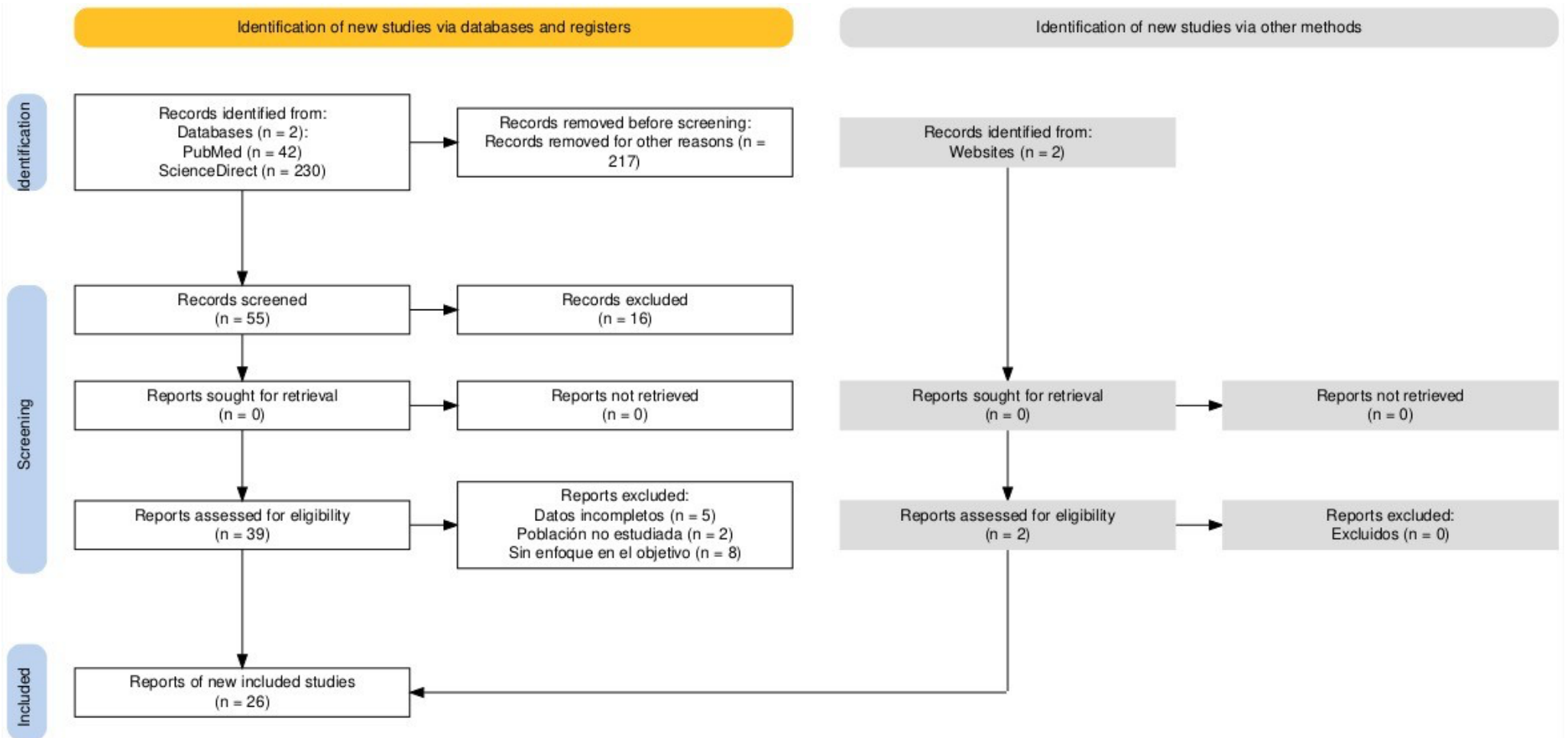


Figura 1: Flujograma de selección de estudios.

Fuente: Elaborado por el autor.

DESARROLLO DEL TRABAJO

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), agentes terapéuticos que modulan la función de las proteínas cotransportadoras SGLT-2 localizadas el túbulo contorneado proximal (TCP) del riñón. Estos compuestos impiden la reabsorción de glucosa y sodio, consecuentemente, aumentan la excreción de glucosa en orina, contribuyendo así a que los niveles de glucosa en plasma disminuyan (9).

El cotransportador SGLT2 es responsable del transporte simultáneo de sodio y glucosa desde la luz tubular hacia las células epiteliales tubulares, en una relación molar de 1:1. Este proceso depende de un gradiente de concentración de sodio mantenido por la bomba Na-K ATPasa, en la membrana basal (9).

Además de sus beneficios en el manejo de la diabetes, los estudios recientes han revelado que además ofrecen propiedades cardioprotectoras y nefroprotectoras significativas. También contribuyen a la reducción de comorbilidades que agravan el curso clínico de estas enfermedades, como la obesidad. Estos efectos se traducen en un descenso de la mortalidad y las tasas de hospitalización, así como en una desaceleración de la progresión de dichas patologías (9).

LA ANEMIA EN LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

La anemia, caracterizada por concentraciones menores a 13 g/dL en hombres y en mujeres por debajo de 12 g/dL de hemoglobina, está vinculada con un aumento en la mortalidad y en una disminución significativa en la calidad de vida. Esta condición es prevalente en aproximadamente 20% al 30% de pacientes con DMt2 y ERC. Las actuales guías de práctica clínica no proporcionan directrices específicas sobre

tratamientos adyuvantes destinados a prevenir el desarrollo de anemia en estos tipos de pacientes (10).

La prevalencia de la anemia y las limitaciones de las terapias actuales resaltan la importancia de identificar y desarrollar opciones de tratamiento más seguras y efectivas. Así, en este panorama, los iSGLT2 han cobrado interés, no solo por su rol establecido en el manejo de la DMt2 y demás beneficios en la ERC y en la enfermedad cardiovascular (ECV), sino también por su potencial terapéutico en el manejo de la anemia recientemente encontrado (10).

Este beneficio terapéutico está enfocado en la anemia vinculada a enfermedades crónicas, puesto que estos agentes no solo mejorarán parámetros anémicos, sino también afecciones crónicas subyacentes, abarcando patologías cardiovasculares, renales y otras comorbilidades, como la obesidad. Proporcionando así una solución integral para abordar múltiples aspectos de salud y mejorando así la calidad y esperanza de vida (11).

Factores críticos como la reducción en la síntesis de eritropoyetina (EPO) y las alteraciones en el metabolismo del hierro, inducidas por procesos inflamatorios, desempeñan roles fundamentales en el desarrollo de la anemia en ERC, especialmente en aquellos que padecen DMt2 (11).

En contraste, la anemia en IC, especialmente aquellos con una fracción de eyección reducida (ICFEr), es hipoproliferativa; además, resulta de una utilización ineficaz del

hierro o de reservas insuficientes del mismo, deficiencias de vitamina B12 o folato, inflamación crónica, patologías renales, o trastornos que comprometen la médula ósea (12).

La obesidad y la DMt2 están aumentando a niveles epidémicos a nivel mundial. La enfermedad renal diabética (ERD) es la causa principal de enfermedad renal terminal. La incidencia de anemia es particularmente alta en pacientes con ERD, afectando a casi la mitad de estos individuos, esta condición se presenta más temprano y con mayor severidad en comparación con aquellos sin ERD, incrementando significativamente el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. (13).

Los mecanismos patogénicos incluyen el uso frecuente de inhibidores del sistema renina- angiotensina (RAS), hiporeninemia, inflamación crónica e hipogonadismo hipogonadotrófico con bajos niveles de testosterona en hombres diabéticos. Además, el daño tubulointersticial y/o la neuropatía autonómica alteran la secreción de eritropoyetina (EPO). El 70% de los pacientes diabéticos anémicos sin insuficiencia renal presentan niveles inapropiadamente bajos de EPO (13).

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE, SODIO-GLUCOSA TIPO 2 Y LOS FACTORES INDUCIBLES POR HIPOXIA

Los iSGLT2 están aprobados para adultos con DMt2, que es el trastorno adquirido más común del metabolismo de los carbohidratos (14).

En ensayos clínicos de DMt2, el perfil farmacológico de los iSGLT2 se destaca por un efecto fisiológico único: la eritrocitosis, un efecto no observado con otros fármacos antihiperglucemiantes. Esto se logra al mejorar la producción de eritropoyetina y la

capacidad de transporte de oxígeno en sangre, lo cual mejora la función renal.

Los fármacos miméticos de eritropoyetina también aumentan el recuento de eritrocitos, sin embargo, no afectan favorablemente el curso de la enfermedad renal a diferencia de los iSGLT2 (15).

Estos efectos sobre la eritrocitosis esta dado gracias a que actúan sobre factores inducibles por hipoxia (HIF), específicamente en sus dos isoformas inducibles, HIF-1 α y HIF-2 α . Los HIF regulan la síntesis de eritrocitos mediante la transactivación del gen de la eritropoyetina. HIF-2 α es la isoforma responsable de la producción de eritropoyetina, mientras que HIF-1 α , en situaciones de isquemia renal, aumenta el suministro de oxígeno al promover la angiogénesis. Sin embargo, la activación de HIF-1 α también induce la producción de citocinas proinflamatorias, la señalización de células inflamatorias y mecanismos profibróticos, que colectivamente contribuyen al desarrollo de la nefropatía (16).

Por tanto, es crucial resaltar que los HIF son los principales reguladores de la síntesis de eritropoyetina, y las alteraciones en estos están implicadas en la patogénesis de la ERC diabética. La expresión de HIF-1 α en el riñón está asociada con inflamación y fibrosis, mientras que la disminución de HIF-2 α y la alteración en la síntesis de eritropoyetina se relacionan con un aumento en los marcadores inflamatorios y angiogénicos (16).

Los sensores de privación de nutrientes, como sirtuina 1 (SIRT1) y la proteína quinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK), inhiben HIF-1 α . En condiciones de hipoxia, ocurre lo contrario, en el riñón diabético, hay una supresión de HIF-2 α y

una mayor activación de HIF-1 α .

Estas acciones resultan de la combinación de hipoxia renal, estrés oxidativo y actividad suprimida de SIRT1/AMPK, contribuyendo significativamente a la disfunción glomerular y tubular, la inflamación y fibrosis renal, y el deterioro en la producción de eritropoyetina observado en pacientes diabéticos y con ERC (16).

Efecto de los iSGLT2 en el riñón diabético sobre la señalización de HIF.

Los iSGLT2 bloquean la reabsorción de glucosa y sodio, por ende disminuye el consumo de oxígeno y alivia la hipoxia renal. Como resultado, reducen la producción de HIF-1 α , esto en la base de sus beneficios renoprotectores.

En la DMt2, estos inhibidores mejoran la señalización de privación de nutrientes debido a su efecto de promover la glucosuria. Al hacerlo, regulan positivamente AMPK y SIRT1, que suprimen HIF-1 α y activan HIF-2 α . Estos efectos contribuyen a la capacidad para aumentar la eritropoyesis, mientras reducen la disfunción organelar y las vías proinflamatorias y profibróticas, mejorando así la progresión de la nefropatía diabética (17).

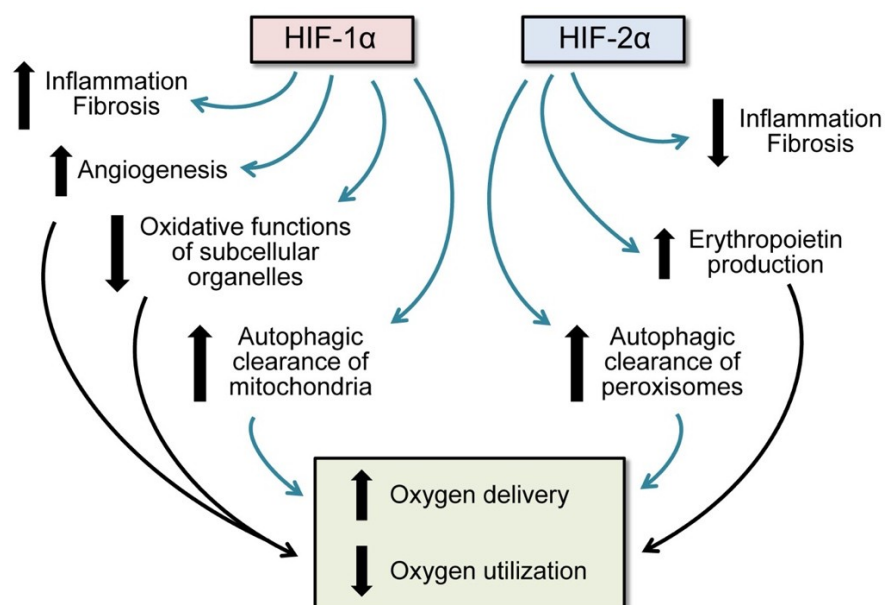


Figura 2. Acciones de las isoformas del HIF.

Estas dos isoformas coordinan la regulación de genes y proteínas que promueven el suministro de oxígeno (por eritrocitosis y angiogénesis) y reducir su uso (al inhibir las vías metabólicas y los orgánulos intracelulares que consumen oxígeno).

Fuente. Packer M (17).

MECANISMOS POTENCIALES QUE EXPLICAN LOS EFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS ISGLT-2 EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO

En cuanto al mecanismo de acción del iSGLT2 sobre los beneficios en la anemia, se han propuesto varias teorías:

1.1 HEMOCONCENTRACIÓN

Una teoría inicialmente considerada, pero posteriormente descartada, es que el balance negativo de sodio conducía a una disminución del volumen plasmático y a la hemoconcentración. Sin embargo, se observó que estos efectos diuréticos de los iSGLT2 son transitorios debido a la activación de mecanismos compensatorios en el segmento S3 y el asa de Henle, mientras que los beneficios sobre la hemoglobina son a largo plazo. Esto llevó a descartar esta la teoría.

Se propuso que otros mecanismos podrían estar involucrados, ya que el aumento de la hemoglobina y el hematocrito superaba lo esperado por la contracción inicial del volumen plasmático y no estaba temporalmente relacionado con ella (18).

1.2 ERITROPOYESIS

El recuento de reticulocitos incrementa simultáneamente con la eritropoyetina, lo que es seguido por un aumento en los niveles de hematocrito y hemoglobina. Estas observaciones clínicas indican que el incremento del hematocrito asociado con la terapia con iSGLT2 se puede explicar de manera más precisa por el aumento en la eritropoyesis (19).

Existen varios mecanismos por los que los iSGLT-2 aumentan la eritropoyesis:

a. Disminución de la hipoxia túbulo intersticial

Los iSGLT2 disminuye la carga de trabajo del TCP, normaliza la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la hiperfiltración glomerular, lo que a su vez disminuye el consumo de oxígeno y mejorando la oxigenación de los tejidos.

La reoxigenación cortical renal provoca el rejuvenecimiento de células hipóxicas que se asemejan a fibroblastos intersticiales, lo cual es un estímulo para la producción de eritropoyetina (20).

El aumento en la reabsorción de glucosa conlleva una carga metabólica elevada en los TCP, generando hipoxia en el tejido tubulointersticial, esto lesiona a las células intersticiales parecidas a fibroblastos en la corteza renal, transformándolas en miofibroblastos disfuncionales incapaces de producir eritropoyetina y que, en su lugar, promueven la fibrosis renal (21,22).

Los iSGLT2 alivian la carga metabólica de los TCP, disminuyendo el consumo de oxígeno y mejorando la oxigenación en la corteza renal. Esto potencialmente permitiría que los fibroblastos disfuncionales reverteran a un fenotipo capaz de sintetizar eritropoyetina.

Es importante mencionar que la acetazolamida mejora la oxigenación en la corteza renal al inhibir la reabsorción de sodio, pero a diferencia de los iSGLT2, no promueve la eritropoyesis (22).

En la figura 3, se grafica el mecanismo mejor postulado para explicar la elevación de la eritropoyetina por los iSGLT2. (A) TCP en un adulto sano, los fibroblastos producen

eritropoyetina. (B) En DM la captación de glucosa a través de SGLT2 aumenta, resulta en un alto consumo de ATP por la bomba Na^+/K^+ . Para satisfacer la alta demanda de ATP, el consumo de oxígeno aumenta en las células epiteliales del TCP. Esto lleva a hipoxia local y liberación de citocinas por las células epiteliales estresadas. Las citocinas estimulan la transformación de fibroblastos secretores de eritropoyetina en miofibroblastos que carecen de la capacidad de secretarla. (C) Paciente con DM que recibe iSGLT2, lo cuales reducen el consumo de ATP por la bomba Na^+/K^+ y alivian el estrés metabólico en las células epiteliales, mejorando así la hipoxia y la inflamación en el microambiente alrededor de los TCP y permitiendo que los miofibroblastos vuelvan a ser fibroblastos productores de eritropoyetina (23).

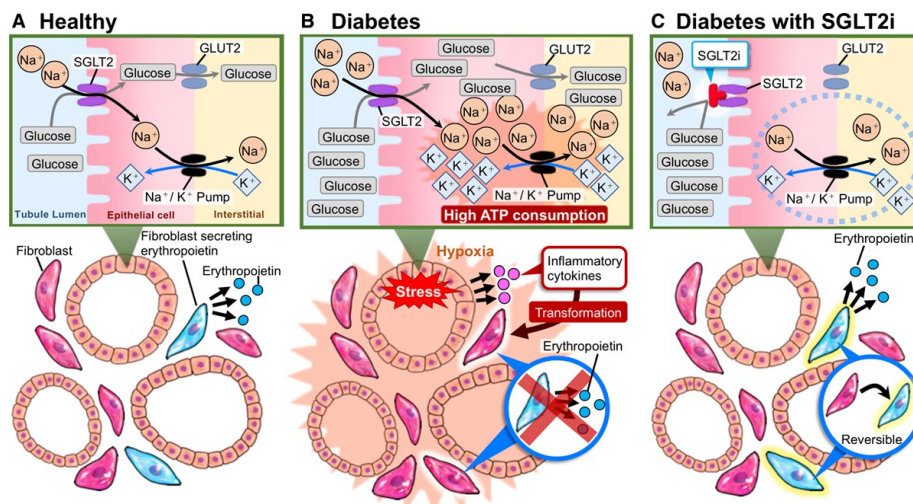


Figura 3. Mecanismo por el cual los iSGLT2 aumentan la producción de eritropoyetina.

Fuente. Sano M, Goto S (23).

b. Incremento de la señalización del factor 2 α inducible por hipoxia.

La movilización de hierro mediada por iSGLT2 promueve la señalización directa y selectiva del HIF-2 α en el riñón y el hígado. La anemia de enfermedad crónica, un estado inflamatorio con niveles elevados de hepcidina y ferritina. La hepcidina elevada bloquea la absorción de hierro del duodeno y su liberación del sistema reticuloendotelial, mientras que la ferritina secuestra hierro en una nanojaula

intracelular. Esto provoca una deficiencia funcional de hierro en personas con DMt2, ERC e IC crónica (24).

Los iSGLT2 reducen la hepcidina y la ferritina sérica, aliviando así la deficiencia funcional de hierro. Los efectos antiinflamatorios de estos se relacionan con una mayor señalización de privación de nutrientes y la activación de la hemo oxigenasa-1. La activación de esta última facilita la degradación del hemo y la liberación de hierro en el citosol, mejorando su disponibilidad para la producción de hemoglobina y ATP en cardiomiocitos (24,25).

Además, la reducción de hepcidina hepática promueve la regulación de HIF-2 α en enterocitos y potencialmente en el hígado, mejorando la expresión de proteínas relacionadas con la eritropoyetina. El aumento del hierro citosólico suprime la expresión de las proteínas reguladoras del hierro (IRP1 e IRP2), aumentando la expresión de HIF-2 α en riñón e hígado. Este marco conceptual explica por qué los iSGLT2 promueven la repleción de hierro del miocardio y el beneficio clínico observado en pacientes con deficiencia de hierro (25).

c. La activación de la sirtuina-1 (SIRT1)

AMK y SIRT1 son similares a sensores metabólicos, supervisan el estado nutricional de las células, identifican condiciones de privación energética, como ayuno, hipoxia, estrés nutricional y ejercicio, y regulan directamente la actividad del coactivador 1 α del receptor activado por proliferador de peroxisomas- γ (PGC-1 α) mediante fosforilación y desacetilación, respectivamente. Mejorando la biogénesis mitocondrial, catabolismo, transformación metabólica y señalización antianabólica (26).

La activación de la SIRT1 estimula directamente la señalización del HIF-2 α y favorece la transcripción del gen de la eritropoyetina y lleva a una regulación negativa de HIF-1 α . Los iSGLT-2 inducen un estado de mimetismo de inanición, caracterizado por glucosuria, gluconeogénesis, cetogénesis y reducción de depósitos adiposos, y promueven la señalización de privación de nutrientes a nivel celular. Las células en privación de nutrientes activan mecanismos que priorizan la salud y supervivencia celular sobre el crecimiento, mejorando la autofagia, reduciendo el estrés oxidativo y del retículo endoplásmico, y silenciando vías proinflamatorias y profibróticas (26, 27).

Las señales clave de privación de nutrientes incluyen SIRT1, SIRT3, AMPK y el PGC-1 α . La glucosuria inducida por los iSGLT-2 aumenta la producción de SIRT1 en el hígado. Estos inhibidores ejercen efectos cardioprotectores mediante la fosforilación de AMPK y la expresión de SIRT1, SIRT3 y PGC-1 α (27, 28).

SIRT1 y AMPK funcionan como sensores de energía celular, activándose en estados de baja energía y niveles elevados de NAD⁺ y AMP, respectivamente, promoviendo la gluconeogénesis hepática y la homeostasis celular. SIRT1 también se activa por hipoxia, lo que puede promover la síntesis de eritropoyetina al activar al HIF-2 α mediante la desacetilación de residuos de lisina. SIRT1 también puede inducir la hemo oxigenasa-1 (HO-1), que participa en la señalización de hipoxia y suprimir la hepcidina. En el hígado, SIRT1 desacetila PGC-1 α , que junto con el factor nuclear 4 de los hepatocitos (HNF4), un sensor de oxígeno, estimula la transcripción del gen de la eritropoyetina (28).

BENEFICIOS CARDIOPROTECTORES Y NEFROPROTECTORES DE LOS iSGLT2

La glucosuria generada por los iSGLT2 reduce los niveles de glucosa en sangre, el peso corporal y la presión arterial. Además, sus efectos renoprotectores se basan en que reducen la hiperfiltración, bloqueando en el TCP, la reabsorción de sodio y activando la retroalimentación túbuloglomerular. También pueden disminuir las respuestas inflamatorias, fibróticas e hiperplásicas de las células tubulares proximales al impedir la reabsorción de glucosa en estas células (28).

Con lo anteriormente dicho, los iSGLT-2, al regular positivamente SIRT1, promueven la producción de eritropoyetina en el riñón independientemente de la hipoxia. Además, los iSGLT-2 disminuyen HIF-1 α , lo que contribuye a sus beneficios cardiorrenales, y al activar HIF-2 α en el corazón, apoya sus acciones antifibróticas (28, 29).

En consecuencia, los iSGLT2 ralentizan la progresión de la ERC, reducen la mortalidad y disminuyen la incidencia IC (29). Además, disminuyen las hospitalizaciones por IC al mejorar la regulación del volumen diferencial. Esto indica que su efecto diurético y la reducción del estrés de volumen son mecanismos esenciales para su beneficio en la IC (30).

Los iSGLT2 reducen la presión de filtración intraglomerular, crucial en la nefropatía diabética. En el TCP renal, promueven el aporte de sodio a la mácula densa y disminuyendo la vasodilatación arteriolar aferente inducida por la hiperglucemia mediante la retroalimentación tubuloglomerular. Los beneficios renales los ofrecen

incluso en pacientes con bajas tasas de filtración glomerular (31).

Además, tienen efectos positivos en pacientes cuya hiperfiltración glomerular ya ha mejorado con RAS. Estos efectos sugieren beneficios renoprotectores al actuar sobre mecanismos no hemodinámicos en el riñón. El aumento del hematocrito es una consecuencia del alivio del estrés renal, y estudios clínicos han demostrado que los iSGLT2 previenen la nefropatía y detienen la progresión de la ERC (31).

ESTUDIO CREDENCE Y DAPA-CKD

En 2022, la Fundación Médica Chang Gung, el mayor sistema hospitalario multiinstitucional de Taiwán, llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectiva que replicó los ensayos CREDENCE y DAPA-CKD. Se estudiaron adultos con DMt2 y ERC en estadios 1 a 3 que comenzaron tratamiento con iSGLT2 o agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 RAs). Esta cohorte incluyó 13,799 pacientes: 12,331 tratados con inhibidores SGLT2 y 1,468 con GLP-1 Ras (32).

- Los pacientes tratados con iSGLT2 presentaron una menor incidencia de anemia en comparación con los tratados con GLP-1 RAs (HR 0.81, IC 95% 0.73-0.90) (32).
- La incidencia específica de eventos de anemia fue HR 0.79, IC 95% 0.71-0.87 (32).

Durante el seguimiento de 3 años, los parámetros hematológicos se mantuvieron estables en el grupo de iSGLT2, mientras que disminuyeron en el grupo de GLP-1 RAs. (32).

Outcome	SGLT2 inhibitor events, No. (IR)	GLP-1 RA events, No. (IR)	HR (95% CI)
Composite anemia outcomes	2887 (8.33)	429 (10.20)	0.81 (0.73-0.90)
Incident anemia events	2713 (7.77)	416 (9.83)	0.79 (0.71-0.87)
Hemoglobin <12-13 g/dL	2513 (7.11)	384 (8.97)	0.79 (0.71-0.88)
Anemia diagnosis by ICD-10-CM codes	557 (1.40)	79 (1.56)	0.89 (0.70-1.13)
Initiation of anemia treatment	1068 (2.73)	137 (2.76)	0.99 (0.83-1.19)
Iron preparation administration	358 (0.89)	54 (1.06)	0.84 (0.63-1.12)
ESA administration	147 (0.36)	18 (0.35)	1.05 (0.64-1.71)
RBC transfusion	841 (2.13)	94 (1.86)	1.14 (0.93-1.42)

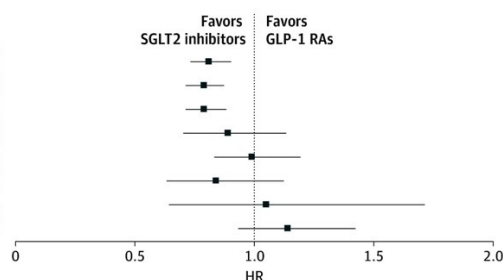


Tabla 1. Resultados de anemia compuesta de los iSGLT2 y AR GLP-1 después de aplicar pesos de estratificación fina con puntuación de propensión

Los iSGLT2 reducen significativamente la incidencia de anemia en pacientes con DMt2 y ERC, con una tasa de incidencia de 7.77 eventos por 100 años-persona y una reducción del riesgo del 21% (HR 0.79) en comparación con los GLP-1 RAs, que tienen una tasa de incidencia de 9.83 eventos por 100 años-persona.

Leyenda. Tasas de incidencia (TI) se presentan por 100 personas-año; **ESA:** agentes estimulantes de la eritropoyesis; **HR:** índice de riesgo; **CIE-10-CM:** Clasificación Internacional de Enfermedades; **RBC:** glóbulo rojo.

Fuente. Hu JC, Shao SC, Tsai DHT, Chuang ATM, Liu KH, Lai ECC (32).

Por otro lado, en 2022, la AHA, el ACC y la HFSA publicaron una guía de práctica clínica conjunta para el tratamiento de la IC. Similar a la recomendación de la ESC, la AHA sugirió que la primera línea de tratamiento incluyera cuatro clases de medicamentos: Inhibidores de la Enzima de Angiotensina (IECA) o betabloqueadores (BAA) Agonistas de los Receptores Mineralocorticoides (MRA) e iSGLT2 (33).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda el uso de iSGLT2 (y/o GLP-1 Ras) como tratamiento principal en pacientes con DMt2 que ya padecen enfermedades cardiovasculares, como la IC, con una clasificación de categoría IA. Esta recomendación es respaldada de manera consistente por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, que también sugieren su uso en pacientes con DMt2 e IC (34).

Las directrices emitidas por las diferentes guías de relevancia mundial sobre el uso de los iSGLT2, respaldan su uso como terapia coadyuvante en las enfermedades crónicas antes mencionadas. Esta recomendación se basa en sus notables beneficios

hipoglucemiantes, cardiovasculares y renales, su mínimo de riesgo de hipoglucemia, su capacidad para favorecer la pérdida de peso, entre otras propiedades (34). A estos beneficios se añade un descubrimiento significativo en relación con la anemia, constituyendo así una razón adicional para incluir este fármaco en las recomendaciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

La investigación ha demostrado que los iSGLT2 son efectivos no solo en el control de la DM, IC y ERC sino también en el manejo de la anemia asociada a enfermedades crónicas. Estos fármacos actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa y sodio en los túbulos proximales renales, reduciendo el consumo de oxígeno mejorando así la oxigenación tisular. Este mecanismo promueve un aumento en la producción de eritropoyetina y, por ende, en los niveles de hematocrito y hemoglobina, contribuyendo en una reducción de la mortalidad y complicaciones en personas con IC y otras condiciones crónicas. La revisión bibliográfica respalda la eficacia de los iSGLT2 en mejorar los parámetros hematológicos mediante la modulación de la hipoxia y la inflamación, ofreciendo una perspectiva prometedora para tratamientos integrales en pacientes con comorbilidades múltiples.

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams, A.M., Brown, K.H., Allen, L.H., Dary, O., Moorthy, D., & Suchdev, P.S. (2023). Improving Anemia Assessment in Clinical and Public Health Settings. *The Journal of Nutrition*, 153(Suppl_1), S29–S41. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.05.032>
2. Safiri, S., Kolahi, A.-A., Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Karamzad, N., et al. (2021). Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol*, 14(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>
3. Garrido D, Fontalvo N, Espinoza I, Arias L, Valarezo S, Almeida D, Osorio W, Huertas J. Descripción de la ferropenia en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis, Quito, Ecuador. *Rev Colomb Nefrol*. 2019;6(2):95-102. <http://www.revistanefrologia.org>; <http://dx.doi.org/10.22265/acnef.6.2.342>.
4. Idrovo Macancela, M. E. (2023). Anemia asociada a la inflamación: prevalencia y factores asociados en pacientes ingresados en el Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca 2021. (Tesis de especialización en Medicina Interna). Universidad de Cuenca, Facultad de Medicina, Cuenca, Ecuador. <https://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/42462>
5. Buitrago Sandoval AF, Sánchez Vallejo CA. Mechanisms of Action of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors: Beyond Glycemic Control. *Rev Colomb Cardiol*. 2020 Mar;27(S2):22-25. doi: 10.1016/j.rccar.2019.12.003.

6. Murashima M, Tanaka T, Kasugai T, Tomonari T, Ide A, Ono M, Mizuno M, Suzuki T, Hamano T. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and anemia among diabetes patients in real clinical practice. *J Diabetes Investig.* 2022 Apr;13(4):638-646. doi: 10.1111/jdi.13717. Epub 2021 Dec 6.
7. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, Fitchett D, Mattheus M, George J, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, Established Cardiovascular Disease, and Chronic Kidney Disease. *Circulation.* 2018 Jan 9;137(2):119-129. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268. Epub 2017 Sep 13.
8. Pertuz-Pinzón A, Ismael-Garcia C, Muñoz-Gómez C, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, et al. Anemia en Enfermedad Renal Cronica. *Archivos de Medicina.* 2021;17(2):1. DOI: 10.3823/1462.
9. Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J.* 2021;45(1):11–26.
10. García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2022; doi:10.1016/j.nefro.2021.07.010.
11. Koshino A, Neuen BL, Jongs N, Pollock C, Greasley PJ, Andersson EM, et al. Effects of dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin on erythropoiesis, iron and inflammation markers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: data from the DELIGHT trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2023.
12. Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, et al. Impact

of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *European Journal of Heart Failure*.

13. Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, Vlahakos VD, Bacharaki D, Raptis AE, et al. Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes. *American Journal of Nephrology*. 2020.
14. Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire. *Genet Med*. 2022;24(9):1781-1788. DOI: 10.1016/j.gim.2022.04.001.
15. Packer M. Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2023.
16. Bi J, Zhou W, Tang Z. Pathogenesis of diabetic complications: Exploring hypoxic niche formation and HIF-1 α activation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2024.
17. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):280-286. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.04.016.
18. Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, El Fassi D, Møller HJ, Lindholm Kurtzhals JA, et al. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2022.
19. Sen T, Heerspink HJL. A kidney perspective on the mechanism of action of

- sodium glucose co-transporter 2 inhibitors. *Cell Metabolism*. 2021.
20. Wang B, Li ZL, Zhang YL, Yue WY, Gao YM, Liu BC. Hypoxia and chronic kidney disease. *eBioMedicine*. 2022;77:103942. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103942.
21. Wish JB. Treatment of anemia in kidney disease: beyond erythropoietin. *Kidney Int Rep*. 2021;6(11):2540-2553. doi:10.1016/j.ekir.2021.05.028.
22. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, Nakamura Y, Ohno M, Utsunomiya K, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(12):713-720. DOI: 10.1089/dia.2019.0212.
23. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139(17):1985–7
24. Cases A, Cigarrán S, Górriz J. Effect of SGLT2 inhibitors on anemia and their possible clinical implications. *Nefrología*. 2024.
25. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *European Heart Journal*. 2023.
26. Lv J, Li Y, Shi S, Xu X, Wu H, Zhang B, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in heart failure: An update on mechanisms and therapeutic opportunities. *Biomed Pharmacother*. 2022;155:113833. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113833.
27. Packer M. Mutual Antagonism of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Cardiac, Vascular, and Renal Disorders. *J Am Coll Cardiol Basic Trans*

- Science. 2020;5(9):961-968. DOI: 10.1016/j.jacbts.2020.05.006.
28. Packer M. Mechanistic and Clinical Comparison of the Erythropoietic Effects of SGLT2 Inhibitors and Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients with Chronic Kidney Disease and Renal Anemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024.
29. Pham NYT, Argyropoulos CP, Koppula S. Payment, Coverage, and Health Economics of SGLT2 Inhibitors. *Kidney360*. 2021;2(6):1031-1035. DOI: 10.34067/KID.0000742021.
30. Zeng J, Zhu Y, Zhao W, et al. Rationale and Design of the ADIDAS Study: Association Between Dapagliflozin-Induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36:505-509. DOI: 10.1007/s10557-021-07176-0.
31. Jariwala P, Jadhav K, Punjani A, Boorugu H, Mari AR. ADDition of DAPAgliflozin, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor to Angiotensin Receptor Blocker-Nepriylsin Inhibitors Non-Responders in Patient with Refractory Heart Failure with Reduced
32. Hu JC, Shao SC, Tsai DHT, Chuang ATM, Liu KH, Lai ECC. Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients With Diabetes and CKD. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0946.
33. Sahana U, Wehland M, Simonsen U, Schulz H, Grimm D. A Systematic Review of the Effect of Vericiguat on Patients with Heart Failure. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023.
34. Becher PM, Schrage B, Ferrannini G, et al. Use of sodium–glucose co-

transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail. 2021;23(6):1012-1022. DOI: 10.1002/ej

Anexo 1. Tabla de selección de estudios

Numera- ción	Año de publicación	Autor	Título del estudio	Nombre de la revista	Cuar- til	Inclu- ido	Exclu- ido	Motivos de exclusión
1.	2024	Hu JC, Shao SC, Tsai DH.	Use of SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 RAs and Anemia in Patients with Diabetes and CKD	Red Jama	Q1	X		
2.	2023	Koshino A, Neuen BL, Jongs N, Pollock C, Greasley PJ, Andersson EM, et al.	Effects of dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin on erythropoiesis, iron and inflammation markers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: data from the DELIGHT trial	Cardiovasc Diabetol	Q1	X		
3.	2023	Yoshida Y, Takahashi K, Hashimoto R, Oya T, Sato J.	Relationship Between SGLT2 Inhibitors and Hemoglobin Levels: A Retrospective Observational Study	In Vivo	Q2		X	Resumen no relevante para la investigación
4.	2023	Sahana U, Wehland M, Simonsen U, Schulz H, Grimm D.	A Systematic Review of the Effect of Vericiguat on Patients with Heart Failure	International Journal of Molecular Sciences	Q1	X		
5.	2024	Packer M.	Mechanistic and Clinical Comparison of the Erythropoietic Effects of SGLT2 Inhibitors and Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients with Chronic Kidney Disease and Renal Anemia	Journal of the American Society of Nephrology	Q1	X		
6.	2023	Packer M.	Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors	European Heart Journal	Q1	X		
7.	2022	Fuchs Andersen C, Omar M, Glenthøj A, El Fassi D, Møller HJ, Lindholm Kurtzhals JA, et al.	Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial	European Journal of Heart Failure	Q1	X		
8.	2022	Matsubayashi Y, Yoshida A, Suganami H, Oe M, Sato T, Yaguchi Y, et al.	Predictors of haemoglobin levels and of changes in these levels, focusing on anaemia and polycythaemia after administration of the sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin	Diabetes, Obesity and Metabolism	Q1		X	No se centra en el objetivo del estudio
9.	2022	Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, et al.	Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF	Circulation	Q1		X	Resumen no relevante para la investigación

10.	2022	Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, Al-Thihli K, Ballhausen D, Bidiuk J, et al.	Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire	Genetics in Medicine	Q1	X		
11.	2021 11	Pham NT, Argyropoulos CP, Koppula S.	Payment, Coverage, and Health Economics of SGLT2 Inhibitors	Kidney360	Q1	X		
12.	2022	Ferreira JP, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Iwata T, Salsali A, et al.	Impact of anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced	European Journal of Heart Failure	Q1	X		
13.	2022	Murashima M, Tanaka T, Kasugai T, Tomonari T, Ide A, Ono M, et al.	Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and anemia among diabetes patients in real clinical practice	Journal of Diabetes Investigation	Q1		X	Datos incompletos
14.	2021	Budzianowski J, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J, Kasprzak D, Winnicka-Zielińska A, Musielak B, et al.	Beneficial effects of empagliflozin on hematocrit levels in a patient with severe anemia	DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences	Q2		X	Resumen no relevante para la investigación
15.	2022	Zeng J, Zhu Y, Zhao W, Wu M, Huang H, Huang H, et al.	Rationale and Design of the ADIDAS Study: Association Between Dapagliflozin-Induced Improvement and Anemia in Heart Failure Patients	Cardiovascular Drugs and Therapy	Q1	X		
16.	2021	Docherty KF, Curtain JP, Anand IS, Bengtsson O, Inzucchi SE, Køber L, et al.	Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF	European Journal of Heart Failure	Q1		X	No se centra en el objetivo del estudio
17.	2021	Becher PM, Schrage B, Ferrannini G, Benson L, Butler J, Carrero JJ, et al.	Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus: data from the Swedish Heart Failure Registry	European Journal of Heart Failure	Q1	X		
18.	2021	Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M.	Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future.	Diabetes and Metabolism Journal	Q1	X		
19.	2020	Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, Vlahakos VD, Bacharaki D, Raptis AE, et al.	Competing Effects of Renin Angiotensin System Blockade and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Erythropoietin Secretion in Diabetes	American Journal of Nephrology	Q1	X		
20.	2020	Yamazaki D, Konishi Y, Morikawa T, Kobara H, Masaki T, Hitomi H, et al.	Failure to confirm a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced hematopoietic effect in non-diabetic rats with renal anemia	Journal of Diabetes Investigation	Q1		X	Pacientes de diferente población a la estudiada

21.	2019	Maruyama T, Takashima H, Oguma H, Nakamura Y, Ohno M, Utsunomiya K, et al.	Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease	Diabetes Technology and Therapeutics	Q1	X		
22.	2024	Cases A, Cigarrán S, Górriz J.	Effect of SGLT2 inhibitors on anemia and their possible clinical implications	Nefrología	Q3	X		
23.	2020	Packer M.	Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics	American Journal of Kidney Disease	Q1	X		
24.	2022	Inada A, Inada,O, Yasunami Y, Arakawa K, Nabeshima Y, Fukatsu A.	Amelioration of Murine Diabetic Nephropathy with a SGLT2 Inhibitor Is Associated with Suppressing Abnormal Expression of Hypoxia-Inducible Factors	Journal of the American Society of Cytopathology	Q1		X	Resumen no relevante para la investigación
25.	2023	Ku E, Del Vecchio L, Eckardt K-U, Haase VH, Johansen KL, Nangaku M, et al.	Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference	Kidney International	Q1		X	No se enfocan en el objetivo estudiado
26.	2023	Packer M.	Potential Interactions When Prescribing SGLT2 Inhibitors and Intravenous Iron in Combination in Heart Failure	JACC: Heart Failure	Q1	X		
27.	2023	Packer M, Cleland JGF.	Combining Iron Supplements with SGLT2 Inhibitor-Stimulated Erythropoiesis in Heart Failure: Should We Be Worried About Thromboembolic Events?	Journal of Cardiac Failure	Q1		X	No se enfocan en el objetivo estudiado
28.	2023	Ostrominski JW, Vaduganathan M	Chapter 2: Clinical and Mechanistic Potential of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction	American Journal of Medicine	Q1		X	No se enfocan en el objetivo estudiado
29.	2021	Wish JB	Treatment of Anemia in Kidney Disease: Beyond Erythropoietin	Kidney International Reports	Q1	X		
30.	2022	Wang B, Li Z-L, Zhang Y-L, Wen Y, Gao Y-M, Liu B-C	Hypoxia and chronic kidney disease	eBioMedicine	Q1	X		
31.	2020	Packer M.	Mutual Antagonism of Hypoxia-Inducible Factor Isoforms in Cardiac, Vascular, and Renal Disorders	JACC: Basic to Translational Science	Q1	X		
32.	2022	Yokouchi G, Horio T, Matsumoto N, Fukuda K, Yoshimura R, Fujiwara R, et al.	Renoprotective effect of chronic treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and its associated factors in Japanese patients with chronic heart failure and diabetes	IJC Heart and Vasculature	Q2		X	No se enfocan en el objetivo estudiado

33.	2022	van Ruiten CC, Hesp AC, van Raalte DH.	Sodium glucose cotransporter-2 inhibitors protect the cardiorenal axis: Update on recent mechanistic insights related to kidney physiology	European Journal of Internal Medicine	Q1		X	Datos incompletos
34.	2021	Sen T, Heerspink HJL	A kidney perspective on the mechanism of action of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors.	Cell Metabolism	Q1	X		
35.	2024	Bi J, Zhou W, Tang Z.	Pathogenesis of diabetic complications: Exploring hypoxic niche formation and HIF-1 α activation	Biomedicine and Pharmacotherapy	Q1	X		
36.	2022	Raskov H, Gaggar S, Tajik A, Orhan A, Gögenur I.	Metabolic switch in cancer e Survival of the fittest	European Journal of Cancer	Q1		X	No se centran en el objetivo del estudio
37.	2023	Le JM, Chen Y, Yang W, Chen L, Ye J, et al.	Metabolic basis of solute carrier transporters in treatment of type 2 diabetes mellitus	Acta Pharmaceutica Sinica B	Q1		X	Resumen no relevante para la investigación
38.	2023	Pollock C, Moon J-y, Ha LPN, Gojaseni P, Ching CH, Gomez L, et al.	Framework of Guidelines for Management of CKD in Asia	Kidney International Reports	Q1		X	No se centran en el objetivo del estudio
39.	2022	Lv J, Li Y, Shi S, Xu X, Wu H, Zhang B, et al.	Skeletal muscle mitochondrial remodeling in heart failure: An update on mechanisms and therapeutic opportunities	Biomedicine and Pharmacotherapy	Q1	X		
40.	2021	Jariwala P, Jadhav K, Punjani A, Boorugu H, Mari AR.	ADDition of DAPAgliflozin, Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor to Angiotensin Receptor Blocker-Nepriylsin Inhibitors Non-Responders in Patient with Refractory Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (ADD DAPA trial)	Indian Heart Journal	Q3	X		
41.	2021	Grzywa TM, Nowis D, Golab J.	The role of CD71+ erythroid cells in the regulation of the immune response	Pharmacology and Therapeutics	Q1		X	No se centran en el objetivo del estudio
42.	2023	Peng Z, Wang H, Zheng J, Wang J, Xiang Y, Liu C, et al.	Is the proximal tubule the focus of tubulointerstitial fibrosis?	Heliyon	Q1		X	No se centran en el objetivo del estudio
43.	2021	Biegus J, Niewinski P, Josiak K, Kuleja K, Ponikowska B, Nowak K, et al.	Pathophysiology of Advanced Heart Failure What Knowledge Is Needed for Clinical Management?	Heart Failure Clinics	Q1		X	Resumen no relevante para la investigación
44.	2021	Chavda V, Chaurasia B, Deora H, Umana GE	Chronic Kidney disease and stroke: A Bi-directional risk cascade and therapeutic update	Brain Disorders			X	No presenta reconocimiento en Scimago Journal Rank

45.	2020	Tuleta I, Frangogiannis NG	Diabetic fibrosis	Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease	Q1		X	Diferente población a la estudiada
46.	2019	Fu H, Liu S, Bastacky SI, Wang X, Tian X-J, Zhou D	Diabetic kidney diseases revisited: A new perspective for a new era	Molecular Metabolism	Q1		X	No se centran en el objetivo del estudio
47.	2021	Sharma P, Hajam YA, Kumar R, Rai S	Complementary and alternative medicine for the treatment of diabetes and associated complications: A review on therapeutic role of polyphenols	Phytomedicine Plus	Q2		X	No se centran en el objetivo del estudio
48.	2023	Mollace R, Scarano F, Bava I, Carresi C, Maiuolo J, Tavernese A, et al.	Modulation of the nitric oxide/cGMP pathway in cardiac contraction and relaxation: Potential role in heart failure treatment	Pharmacological Research	Q1		X	Resumen no relevante para la investigación
49.	2021	Bays HE, Taub PR, Epstein E, Michos ED, Ferraro RA, Bailey AL, et al.	Ten things to know about ten cardiovascular disease risk factors-	American Journal of Preventive Cardiology	Q1		X	No se centran en el objetivo del estudio
50.	2021	Del Campo A, Perez G, Castro PF, Parra V, Verdejo HE, et al.	Mitochondrial function, dynamics and quality control in the pathophysiology of HFpEF	Biochimica et Biophysica Acta (BBA)			X	No presenta reconocimiento en Scimago Journal Rank
51.	2021	Mori Y, Ajay AK, Chang J-H, Hawkins J, Ichimura T, Bonventre JV, et al.	KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease	Cell Metabolism	Q1		X	Datos incompletos
52.	2020	Sobczuk P, Brodziak A, Khan MI, Chhabra S, Fiedorowicz M, et al.	Choosing The Right Animal Model for Renal Cancer Research	Translational Oncology	Q1		X	Datos incompletos
53.	2022	Addison D, Gupta A, Jneid H, Khan SS, Koromia GA, Kulkarni PA, et al.	2022 AHA/ACC Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular and Noncardiovascular Complications of COVID-19: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards	Journal of the American College of Cardiology	Q1		X	Datos incompletos
54.	2021	Morelli MC, Rendina MR, La Manna G, Alessandria C, Pasulo L, et al.	Position paper on liver and kidney diseases from the Italian Association for the Study of Liver (AISF), in collaboration with the Italian Society of Nephrology (SIN)	Digestive and Liver Disease	Q2		X	Datos incompletos

55.	2022	Grünert SC, Derks TGJ, Adrian K, Al-Thihli K, Ballhausen D, Bidiuk J, et al.	Efficacy and safety of empagliflozin in glycogen storage disease type Ib: Data from an international questionnaire	Genetics in Medicine	Q1		X	Repetido
56.	2019	Sano M, Goto S.	Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects.	Circulation	Q1	X		
57.	2022	García-Maset R, Bover J, Segura de la Morena J, Goicoechea Diezhandino M, Cebollada del Hoyo J, Escalada San Martín J, et al.	Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica.	Nefrología	Q3	X		

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Evelyn Marcela Reinoso Astudillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0107488108**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Efectos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en la anemia**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 16 de septiembre de 2025

F:
Evelyn Marcela Reinoso Astudillo
C.I. **0107488108**