

## Efectos de los inhibidores SGLT2 en los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica: Una revisión bibliográfica.

### *Effects of SGLT2 inhibitors on hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease: A bibliographic review.*

Criss Ocampo-Rojas<sup>1,a</sup>, Paola Cubas-Carrasco<sup>2,a</sup>, Yosy Vidal-Vidal<sup>2,a</sup>, Leonardo Delgado-Chaman<sup>2,a</sup>, Luz Zulueta-Cieza<sup>2,a</sup>, Stefani Zambrano-Delgado<sup>2,a</sup>, Jorge Vásquez-Evangelista<sup>2,a</sup>, Juan Valladolid-Alzamora<sup>2,b</sup>, Jorge Plasencia-Alvarez<sup>1,c</sup>.

#### Filiación:

1 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

2 Departamento de Anestesiología, Hospital Belén de Trujillo. La Libertad, Perú.

a Estudiante de Medicina.

b Médico cirujano, especialista en Anestesiología, doctor en Medicina (†).

c Médico cirujano, Magister en Fisiología y Biofísica.

#### ORCID:

- Criss Ocampo Rojas: <https://orcid.org/0000-0003-0259-4925>
- Paola Cubas Carrasco: <https://orcid.org/0000-0001-5862-7664>
- Yosy Vidal Vidal: <https://orcid.org/0009-0008-5017-2990>
- Leonardo Delgado Chaman: <https://orcid.org/0000-0002-2924-4784>
- Luz Zulueta Cieza: <https://orcid.org/0000-0003-0737-9765>
- Stefani Zambrano Delgado: <https://orcid.org/0009-0003-5594-9467>
- Jorge Vásquez Evangelista: <https://orcid.org/0009-0001-2904-5910>
- Juan Valladolid Alzamora: <https://orcid.org/0000-0001-5072-9367>
- Jorge Plasencia Alvarez: <https://orcid.org/0000-0003-3979-8382>

#### Correspondencia:

Criss Nicole Ocampo Rojas.

✉ [cocampo@unitru.edu.pe](mailto:cocampo@unitru.edu.pe)

#### Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

#### Revisión de Pares:

Recibido: 10-06-2024

Aceptado: 13-09-2024

#### Citar como:

Ocampo-Rojas C, Cubas-Carrasco P, Vidal-Vidal Y, Delgado-Chaman L, Zulueta-Cieza L, Zambrano-Delgado S, Vásquez-Evangelista J, Valladolid-Alzamora J, Plasencia-Alvarez J. Efectos de los inhibidores SGLT2 en los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica: Una revisión bibliográfica. Rev méd Trujillo. 2024;19(3):098-102.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2024.v19i3.6142>



©2024. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

QJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

#### RESUMEN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), es una patología progresiva, caracterizada por las anomalías estructurales y funcionales en el riñón, durante al menos 3 meses y no son reversibles, de avance progresivo y silencioso, afecta alrededor de un 11% a 13% de la población mundial, y a un 11% en el Perú. Frecuentemente la ERC, lleva a complicaciones como la anemia, la cual es atribuida al acortamiento de la vida útil de los eritrocitos, alteraciones en el metabolismo del hierro y la reducción de la eritropoyetina. Ante esta problemática, surge el interés del empleo de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (i-SGLT2) en el manejo de la ERC. Estudios como DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY han evidenciado que los i-SGLT2, mejoran los parámetros renales y cardiovasculares e incrementan los niveles de hemoglobina aproximadamente en un 0.6 g/dl. Atribuyendo este efecto a mecanismos como la mejora de la eritropoyesis y el uso del hierro, a través de la reducción de la hepcidina. Así mismo, disminuye el estrés oxidativo y mejora la biodisponibilidad de óxido nítrico, crucial en la elevación de los niveles de hemoglobina. En conclusión, los i-SGLT2, representan un tratamiento favorable para los pacientes con ERC, debido a sus efectos nefroprotectores, cardiovasculares y a su gran capacidad de incrementar los niveles de hemoglobina, ayudando a reducir las complicaciones asociadas y mejorando su calidad de vida.

**Palabras Clave:** enfermedad renal crónica, inhibidores SGLT2, hemoglobina. (Fuente: DeCS BIREME).

#### SUMMARY

Chronic Kidney Disease (CKD) is a progressive condition characterized by structural and functional abnormalities in the kidneys that persist for at least 3 months and are not reversible. With a global prevalence of 11% to 13% and 11% in Peru, CKD is a silent disease that can lead to complications such as anemia due to the shortened lifespan of red blood cells, alterations in iron metabolism, and reduced erythropoietin. The use of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) has sparked interest in CKD management. Studies such as DAPA-CKD and EMPA-KIDNEY have shown that SGLT2 inhibitors improve renal and cardiovascular parameters, increasing hemoglobin levels by 0.6 g/dl. This effect is attributed to improved erythropoiesis and efficient iron utilization through hepcidin reduction. Additionally, these inhibitors reduce oxidative stress and improve nitric oxide availability, contributing to hemoglobin increase. In summary, SGLT2 inhibitors are a promising treatment for CKD patients due to their nephroprotective and cardiovascular effects, as well as their ability to increase hemoglobin levels, helping to reduce complications and improve patients' quality of life.

**Key words:** chronic kidney disease, SGLT2 inhibitors, hemoglobin. (Source: MeSH).

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC), se caracteriza por cambios en la estructura o funcionamiento de los riñones, que han estado presentes por lo menos durante 3 meses. Representa una gran problemática de salud pública global ya que alrededor del 11% al 13% de la población mundial presenta esta enfermedad. Es una enfermedad progresiva, sin cura, con alto costo y de elevada morbi-mortalidad. [1,2] Está asociada a factores como la diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, dislipidemias, tabaquismo o antecedentes familiares de nefropatías [3]. Según el Ministerio de Salud (MINSA), cerca del 11% de la población peruana tiene esta patología. Siendo La Libertad, una de las regiones que presenta mayor número de casos de ERC [4].

Las complicaciones de la ERC, como las alteraciones óseo minerales y la anemia, deben ser identificadas y tratadas precozmente. La detección y tratamiento oportuno de los niveles bajos de hemoglobina es de vital importancia para poder aminorar las complicaciones asociadas, principalmente cardiovasculares; ya que la probabilidad de que el paciente con ERC fallezca por estas complicaciones es mucho mayor que las que conllevan a la falla renal terminal. [5].

Como un nuevo tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal se plantea el uso de inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSGLT2). Aunque indicados para tratar la diabetes tipo 2, ensayos clínicos recientes como DAPA-CKD (Dapagliflozina y Prevención de Resultados Adversos en la Enfermedad Renal Crónica) y EMPA-KIDNEY (Empagliflozina y Eventos Cardiovasculares en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica) sugieren que estos medicamentos podrían tener efectos protectores en el riñón, ya que reducen en más de 30% el riesgo de eventos adversos renales y cardiovasculares, incluso en aquellos pacientes sin diabetes tipo 2, lo que sugiere un potencial terapéutico más amplio [6,7,8,9].

Los inhibidores SGLT2 se han asociado con un incremento en los niveles de hemoglobina, aproximadamente entre 0.6 g/dl, debido a diversos mecanismos, que incluyen mejoras en la producción de glóbulos rojos y la distribución de hierro en el cuerpo [10]. Reducen la saturación de transferrina (TSAT), la ferritina y la hepcidina, al tiempo que temporalmente aumentan los niveles de eritropoyetina (EPO), lo que sugiere un posible efecto beneficioso en la utilización del hierro y la promoción de la eritropoyesis [11].

Por todo lo expuesto, esta revisión tiene como finalidad describir los efectos de los inhibidores SGLT2 en los niveles de hemoglobina en la enfermedad renal crónica, con el fin de contribuir con una investigación que permita obtener evidencia científica para optimizar la calidad de vida y el tratamiento los pacientes.

## METODOLOGÍA

Para realizar la presente revisión, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: Medline, Scielo, Google Académico, PubMed y Science Direct, desde el 09 de marzo hasta el 16 de mayo del 2024. Los términos de búsqueda fueron "Inhibidores SGLT2", "Hemoglobina", "Enfermedad renal crónica". Se incluyeron en la búsqueda ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y artículos originales publicados en inglés y en español y se procuró elegir aquellos que se hayan realizado en los últimos 5 años (2019-2024). Se recopiló un total de 33 artículos, los que fueron exhaustivamente evaluados con el fin de garantizar su relevancia y validez científica para realizar la presente revisión bibliográfica.

## CONTENIDO

### Enfermedad Renal Crónica.

▪ **Definición y etiología.** La enfermedad renal crónica (ERC) se caracteriza por una reducción de la función renal que se manifiesta en una tasa de filtración glomerular (TFG) menor a 60 ml/min/1,73 mt<sup>2</sup> y presencia de albuminuria, que persiste por un periodo mínimo de 3 meses, independientemente de la causa. La guía KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) clasifica la ERC en 6 categorías de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y el grado de albuminuria presente. Las 6 categorías incluyen: G1, G2, G3a, G3b, G4, G5; donde el último estadio es el más grave, ya que el riñón puede dejar de funcionar y requiere tratamiento por diálisis de por vida [12].

La ERC puede ser consecuencia de alteraciones en 3 niveles: prerrenal, renal intrínseco o posrenal. La enfermedad prerrenal, que a menudo se presenta en la insuficiencia cardíaca crónica o cirrosis, puede provocar necrosis tubular aguda, lo que resulta en una disminución gradual de la función renal debido a un déficit de la perfusión renal. La enfermedad vascular renal intrínseca como la nefroesclerosis y la estenosis de la arteria renal contribuyen al daño crónico de los vasos sanguíneos, glomérulos y tubulointersticio. La enfermedad glomerular intrínseca exhibe patrones nefríticos o nefróticos asociados a proteinuria, mientras que la enfermedad intrínseca tubular e intersticial incluyen la poliquistosis renal. Las causas posrenales, como la obstrucción crónica puede ser consecuencia de una patología prostática, litiasis renal, o un tumor abdominal que ejerce un efecto de masa sobre el uréter. Además de las enfermedades que perjudican directamente al riñón, la ERC, también está asociada a enfermedades como la hipertensión arterial y diabetes [13].

▪ **Mecanismos bioquímicos asociados.** Uno de los efectos más significativos causados por disfunción renal es la acumulación de toxinas urémicas, que pueden producir lesiones en los vasos sanguíneos, tales como fibrosis en la túnica íntima, la formación de placa aterosclerótica y calcificación vascular de la túnica media. Además, la acumulación de toxinas causa disfunción endotelial, generando un incremento del estrés oxidativo y activación de rutas de señalización proinflamatorias y protrombóticas, que propician la aparición de accidentes cardiovasculares [14].

La hipertensión arterial (HTA) tiene una prevalencia del 80% en pacientes con ERC. Los factores que contribuyen a este aumento en la presión arterial (PA) incluyen retención de sodio y agua, presencia de proteínas en orina, aumento en la actividad del sistema hormonal renina-angiotensina-aldosterona, así como un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático o reducción en los compuestos vasodilatadores producidos por el endotelio [15].

Un mecanismo autorregulador es el reflejo miogénico. Este se define como la capacidad de la arteriola aferente de modificar su calibre cuando existen cambios en la presión intraluminal. La contracción de esta arteriola frente ante una elevada presión sistémica es la respuesta más rápida para proteger al glomérulo, de tal manera que evita el aumento de la presión intraglomerular. Sin embargo, en el riñón lesionado, este mecanismo se ve alterado, permitiendo que el aumento de la presión arterial sistémica se transmita dentro del glomérulo, dando lugar a la hiperfiltración glomerular y el desarrollo de esclerosis [16].

A nivel mitocondrial, el daño renal crónico activa varios mecanismos que llevan a una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS), aumento en la permeabilidad y desacople mitocondrial con una producción reducida de ATP. Además, el incremento en la producción de ROS causa una activación de cascadas inflamatorias e inhibición de la autofagia mitocondrial. Todos estos cambios pueden producir fibrosis renal y una disminución de enzimas antioxidantes como la glutatión-peroxidasa, superóxido dismutasa, catalasa y la enzima óxido nítrico sintetasa [17].

La apoptosis y la fibrosis renal están muy relacionadas con la enfermedad renal crónica. Las citoquinas y factores de crecimiento que favorecen la inflamación, desencadenan la apoptosis y acumulación de matriz extracelular son producidas por las células tubulares dañadas junto a los macrófagos y miofibroblastos. En la ERC se producen niveles elevados de angiotensina II, hormona que induce citoquinas proinflamatorias, la activación del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), factores de crecimiento moléculas de adhesión, quimiocinas y estrés oxidativo. Esto desempeña un rol crucial en el desarrollo de la fibrosis renal y el avance de la enfermedad [17,18].

Los niveles bajos de hemoglobina en la ERC (Hb < 13g/dl en varones o <12g/dl en mujeres) aparecen desde el estadio 2 y 3 (según la guía KDIGO), sin embargo, son más frecuentes en el estadio 4, donde puede agravarse conforme avanza la enfermedad. Existen diversos mecanismos asociados: Reducción de la eritropoyetina, tiempo de vida media del eritrocito disminuido, disponibilidad disminuida de hierro para la eritropoyesis, así como también, pérdida de masa eritrocitaria y eritropoyesis disminuida secundaria a la producción de sustancias tóxicas urémicas [19].

La inflamación mediada por la enfermedad renal crónica, produce niveles de hepcidina elevados, hormona que regula la liberación de hierro en el plasma. Esto produce una retención de hierro en macrófagos y enterocitos, dando como resultado una disminución del hierro sérico y por ende una disminución de producción de glóbulos rojos. [20,21]. Otros reguladores importantes son los factores inducibles por la hipoxia (HIF-1 y HIF-2). Las células tubulares del riñón únicamente expresan HIF-1, mientras que en los fibroblastos del intersticio, células del glomérulo y peritubulares del endotelio expresan HIF-2 [22]. En condiciones normales, el HIF se encuentra inactivado por la enzima proil-hidroxilasa (PH), sin embargo, en situaciones de hipoxia, como la anemia presente la ERC, la enzima PH se encuentra inhibida y trae como consecuencia la activación del HIF, estimulando la eritropoyesis [23].

### Mecanismos de los inhibidores SGLT2 en la enfermedad renal crónica.

Los inhibidores de los cotransportadores de sodio-glucosa SGLT2 tienen diversos mecanismos: Bloquean la reabsorción de glucosa en los riñones, aumentando la excreción urinaria de glucosa, promoviendo la micción, disminución de la glucemia y mejorando el control de glucosa en sangre de forma independiente de la insulina. Aunque la reducción de la toxicidad de la glucosa disminuye los riesgos y la gravedad de las complicaciones renales, los beneficios renales ofrecidos por estos fármacos parecen ir más allá de su efecto glucémico [24].

### Efectos nefroprotectores:

- **Inhibición de la secreción de renina y disminución de la hiperfiltración glomerular.** Los inhibidores SGLT2

incrementan la llegada de sodio a la mácula densa, contribuyendo con la constricción de la arteriola aferente y reducción de la presión dentro del glomérulo con la consecuente disminución de la hiperfiltración glomerular. (25)(26) Otro efecto de la llegada de sodio a la mácula densa dentro de las células yuxtglomerulares es la inhibición de secreción de renina. Los i-SGLT2 a comparación de otros diuréticos, reducen de manera selectiva el volumen intersticial y mínimamente el volumen vascular, disminuyendo los efectos nocivos del daño crónico y/o agudo en la insuficiencia cardíaca; además, tiene efectos uricosúricos, es decir, disminuyen el ácido úrico en plasma [26,27,33].

- **Reducción de la presión arterial (PA).** La presión arterial reducida se le atribuye a la natriuresis, que es producida por la inhibición de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo contorneado proximal. Los iSGLT2 mejoran la rigidez arterial, a través de la supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), disminución del estrés oxidativo y mejora de la disfunción endotelial. A diferencia de otros fármacos diuréticos, los inhibidores SGLT2 no producen una activación simpática refleja, por lo cual reducen la presión arterial sin elevar la frecuencia cardíaca. Según estudios, los inhibidores SGLT2 disminuyen la presión arterial sistólica y diastólica en 4–6 y 1.5–3 mmHg, respectivamente [27,28,29,33].
- **Disminución de la inflamación y del estrés oxidativo. Activación de la autofagia.** La elevación de la relación AMP/ATP, activa la vía de señalización de AMPK/NOS y eleva el óxido nítrico (NO). La activación de AMPK (quinasa activada por AMP) promueve la acción de la óxido nítrico sintetasa (NOS) y la inhibición de la proteína Rac1, lo que disminuye la acción de NADPH oxidasa y la síntesis de superóxido, aliviando la inflamación. Los inhibidores SGLT2 aumentan los niveles de sirtuinas, enzimas que disminuyen el estrés oxidativo mejorando la función mitocondrial y reduciendo el inflammasoma al disminuir la activación de caspasas proinflamatorias. Además, también estimulan la autofagia, esto con el fin de preservar la integridad celular y evitar la apoptosis [27,30,33].
- **Inhibición del intercambiador sodio-hidrógeno (NH3).** Otro efecto de los inhibidores SGLT2 es inhibir el intercambiador sodio-hidrógeno (NH3), que tiene como consecuencia una reducción del sodio intracelular, lo que contribuye con la disminución de la hiperfiltración glomerular. Esta isoforma se localiza en la superficie apical de las células renales del túbulo contorneado proximal (TCP) y se encuentra funcionalmente relacionado con el transportador SGLT2, debido a que ambos se encuentran al inicio del TCP [30].

### Efectos de los inhibidores SGLT2 sobre los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica.

Los inhibidores SGLT2, se relacionan con el aumento de eritropoyetina (EPO) así como también del recuento de reticulocitos, en pacientes cuya función renal es conservada o reducida, demostrando su efectividad en la eritropoyesis. El mecanismo responsable podría ser la restitución de la hipoxia en las células tubulares como consecuencia de la actividad disminuida de la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, ligada al descenso de la reabsorción de sodio producida por el inhibidor. Otro efecto positivo es la producción de vasopresina, ya que en estudios se ha demostrado que esta hormona eleva la concentración de glóbulos rojos e induce la eritropoyesis a través de un mecanismo que no depende de

la EPO. De igual manera, los inhibidores SGLT2 aumentan los niveles de hemoglobina principalmente por el aumento de la síntesis de EPO y mejora el transporte de hierro por medio de la activación del HIF-2. Este es el factor fisiológico principal por el cual se estimula la síntesis de EPO y además el control de la expresión génica vinculada a la absorción y distribución de hierro [31].

En un estudio realizado por Husam Ghanim y col, se demostró que la administración de Dapagliflozina, un tipo de inhibidor SGLT2, da como resultado una elevación en el hematocrito, supresión de la hepcidina, y un aumento en las concentraciones plasmáticas de transferrina y la expresión de sus respectivos receptores. Dichos procesos permiten la liberación de hierro intracelular y su transporte desde las zonas de almacenamiento a los sitios de utilización, donde es absorbido para la síntesis de proteínas que contienen hierro, incluida la hemoglobina. También hubo un aumento significativo de eritroferrona, que es un inhibidor de la hepcidina. Por lo tanto, hay un doble efecto inhibitorio sobre la hepcidina: una reducción en su concentración y un aumento en su inhibidor [32].

Dapagliflozina disminuye los niveles de las enzimas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT), indicadores de una mejoría en la función hepática. Dado que la hepcidina y la ferritina son producidas principalmente por el hígado y están asociadas a mecanismos proinflamatorios, y además que dicho fármaco tiene un efecto supresor significativo y rápido en ambos, es posible que el efecto antiinflamatorio de dapagliflozina en el hígado puede contribuir a la supresión de la hepcidina como parte de la mejora general de la función hepática [32].

## CONCLUSIONES

Se concluye que los inhibidores SGLT2 tienen múltiples efectos protectores renales y cardiovasculares. Estos mecanismos incluyen la reducción de la hiperfiltración glomerular y la presión arterial, y la reducción del estrés oxidativo y procesos inflamatorios. Tienen gran implicancia en la mejora de los niveles bajos de hemoglobina, una de las complicaciones más graves de la enfermedad renal crónica, que puede traer consecuencias cardiovasculares que puedan causar la muerte, incluso más que la propia falla renal. Los inhibidores SGLT2 aumentan la producción de eritropoyetina mediante la activación del factor inducible de hipoxia 2 (HIF-2), la disminución de los niveles de hepcidina, y el aumento de la transferrina y la eritroferrona. Finalmente, el uso de estos fármacos es más favorable en la práctica clínica, ya que están asociados a menores complicaciones que puedan conllevar a la progresión de la enfermedad renal crónica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Carrillo M, et al. Prevención de la enfermedad renal crónica en adultos: una revisión bibliográfica. *Enfermería Nefrológica*. 2022 Dec 30 [citado 2024 Jun 2];25(4):310–7. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2254-28842022000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842022000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- [2] Descripción y Epidemiología - DIPRECE [Internet]. Lima:INS [citado 2024 Jun 2]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/tratamiento-conservador-no-dialitico-de-la-enfermedad-renal-cronica/descripcion-y-epidemiologia/>
- [3] Otero A. Chronic kidney disease, dialysis and climate change. *Nefrología*. 2024 May 1;44(3):331–7.
- [4] Día Mundial del Riñón: El 11 % de la población del Perú padece una enfermedad renal crónica - Noticias - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [citado 2024 Jun 2]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/589662-dia-mundial-del-riñon-el-11-de-la-poblacion-del-peru-padece-una-enfermedad-renal-cronica>
- [5] Flores J, et al. Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Revista médica de Chile*. 2009 [citado 2024 Jun 2];137(1):137–77. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000100026&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000100026&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- [6] Di Costanzo A, Esposito G, Indolfi C, Spaccarotella C. SGLT2 Inhibitors: A New Therapeutical Strategy to Improve Clinical Outcomes in Patients with Chronic Kidney Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 2023;24: 8732 [Internet]. 2023 May 13 [citado 2024 Jun 2];24(10):8732. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/10/8732/htm>
- [7] Thomas C, Neuen L, Twigg M, Cooper E, Badve V. SGLT2 inhibitors for patients with type 2 diabetes and CKD: a narrative review. *Endocr Connect* [Internet]. 2023;12(8). doi: 10.1530/EC-23-0005
- [8] Mavranakas A, Tsoukas A, Brophy M, Sharma A, Gariani K. SGLT-2 inhibitors improve cardiovascular and renal outcomes in patients with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023;13(1). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-42989-z.pdf>
- [9] Dai C, Chen X, Zou R, Liang B, Tang X, Yao W. Role and mechanisms of SGLT-2 inhibitors in the treatment of diabetic kidney disease. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1213473. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1213473/pdf>
- [10] Cases A, Cigarrán S, Górriz J, Nuñez J, Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la anemia: posibles implicaciones clínicas [Internet]. Volume 44, Issue 2, March–April 2024, Pages 165–172. doi.org/10.1016/j.nefro.2023.11.001
- [11] Koshino A, Neuen L, Jongs N, Pollock C, Greasley PJ, Andersson E-M, 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* [Internet]. 2023 [citado el 30 de marzo de 2024];22(1). dx.doi.org/10.1186/s12933-023-02027-8
- [12] Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica | *Nefrología* [Internet]. [cited 2024 Jun 2]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-definicion-clasificacion-estadios-enfermedad-renal-articulo-X0211699504030666>
- [13] Vaidya R, Aeddula R. Chronic Kidney Disease. *The Scientific Basis of Urology, Second Edition* [Internet]. 2022 Oct 24 [cited 2024 Jun 2];257–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
- [14] Figuer A, Alique M, Valera G, Serroukh N, Ceprian N, de Sequera P, et al. Nuevos mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jun 2];43(1):63–80. DOI: 10.1016/j.nefro.2022.03.002
- [15] Rodrigo V. Terapia antihipertensiva en enfermedad renal crónica. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2024 Jun 2];21(4):541–52. DOI: 10.1016/S0716-8640(10)70569-1
- [16] Santamaría R, Gorostidi A. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2024 Jun 2];5(1):4–11. DOI: 10.3265/NefroPlus.pre2013.May.12105
- [17] Fernández S, Zeledón N. Rol del estrés oxidativo en la enfermedad renal crónica. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2020;5(5):e481. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v5i5.481>
- [18] Manucha W. Papel de las mitocondrias y el estrés oxidativo en el proceso inflamatorio renal. *Medicina (Buenos Aires)* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 2];74(3):254–8. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802014000300018&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802014000300018&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- [19] Cases A, Egocheaga M, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz J, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología* [Internet]. 2018;38(1):8–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.004>
- [20] Pertuz A, Garcia C, Muñoz C, Rico J, Daza R, et al. Anemia en Enfermedad Renal Crónica. *Anemia in Chronic Kidney Disease*. [cited

- 2024 Jun 2];17:1. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7848785>
- [21] Cioccia A, Hevia P, Nutrición Titular Jubilado en. Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. (Revisión). *Vitae: Academia Biomédica Digital*, ISSN-e 1317-987X, No 59 (Julio-Septiembre), 2014 [Internet]. 2014 [cited 2024 Jun 2];(59):1. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6463028&info=resumen&idioma=ENG>
- [22] Wagner P. El factor HIF-1 inducido por la hipoxia y la sensibilidad al oxígeno: Rol del hierro intracelular. *Acta Médica Peruana* [Internet]. 2011 [cited 2024 Jun 2];28(3):163–8. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172011000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172011000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- [23] Vega A, Abad S, López J. Roxadustat: ¿corrige la anemia en pacientes incidentes en hemodiálisis? *Nefrología* [Internet]. 2016 [cited el 2 de junio de 2024];8(2):133–5. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-roxadustat-corrige-anemia-pacientes-incidentes-articulo-X1888970016605062>
- [24] Chen X, Wang J, Lin Y, Yao K, Xie Y, Zhou T. Cardiovascular outcomes and safety of SGLT2 inhibitors in chronic kidney disease patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1236404>
- [25] Salazar L, Grisales J. Evidencia molecular y clínica del beneficio cardiovascular de los inhibidores SGLT2: estado del arte. *Medicina UPB*. 2022;41(2):145–56.
- [26] Buitrago A, Sánchez C. Mecanismos de acción de los inhibidores de cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 —SGLT2—: Más allá del control de la glicemia. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2020 [cited el 30 de marzo de 2024];27:22–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2019.12.003>
- [27] Flather S, Royal Brompton M, Carlos J, Cardiovascular Services KRUCOFF A, la Paz I, Luscher M, et al. *Organo científico de la Sociedad Argentina de cardiología*:980–1115.
- [28] Candela D. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2. ¿Existe un cambio de paradigma en el tratamiento de la diabetes tipo 2? Rol de este grupo farmacológico en la actualidad y beneficios cardiovasculares asociados [Internet]. 2021 [cited el 30 de marzo de 2024];36(160):93-105 Disponible en: [https://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/27501550167\\_2078/pdf/27501550167.pdf](https://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/27501550167_2078/pdf/27501550167.pdf)
- [29] Kanbay M, Demiray A, Afsar B, Karakus KE, Ortiz A, Hornum M, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for diabetes mellitus control after kidney transplantation: Review of the current evidence. *Nephrology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 2];26(12):1007–17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nep.13941>
- [30] Inserra F, Lavenia G, Taylor M, Castellaro C. Vista de Protección cardiovascular, renal y cerebral, de los iSGLT2. Mecanismos hemodinámicos, tisulares y celulares implicados | *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 2]. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/mdt/article/view/930/1384>
- [31] Cases A, Cigarrán S, Górriz JL, Nuñez J. Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la anemia: posibles implicaciones clínicas. *Nefrología* [Internet]. 2024;44(2):165–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2023.11.001>
- [32] Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Jun 2];105(4):e1056–63. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa057>
- [33] Sociedad Argentina de Cardiología [Internet]. SAC | Sociedad Argentina de Cardiología. Sociedad Argentina de Cardiología; 2020 [cited 2024 Jun 9]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/>