

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

T E S I S

**“CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO
INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES”**

PRESENTADA POR :

Dra. Valeria Díaz Macías

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

ASESOR:

Dra. Judith Nee'man Márquez Reyes

AGUASCALIENTES, AGS. A 13 DE AGOSTO DE 2024

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS

TESIS



GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 101.
H GRAL ZONA NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 01 001 038
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 01 CEI 001 2018082

FECHA Lunes, 05 de agosto de 2024

Médico (a) JUDITH NE'EMAN MARQUEZ REYES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título "CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2024-101-098

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Doctor (a) CARLOS ARMANDO SANCHEZ NAVARRO
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 101

Imprimir





GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 1018.
H GRAL ZONA NUM 1

Registro COFEPRIS 17 CI 01 001 038

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 01 CEI 001 2018082

FECHA Jueves, 01 de agosto de 2024

Médico (a) JUDITH NE'EMAN MARQUEZ REYES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) AGUILAR MERCADO VIRGINIA VERONICA
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 1018

Imprimir





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES



CARTA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TESIS

AGUASCALIENTES, AGS, A 31 DE JULIO DE 2024

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD 101
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No.1, AGUASCALIENTES

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
PRESENTE

Por medio de la presente lo informo que la Residente de la Especialidad de **MEDICINA INTERNA** del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DRA. VALERIA DIAZ MACIAS

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

"CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES"

Número de Registro: F-2024-101-098 del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101.

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**.

La Dra. Valeria Diaz Macias asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, por lo que no tengo inconvenientes para que se proceda a la impresión definitiva ante el comité que usted preside, para que sean realizados los trámite correspondientes a su especialidad. Sin otro particular, agradezco la atención que sirva a la presente, quedando a sus órdenes para cualquiera aclaración.

ATENTAMENTE

DRA. JUDITH NEEMAN MÁRQUEZ REYES.

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Judith Neeman Márquez Reyes
Facilitadora Académica y Científica
CIES 101
CIES 101
CIES 101

Dictamen de aprobación CUES 101



AGUASCALIENTES, AGS, A 12 DE AGOSTO DE 2024

DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio de la presente le informo que la Residente de la Especialidad de **MEDICINA INTERNA** del Hospital General de Zona No. 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Delegación Aguascalientes.

DRA. VALERIA DIAZ MACIAS

Ha concluido satisfactoriamente con el trabajo de titulación denominado:

"CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES"

Número de Registro: **F-2024-101-098** del Comité Local de Ética en Investigación No. 1018 y el comité de Investigación en Salud No. 101

Elaborado de acuerdo con la opción de titulación: **TESIS**.

La Dra. **VALERIA DIAZ MACIAS** asistió a las asesorías correspondientes y realizó las actividades apegadas al plan de trabajo, cumpliendo con la normatividad de investigación vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Sin otro particular, agradezco a usted su atención, enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carlos Alberto Prado Aguilar'.

DR. CARLOS ALBERTO PRADO AGUILAR

COORDINADOR AUXILIAR MEDICO DE INVESTIGACION EN SALUD


ENVIO A REVISTA LUX MEDICA

6600 / DIAZ MACIAS et al. / CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON [Biblioteca de envío](#)

Flujo de trabajo **Publicación**

Envío **Revisión** Editorial Producción

Archivos de envío [Buscar](#)

▶  18556 CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO.docx agosto 14, 2024 Texto del artículo

[Descargar todos los archivos](#)

Discusiones previas a la revisión [Añadir discusión](#)

| Nombre | De | Última respuesta | Respuestas | Cerrado |
|------------------|----|------------------|------------|---------|
| No hay artículos | | | | |



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 21/08/24

NOMBRE: DÍAZ MACÍAS VALERIA ID 126455

ESPECIALIDAD MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): ENFERMEDADES CRÓNICO DEGENERATIVAS

TIPO DE TRABAJO: Tesis Trabajo práctico

TÍTULO: CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EFEECTO DEL DAPAGLIFOZINA EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con los LGAC de la especialidad médica
- SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
- SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
- SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
- SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
- SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
- SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
- NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
- SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU del Conahcyt actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

Sí X
No _____

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MC. SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Calificar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F del funcional del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

Investigador Principal:

Nombre: Judith Nee'man Máquez Reyes

Categoría: Médico especialista en Endocrinología

Lugar de trabajo: Hospital General de Zona #3, IMSS, Av. Prolongación Ignacio Zaragoza 905, Jesús María, Ags. C.P 20908

Lugar de adscripción: Hospital General de Zona #3, IMSS

Matrícula: 98382711

Correo electrónico: dra.judith.marquez@gmail.com

Teléfono: 4491535900 **Extensión:** 41399

Investigador Asociado:

Nombre: Valeria Díaz Macías (Residente tesista)

Categoría: Médico residente 4to año

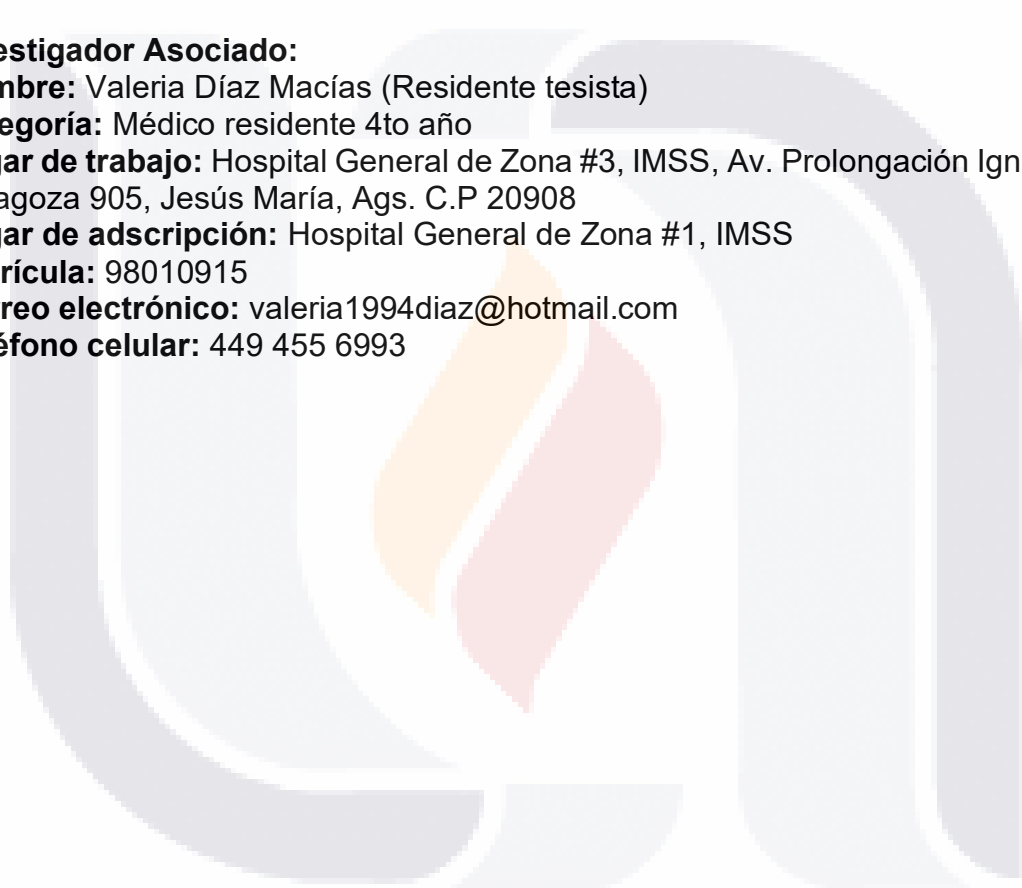
Lugar de trabajo: Hospital General de Zona #3, IMSS, Av. Prolongación Ignacio Zaragoza 905, Jesús María, Ags. C.P 20908

Lugar de adscripción: Hospital General de Zona #1, IMSS

Matrícula: 98010915

Correo electrónico: valeria1994diaz@hotmail.com

Teléfono celular: 449 455 6993



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco infinitamente a Dios, por haberme dado la salud, la inspiración, la perseverancia y la fortaleza necesarias para culminar este proyecto.

Agradezco al Instituto Mexicano del Seguro Social, especialmente al Hospital General de Zona No. 3 por haberme brindado las herramientas necesarias para el desempeño de mi profesión.

A la Universidad Autónoma de Aguascalientes, la institución que me ha acompañado en mi desarrollo educativo y profesional desde hace 14 años.

A mi papá, por su gran ejemplo y enseñanzas en el ámbito médico, así como por su apoyo incondicional. A mi mamá, por siempre impulsarme a perseguir mis metas y por creer siempre en mí.

A mis hermanos, por acompañarme siempre y ser parte de los momentos más importantes de mi vida.

A mi esposo, por su infinita paciencia y comprensión, por ser mi motivación y mi fortaleza.

A Montse, por ser la mejor amiga que la residencia me pudo dar, por hacer siempre mis días más felices aún a pesar de todos los momentos difíciles que juntas pasamos.

A mis demás amigos y compañeros, por todas las experiencias que vivimos juntos durante estos años.

A todos mis profesores, por todas sus enseñanzas y su sabiduría compartida, por guiarme durante mi formación académica, y ser pieza fundamental para mi crecimiento personal y profesional.

ÍNDICE GENERAL

| | Pág. |
|---|------|
| <u>Índice de tablas.....</u> | 2 |
| <u>Índice de gráficas.....</u> | 3 |
| <u>Acrónimos.....</u> | 4 |
| <u>Resumen en español.....</u> | 5 |
| <u>Resumen en inglés.....</u> | 6 |
| <u>Introducción.....</u> | 7 |
| <u>Marco teórico.....</u> | 8 |
| <u>Justificación.....</u> | 18 |
| <u>Planteamiento del problema.....</u> | 19 |
| <u>Hipótesis.....</u> | 20 |
| <u>Objetivos.....</u> | 21 |
| <u>Material y métodos.....</u> | 22 |
| <u>Resultados.....</u> | 29 |
| <u>Discusión.....</u> | 34 |
| <u>Conclusión.....</u> | 37 |
| <u>Glosario.....</u> | 38 |
| <u>Referencias bibliográficas.....</u> | 39 |
| <u>Anexos</u> | |
| A. <u>Hoja de recolección de datos.....</u> | 47 |
| B. <u>Carta de no inconveniente.....</u> | 48 |
| C. <u>Carta de excepción de consentimiento informado.....</u> | 49 |
| D. <u>Cronograma.....</u> | 51 |

ÍNDICE DE TABLAS

Pág.

| | |
|---|-----------|
| <u>Tabla 1. Estadios de Enfermedad Renal Crónica según Tasa Estimada De Filtrado Glomerular.....</u> | 9 |
| <u>Tabla 2. Características basales de los pacientes según su estatus de anemia.....</u> | 29 |



ÍNDICE DE GRÁFICAS

| | Pág. |
|--|------|
| <u>Gráfica 1. Distribución de la hemoglobina inicial.....</u> | 30 |
| <u>Gráfica 2. Distribución de la hemoglobina en el seguimiento a 6 meses.....</u> | 31 |
| <u>Gráfica 3. Distribución del hematocrito inicial.....</u> | 31 |
| <u>Gráfica 4. Distribución del hematocrito en el seguimiento a 6 meses.....</u> | 31 |
| <u>Gráfica 5. Distribución de la tasa estimada de filtrado glomerular inicial.....</u> | 32 |
| <u>Gráfica 6. Distribución de la tasa estimada de filtrado glomerular en el seguimiento a 6 meses.....</u> | 32 |
| <u>Gráfica 7. Hemoglobina inicial y a 6 meses de tratamiento con dapagliflozina.....</u> | 33 |
| <u>Gráfica 8. Hematocrito inicial y a 6 meses de tratamiento con dapagliflozina.....</u> | 33 |

ACRÓNIMOS

- **DM:** Diabetes Mellitus
- **EPO:** Eritropoyetina
- **ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- **ESAs:** Agentes estimulantes de eritropoyesis
- **eTFG:** Tasa estimada de Filtrado Glomerular
- **FDA:** Food and Drugs Administration
- **Hb:** Hemoglobina
- **Hto:** Hematocrito
- **HGZ:** Hospital General de Zona
- **HIF 1:** Factor inducido por hipoxia tipo 1
- **HIF-PHIs:** Inhibidores de la Prolil Hidroxilasa del Factor Inducible por Hipoxia
- **IL-1:** Interleucina 1
- **iSGLT2:** Inhibidores del co transportador de sodio glucosa tipo 2
- **KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes
- **OMS;** Organización Mundial de la Salud
- **PHDs:** prolil hidroxilasas
- **TGF- β :** factor de crecimiento transformante beta
- **TNF- α :** factor de necrosis tumoral alfa
- **TSAT:** saturación de transferrina
- **USA:** Estados Unidos de América

RESUMEN

Introducción: Los iSGLT2 son un grupo farmacológico de hipoglucemiantes orales que inicialmente se prescribieron para el tratamiento de la DM, posteriormente demostraron beneficio cardiovascular y renal también en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Renal Crónica. Desde los primeros estudios, se objetivó un incremento en la hemoglobina y el hematocrito, lo cual podría resultar beneficioso para los pacientes con ERC, en quienes la anemia es una de las complicaciones más comunes.

Objetivo: Evaluar los cambios en la hemoglobina y el hematocrito inducidos por el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo a partir de 253 expedientes de pacientes con ERC que iniciaron tratamiento con dapagliflozina en el periodo Enero de 2020 a Diciembre de 2023 y tuvieron un seguimiento de 6 meses.

Resultados: La edad media fue de 59.38 años. 96% tenían Diabetes Mellitus. 27.7% presentaron anemia de forma inicial. La hemoglobina media inicial fue de 13.52 g/dL, y el hematocrito de 40.25 %. 28.57% presentaron corrección de la anemia en el seguimiento a 6 meses. La diferencia fue de 0.39 ± 1.16 g/dL en la hemoglobina, y de $1.50\% \pm 3.72\%$ en el hematocrito, ambos valores con una $p < 0.001$.

Conclusiones: Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de hemoglobina y hematocrito basales con respecto a los valores de seguimiento a 6 meses de tratamiento, apoyando a los estudios que se han realizado. Los mecanismos mediante los cuales se producen estos cambios aún no son completamente conocidos y es necesario realizar estudios adicionales para determinar sus posibles implicaciones clínicas.

Palabras clave: anemia, ERC, iSGLT2, dapagliflozina.

ABSTRACT

Introduction: iSGLT2 are a pharmacological group of oral hypoglycemic agents that were initially prescribed for the treatment of DM, later they proved cardiovascular and renal benefit also in patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease. Since the initial studies, an increase in hemoglobin and hematocrit was observed, which could be beneficial for patients with CKD, in whom anemia is one of the most common complications.

Objective: To evaluate the changes in hemoglobin and hematocrit induced by treatment with dapagliflozin in patients with Chronic Kidney Disease of HGZ No. 3 of Aguascalientes.

Material and Methods: An observational, longitudinal, retrospective study was carried out from 253 records of patients with CKD who started treatment with dapagliflozin in the period January 2020 to December 2023 and had a follow-up of 6 months.

Results: The average age was 59.38 years. 96% had Diabetes Mellitus. 27.7% presented anemia initially. The initial mean hemoglobin was 13.52 g/dL, and the hematocrit was 40.25%. 28.57% had correction of anemia in the 6-month follow-up. The difference was 0.39 ± 1.16 g/dL in hemoglobin, and $1.50\% \pm 3.72\%$ in hematocrit, both values with a $p < 0.001$.

Conclusions: A statistically significant difference was found between the baseline hemoglobin and hematocrit values with respect to the follow-up values after 6 months of treatment, supporting the studies that have been carried out. The mechanisms by which these changes occur are not yet completely known and additional studies are necessary to determine its possible clinical implications.

Keywords: anemia, CKD, iSGLT2, dapagliflozin.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una de las principales patologías crónicas que aqueja a la población mundial y se ha convertido en una de las causas más importantes de muerte del siglo XXI. Se caracteriza por una pérdida progresiva de la función renal y está asociada frecuentemente a diversas complicaciones metabólicas y hematológicas.

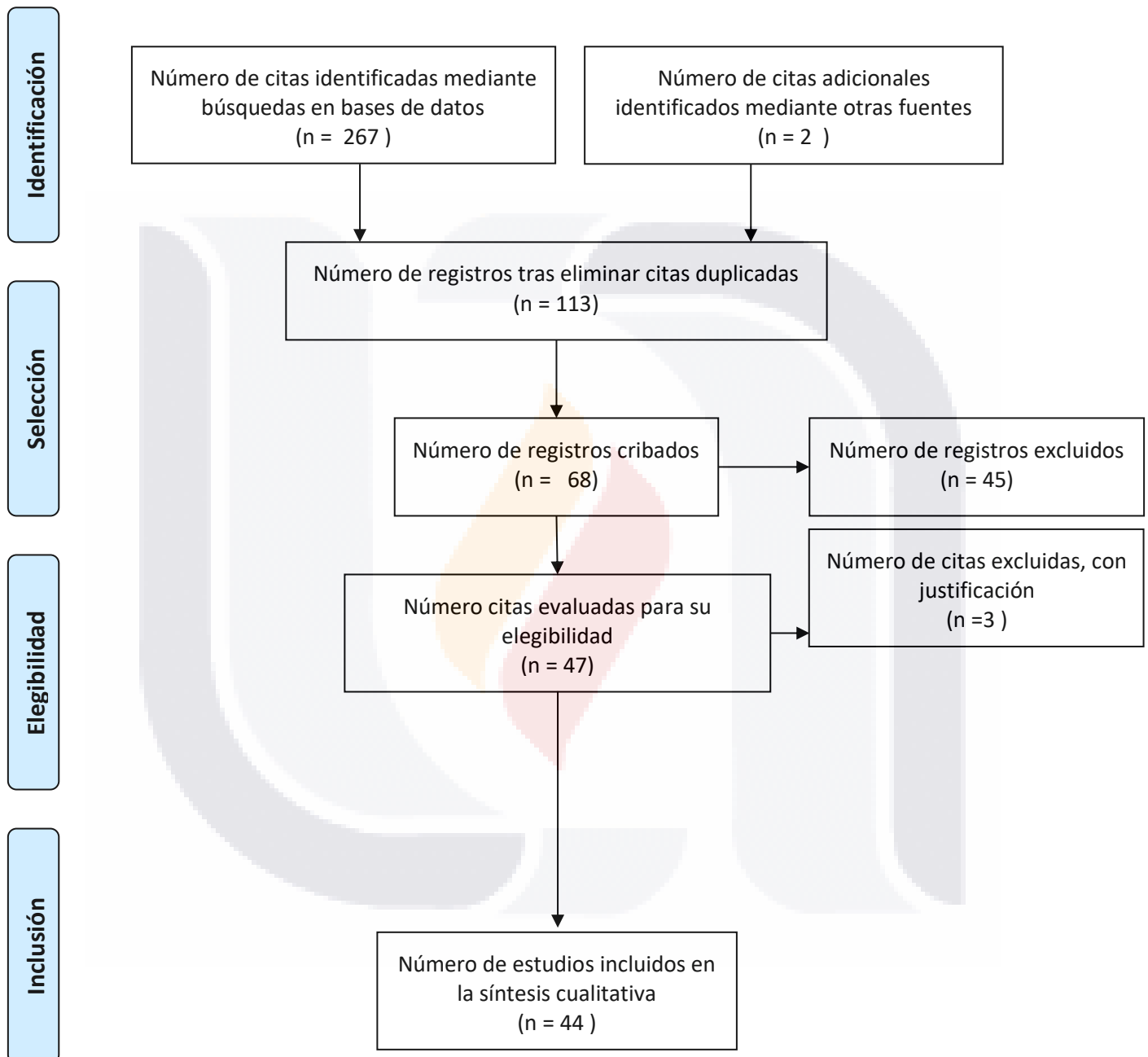
La anemia es una complicación frecuente en la Enfermedad Renal Crónica debido a distintos factores, principalmente por una disminución en la secreción de eritropoyetina endógena, pero también por deficiencia de hierro o por una alteración en su metabolismo secundaria a un estado de inflamación crónica que se produce en este padecimiento. La anemia como en otras enfermedades como la Insuficiencia cardiaca se ha asociado a peores desenlaces, así como también genera altos costos en los sistemas de salud.

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 son un grupo de antidiabéticos orales que han demostrado beneficios cardiovasculares y renales no sólo en pacientes con Diabetes Mellitus, si no también en aquellos con Insuficiencia Cardiaca y Enfermedad Renal Crónica. Desde los primeros estudios realizados se observó un incremento en los niveles de hemoglobina y hematocrito que inicialmente fueron asociados a hemoconcentración, sin embargo se ha constatado en algunos estudios un incremento en la EPO, así como una disminución en los niveles de hepcidina, un incremento en los niveles de eritroferrona y una disminución en los niveles de ferritina que permiten deducir que los iSGLT2 tienen un impacto positivo en el metabolismo del hierro.

Debido al impacto de la anemia en la ERC y el creciente uso de dapagliflozina en esta población, es crucial comprender cómo este medicamento afecta los parámetros hematológicos en estos pacientes, y su estudio puede ofrecer información sobre posibles ajustes necesarios en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal.

MARCO TEÓRICO

Flujograma de búsqueda



Se realizó una búsqueda sistemática de la información literaria en las siguientes base de datos: Pubmed, Scopus y Web of Science, como descriptores se utilizaron las siguientes palabras clave, limitado a humanos, adultos, estudios originales y observacionales: **sodium glucose cotransporter 2 inhibitors AND**

anemia AND chronic kidney disease; la búsqueda se realizó arrojando 267 resultados en el total de bases de datos; tras la eliminación de duplicados quedaron 113 artículos cuyos títulos y abstracts se revisaron encontrando 68 artículos pertinentes, entre los cuales fueron incluidos 44 en el protocolo como antecedentes científicos.

Antecedentes científicos

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un padecimiento progresivo, el cual se caracteriza por cambios funcionales y/o estructurales renales debido a distintas etiologías, entre las cuales la Diabetes Mellitus (DM) y la Hipertensión arterial sistémica encabezan la lista (1). Se ha definido a la ERC típicamente con una tasa estimada de filtración glomerular (eTFG) menor de 60 ml/min/1.73 m² o por otros marcadores de daño renal detectados en pruebas de laboratorio (ej. albuminuria, alteraciones del sedimento urinario) o en estudios de imagen que están presentes al menos durante 3 meses (2). Desde el 2012, la organización KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) la ha clasificado en estadios basándose en la tasa estimada de filtración glomerular como se muestra en la siguiente tabla (3):

| Estadio | Tasa estimada de Filtración Glomerular |
|---------|--|
| G1 | ≥ 90 ml/min/1.73 m ² |
| G2 | 60- 89 ml/min/1.73 m ² |
| G3a | 45-59 ml/min/1.73 m ² |
| G3b | 30-44 ml/min/1.73 m ² |
| G4 | 15-29 ml/min/1.73 m ² |
| G5 | < 15 ml/min/1.73 m ² |

Tabla 1. Estadios de Enfermedad Renal Crónica según Tasa Estimada de Filtrado Glomerular.

La Enfermedad Renal Crónica constituye un problema de salud pública a nivel global, se calcula que alrededor de 850 millones de personas padecen la

enfermedad (4), la prevalencia mundial actual se ha estimado en 9.5% (5), y la mortalidad global casi se ha duplicado en las últimas décadas (6).

En México, se reportó en 2017 una prevalencia de ERC del 12.2% y una tasa de mortalidad de 51.4 por cada 100 mil habitantes (7). En 2021, 69,052 muertes fueron atribuidas a esta enfermedad, posicionandola en la quinta causa de muerte del país, tan sólo después de la DM, la cardiopatía isquémica, el COVID-19 y sus complicaciones asociadas. De las 25 localidades en el mundo con mayor mortalidad por ERC, nueve son estados de la República Mexicana: Veracruz, Coahuila, Tabasco, Ciudad de México, Oaxaca, Tlaxcala, Morelos, Puebla y Estado de México (8). En Aguascalientes la situación no es mas alentadora, ya que según el Registro Estatal Único de Enfermedad Renal Crónica del Estado 2,582 personas viven actualmente con ERC y la prevalencia se estima en 260.28 por cada 100,000 habitantes (9).

Entre las complicaciones comunes de la Enfermedad Renal Crónica se encuentra la anemia, la cual se ha asociado a desenlaces negativos en estos pacientes en todos los estadíos, con una disminución en la calidad de vida y en la supervivencia, así como a una mayor progresión de la ERC, mayor riesgo de hospitalizaciones, enfermedades cardiovasculares, deterioro cognitivo y mayor mortalidad (10, 11, 12).

Además de las implicaciones clínicas, la anemia en la ERC representa una gran carga para los sistemas de salud, estimándose que los costos anuales de tratamiento son tres veces mayores en aquellos pacientes con ERC que presentan anemia en comparación con los que no la presentan (13).

De acuerdo a las guías de la KDIGO, las cuales se basan en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia en la ERC se define por una hemoglobina (Hb) menor de 13.0 g/dl en hombres y de 12.0 g/dl en mujeres no embarazadas, y es dos veces más frecuente en pacientes con Enfermedad Renal Crónica que en la población general. Este trastorno usualmente comienza a desarrollarse cuando la eTFG disminuye por debajo de 60 ml/min/1.73 m² y la frecuencia y severidad incrementan cuánto más disminuye la eTFG,

reportándose una prevalencia estimada de anemia de 17.4% en el estadio G3, de 50.4% en el G4 y de 53.4% en el estadio G5 (3,14,15). Más del 90% de los pacientes que se encuentran en terapia sustitución renal con diálisis padecen de anemia a pesar del uso de agentes estimulantes de eritropoyesis (ESAs) o suplementos de hierro (16).

El mecanismo fisiopatológico principal por el cual los pacientes con Enfermedad Renal Crónica desarrollan anemia es la deficiencia de eritropoyetina (EPO) endógena, la cual es una glicoproteína producida principalmente por las células peritubulares intersticiales renales, recientemente nombradas células de Norn, que estimula la producción de eritrocitos y se produce en respuesta a una disminución en la presión parcial de oxígeno o a niveles de hemoglobina bajos (17). Uno de los factores más importantes que regula la expresión del gen de la EPO es el factor inducido por hipoxia tipo 1 (HIF1). Bajo condiciones normales las enzimas proil hidroxilasas (PHDs) hidroxilan los residuos de prolina del HIF1 α , facilitando su reconocimiento y degradación por la proteína de von Hippel- Lindau. En condiciones de hipoxia, el HIF1 α no se hidroxila, permanece intacto y se mueve hacia el núcleo donde se une con el HIF1 β , produciendo una regulación positiva de una gran cantidad de genes que ayudan en la adaptación a la hipoxia, incluido el gen de la eritropoyetina. Sin embargo, en los pacientes con ERC existe una alteración en el suministro de oxígeno debido a un flujo sanguíneo renal reducido, que da como resultado una adaptación del tejido renal a la hipoxia, no formándose el heterodímero de HIF1 y como consecuencia no activándose el gen de la EPO. La producción de EPO inducida por hipoxia también puede ser inhibida en presencia de algunas citocinas inflamatorias como la interleucina I (IL-1), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) o el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que por la misma ERC pueden estar presentes (11, 18).

Además de la disminución en la producción de eritropoyetina, la deficiencia absoluta y/o funcional de hierro también es una causa frecuente de anemia en los pacientes con ERC. La ferropenia absoluta es la depleción total de los depósitos en el organismo de hierro en el bazo, hígado y la médula ósea, la cual puede ser originada por una disminución en la ingesta, alteración en su absorción

o por pérdidas sanguíneas incrementadas principalmente en los pacientes con ERC en hemodiálisis o por sangrado gastrointestinal asociado a disfunción plaquetaria por uremia (11,19). Se define por una saturación de transferrina (TSAT) $\leq 20\%$ y niveles séricos de ferritina ≤ 100 ng/mL (20).

Por el contrario, en la deficiencia funcional las reservas de hierro son adecuadas, sin embargo existe una liberación reducida de estas reservas que no logra satisfacer las necesidades de la eritropoyesis, debido a una síntesis hepática incrementada y a una filtración y degradación renal disminuida de hepcidina. La hepcidina impide el transporte de hierro uniéndose a la ferroportina presente en la membrana basal de los enterocitos, hepatocitos y células reticuloendoteliales, al unirse, la ferroportina se internaliza a la célula y se degrada, dando como resultado una reducción en la absorción y reciclaje del hierro (20).

Otros mecanismos implicados en la aparición de anemia en la ERC incluyen la disminución de la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina por la acumulación de productos nitrogenados, las deficiencias nutricionales de vitamina B12 y/o ácido fólico, o una vida media disminuida de los glóbulos rojos (11).

Las opciones terapéuticas actuales para el manejo de la anemia en la ERC incluyen el uso de eritropoyetina y sus derivados, la suplementación oral o intravenosa con hierro cuando se detecta ferropenia, y la transfusión de concentrados eritrocitarios en algunos casos. Más recientemente, otro grupo farmacológico, los Inhibidores de la Prolil Hidroxilasa del Factor Inducible por Hipoxia (HIF-PHIs), los cuales estimulan la transcripción del gen de la eritropoyetina a nivel renal y hepático, y por lo tanto estimulan la producción endógena de eritropoyetina, continúan siendo estudiados y actualmente sólo han sido aprobados en USA por la Food and Drugs Administration (FDA) en pacientes con ERC que se encuentran en terapia dialítica (21).

Los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) son un grupo farmacológico de hipoglucemiantes orales indicados inicialmente para el tratamiento de la Diabetes Mellitus, ya que promueven la glucosuria al inhibir la

reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal. La dapagliflozina es un fármaco perteneciente al grupo de los iSGLT2. Además de sus beneficios como hipoglucemiantes, los iSGLT2 han demostrado tener beneficios cardiovasculares y renales no sólo en pacientes con Diabetes Mellitus, si no también en aquellos con Insuficiencia Cardíaca y/o Enfermedad Renal Crónica, independientemente de la presencia o no de diabetes. Los mecanismos exactos que explican estos efectos aún no se comprenden completamente. (22, 23)

Desde los ensayos clínicos iniciales realizados en pacientes con diabetes mellitus, además de los efectos previamente mencionados, se objetivó un incremento en los niveles de hemoglobina y hematocrito en los pacientes que eran tratados con estos fármacos (24,25).

En 2020, Stefánsson y colaboradores, realizaron un análisis post hoc de 14 ensayos clínicos realizados en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que fueron tratados con 10 mg diarios de dapagliflozina vs placebo, en el cual evaluaron el cambio en la hemoglobina de los pacientes al iniciar el tratamiento y 24 semanas después. Un total de 5,325 pacientes fueron incluidos en este análisis, de los cuales 4,625 (87%) no tenían anemia, y un 13% (700) si la presentaban desde el inicio. Se observó un incremento gradual en los niveles de hemoglobina, con un aumento promedio en los pacientes con anemia de 0.81 g/dL desde el inicio hasta la semana 24 del tratamiento con dapagliflozina, así como un incremento de 0.28 g/dL en aquellos tratados con placebo. En los pacientes sin anemia inicial, el incremento fue de 0.56 g/dL en los que fueron tratados con el iSGLT2, y de -0.20 g/dL en los tratados con placebo. En general para la semana 24, el tratamiento con dapagliflozina disminuyó el porcentaje de pacientes con anemia de 13% a 8%, y se corrigió la anemia inicial en un 52% de los pacientes, así como también la aparición de anemia en los pacientes que no la presentaban de forma inicial fue menor en el grupo de pacientes tratados con dapagliflozina. Un pequeño porcentaje (7%) de pacientes tratados con dapagliflozina desarrollaron policitemia. (26).

En 2021, se realizó un metaanálisis y una revisión sistemática en la que se incluyeron 17 ensayos clínicos aleatorizados doble ciego comparados contra placebo, con un total de 17, 748 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 evaluados, con una eTFG > 30 ml/min/1.73 m² tratados con dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina e ipragliflozina a diferentes dosis. El tratamiento con un iSGLT2 se asoció a un incremento significativo en la hemoglobina y el hematocrito al compararse con placebo a las 12-48 semanas de seguimiento (27).

Miho Murahsima y cols. En 2022 realizaron un estudio observacional de cohorte retrospectivo en 2,063 pacientes con Diabetes Mellitus, de los cuales 723 tomaban un iSGLT2 (ipragliflozina, empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, tofogliflozina o luseogliflozina) y presentaron niveles de hemoglobina mayores, con respecto a los pacientes que no usaron un iSGLT2. Los análisis por subgrupos demostraron que el uso de iSGLT2 estaba asociado a niveles más altos de hemoglobina también en los pacientes con hospitalizaciones recientes o enfermos de cáncer. Un total de 197 casos y 197 controles fueron pareados por edad, sexo y eTFG. Se observó que el uso de iSGLT2 estaba asociado con una menor incidencia de anemia (odds ratio 0.35, 95% IC 0.21-0.58). En los pacientes que usaron iSGLT2 las probabilidades de un aumento de hemoglobina a los 6 meses fueron similares en todas las categorías de TFG, excepto para TFG < 15 ml/min/1.73 m²; este estudio fue el primero que demostró que el uso de iSGLT2 estaba asociado a niveles de hemoglobina más altos en pacientes con DM con ERC avanzada, ya que los estudios anteriores excluían a pacientes con TFG <30 ml/min/1.73 m², así como que la prevalencia de anemia era menor en los usuarios con iSGLT2 incluidos aquellos con cáncer o con enfermedades agudas, ya que en la mayoría de los estudios estos eran criterios de exclusión (28).

Posteriormente, también en algunos ensayos realizados en pacientes con Insuficiencia Cardíaca se demostró que los iSGLT2 incrementaban los niveles de hemoglobina y hematocrito. El DAPA- HF fue un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con Insuficiencia Cardíaca que evaluó la eficacia y seguridad de dapagliflozina 10 mg una vez al día, en comparación con placebo. De los 4744 pacientes incluidos en

este estudio, 1032 (22%) tenían anemia de forma basal. La anemia se corrigió en el 62.2% de los participantes que fueron tratados con dapagliflozina en comparación con 41.1% de los del grupo de placebo (29). Hallazgos similares se obtuvieron en pacientes con Insuficiencia cardiaca tratados con empagliflozina en los ensayos EMPEROR- reduced y EMPIRE – HF (30,31).

En pacientes con Enfermedad Renal Crónica, en 2019 un estudio prospectivo realizado por Takashi y cols., en el cual administraron canagliflozina 100 mg al día a 9 pacientes con Enfermedad Renal Crónica durante 12 semanas, demostró un incremento en la hemoglobina de $11,8 \pm 0,6$ g/dL a $12,9 \pm 1,1$ g /dL; ($p = 0,0049$) y en el hematocrito de $37,1 \pm 2,3$ % a $40,4 \pm 3,2$ % ($p = 0,002$) (32).

Posteriormente, en un análisis post hoc del ensayo clínico CREDENCE, en el que se incluyeron a 4401 participantes con Enfermedad Renal Crónica y Diabetes Mellitus que fueron asignados al azar para recibir canagliflozina 100 mg vs placebo, en el que 36% de los pacientes tenía anemia basal, se realizó un seguimiento de 2.6 años, observando que la concentración de hemoglobina fue 0.71 g/dL y el hematocrito 2.4% mayor en el grupo de canagliflozina en comparación con el grupo de placebo. En el grupo de canagliflozina, el riesgo de iniciar ESAs fue menor comparado con placebo (índice de riesgo 0,65, IC del 95%: 0,46 a 0,91; $p < 0,012$) (33).

Hasta donde tenemos conocimiento, un solo estudio ha evaluado los cambios en la hemoglobina y el hematocrito inducidos por el tratamiento con Dapagliflozina y sus implicaciones clínicas en pacientes con Enfermedad Renal Crónica: el estudio DAPA- CKD, en el cual se aleatorizó a 4304 participantes con ERC (eTFG de 25 a 75 ml/min/1,73 m² y cociente albuminuria/creatininuria 200 a 5000 mg/g) con o sin DM2 a ser tratados con dapagliflozina 10 mg/día o placebo, y en un análisis post hoc durante una mediana de seguimiento de 2,4 años, los pacientes asignados a dapagliflozina aumentaron su hematocrito un 2,3% (IC 95%: 2,1-2,5) respecto a placebo y un 69% de los pacientes asignados a dapagliflozina aumentaron su hematocrito $\geq 3\%$ (asimilable a 1 g/dl de hemoglobina) vs un 37% en los pacientes que tomaron placebo. De los 1716 pacientes con anemia basal, se corrigió en el 53,3% de los tratados con

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

dapagliflozina y en el 29,4% de los pacientes tratados con placebo. De los participantes con anemia inicial se observó corrección en el 53,3% en el grupo de dapagliflozina y en el 29,4% el grupo de placebo. Estos hallazgos fueron consistentes en pacientes con y sin diabetes melitus (34).

Las primeras asociaciones entre los cambios en la hemoglobina y el hematocrito inducidos por el uso de iSGLT2 lo relacionaron a hemoconcentración por su efecto diurético (35). El efecto diurético de los iSGLT2 alcanza su punto máximo a las 24 horas, y el volumen urinario regresa a su valor inicial a los 7 días de comenzado el tratamiento con iSGLT2, por el contrario, el aumento en el hematocrito tras iniciar dapagliflozina es gradual y alcanza su máximo tras 4 meses de tratamiento. Fue así, como pronto comenzó a plantearse que otros mecanismos podían estar implicados, ya que no existía una relación temporal con dicho incremento (36-38).

Se objetivó un incremento en los niveles de eritropoyetina y en el recuento de reticulocitos tanto en pacientes con función renal normal como en aquellos con ERC. (31, 32, 34, 39). Si bien el mecanismo exacto por el cual la EPO endógena se incrementa tras el tratamiento con los iSGLT2 se desconoce, se ha planteado que pudiera deberse a una reversión de la hipoxia tisular relativa en el túbulo proximal, mejorándose la función tubulointersticial, restaurándose la capacidad de producción de EPO por los fibroblastos peritubulares, estimulando así la eritropoyesis (36, 40).

Otra de las teorías que han intentado explicar el incremento de la eritropoyesis está fundamentada en que en un estudio se demostró que la dapagliflozina incrementó los niveles de coceptina (41), la cual es un péptido de 39 aminoácidos localizado en la parte C-terminal de la pro-arginina-vasopresina que se libera junto con la vasopresina, sugiriendo entonces que los iSGLT2 además de incrementar la coceptina, podrían incrementar la vasopresina, la cual a su vez demostró que incrementa el número de eritrocitos por un mecanismo independiente de EPO en ratones (42). Finalmente, los efectos antiinflamatorios de los iSGLT2 podrían mejorar la eritropoyesis al aumentar la producción de

eritropoyetina endógena y su respuesta por parte de los eritroblastos en la médula ósea (43).

Además del incremento en la EPO endógena, se ha demostrado que los iSGLT2 disminuyen los niveles de hepcidina y ferritina, así como también que incrementan la eritroferrona (la cual disminuye la expresión de hepcidina), sugiriendo que esto podría favorecer la absorción intestinal de hierro y su movilización desde los depósitos, incrementando su disponibilidad para la eritropoyesis (39, 44,45).

Asimismo, algunos estudios han demostrado que el tratamiento con iSGLT-2 se acompaña de un aumento de los niveles de transferrina o capacidad total de unión al hierro (29, 44, 45, 46), del receptor de transferrina soluble, así como de una disminución del índice de saturación de transferrina (29, 44). De manera similar, se ha observado un aumento en la expresión de los receptores de transferrina tipos 1 y 2 en células mononucleares (44).

En un estudio retrospectivo reciente en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y deficiencia de hierro, el aumento de los niveles de hemoglobina después de la administración de hierro intravenoso fue mayor en pacientes tratados con iSGLT-2 que en aquellos sin tratamiento (47).

Todos estos cambios son compatibles con una mejora del déficit funcional de hierro y un aumento de la disponibilidad/utilización del hierro intracelular, lo que favorecería la eritropoyesis y la eficiencia metabólica miocárdica (48).

El aumento de la hemoglobina y el hematocrito forman parte de los principales mediadores de los beneficios renales y cardiovasculares de los iSGLT2 tanto en pacientes diabéticos como en pacientes no diabéticos (49, 50). Sin embargo, no se ha observado que con otros agentes estimulantes de eritropoyesis ni con los HIF-PHIs al haber un incremento en los niveles de hemoglobina y hematocrito se produzca un efecto benéfico sobre los eventos renales o cardiovasculares (21, 51), por lo que otros mecanismos aún no bien conocidos deben estar implicados en la protección cardiorenal de los iSGLT2. (35)

JUSTIFICACIÓN

Magnitud e impacto. La Enfermedad Renal Crónica es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, nacional y local. Una de las complicaciones más frecuentes en estos pacientes es la anemia, la cual no sólo se asocia a peores desenlaces, si no también a mayores costos para los sistemas de salud. Actualmente, el tratamiento para la anemia en la ERC se basa principalmente en el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis, los cuales además de verse asociados a importantes efectos adversos, están contraindicados en algunos grupos de pacientes. Los iSGLT2 además de sus beneficios renales y cardiovasculares, han demostrado un incremento en los niveles de hemoglobina y hematocrito en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardíaca, pero hay poca información al respecto en pacientes con Enfermedad Renal Crónica.

Trascendencia. Con el desarrollo de esta investigación, se planea conocer el impacto que tiene la dapagliflozina sobre la hemoglobina y el hematocrito en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes. Los resultados obtenidos permitirán identificar el beneficio de este fármaco para la corrección y/o el control de la anemia en este grupo de pacientes, y plantearse su uso como tratamiento inicial alternativo a la eritropoyetina, lo cual implicaría una gran disminución en los costos para el instituto en el tratamiento de esta patología, además de que podría considerarse su uso en aquellos casos en los que existan efectos adversos no tolerables con el uso de EPO, o en aquellos pacientes en los que su uso este contraindicado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país como a nivel mundial, la Enfermedad Renal Crónica se ha posicionado junto con la Diabetes Mellitus y la Hipertensión, en una de las principales enfermedades crónicas.

La anemia, suele acompañar a la ERC, y contribuye a una mayor morbilidad y deterioro de la calidad de vida. A pesar de los avances en el tratamiento de la ERC, el manejo de la anemia sigue siendo un desafío clínico, su tratamiento ha sido tradicionalmente manejado mediante el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis y suplementos de hierro. Sin embargo, estas terapias no siempre resultan completamente efectivas y pueden estar asociadas con efectos secundarios significativos.

El incremento de la hemoglobina y el hematocrito con el uso de iSGLT2 se ha objetivado en varios estudios en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca, lo que abre una nueva área de investigación sobre su potencial beneficio en el manejo de la anemia asociada a la ERC, sin embargo en estos pacientes han sido pocos los estudios que se han realizado, y aquellos que se han hecho han sido con canagliflozina y solo un estudio se ha realizado con dapagliflozina. De igual manera, es importante recalcar la importancia de incluir población latina dentro de los estudios con la finalidad de determinar la verdadera utilidad y eficacia con respecto a su incremento en los niveles de hemoglobina y hematocrito en nuestro medio.

Pregunta de investigación

¿Incrementa la dapagliflozina significativamente la hemoglobina y el hematocrito en pacientes con Enfermedad Renal Crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes?

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1)

La dapagliflozina incrementa la hemoglobina > 1 g/dL y el hematocrito $> 3\%$ en pacientes con Enfermedad Renal Crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes.

Hipótesis nula (H0)

La dapagliflozina no incrementa la hemoglobina > 1 g/dL y el hematocrito $> 3\%$ en pacientes con Enfermedad Renal Crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes.



OBJETIVOS

General

Evaluar los cambios en la hemoglobina y el hematocrito inducidos por el tratamiento con dapagliflozina en pacientes con Enfermedad renal crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes.

Específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes con anemia y enfermedad renal crónica.
2. Estimar el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica en los que exista corrección de la anemia con el tratamiento con dapagliflozina.
3. Estimar el porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica en los que exista anemia de nueva aparición con el tratamiento con dapagliflozina.
4. Evaluar los cambios en la ferritina, el hierro sérico, la transferrina y el número de reticulocitos de los pacientes con ERC tratados con dapagliflozina en los que se cuente con dicha información.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Se realizará un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes adultos mayores de 18 años de ambos sexos con enfermedad renal crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes que iniciaron tratamiento con dapagliflozina.

Periodo del estudio

Enero de 2020-Diciembre de 2023.

Tamaño de la muestra

Para el tamaño de muestra se realiza a través de la fórmula de poblaciones finitas, la población total es de 733, con un error permitido del 5% y con un valor de Z de 95%, arrojando un total de 253 pacientes.

$$n = \frac{\frac{z^2 x p (1 - p)}{e^2}}{1 + \frac{z^2 x p (1 - p)}{e^2 N}}$$

Donde:

n= tamaño de población

e= margen de error (porcentaje expresado con decimales)

z= puntuación z

Puntuación z de 1.96 con un 95% de nivel de confianza deseado

Muestreo

Se realizará un muestreo no probabilístico.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con Enfermedad renal crónica del HGZ No. 3 de Aguascalientes con una eTFG mayor o igual de 25 a 60 ml/min/1.73 m².

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Con o sin Diabetes Mellitus tipo 2.
 - Con o sin anemia definida como < 12 g/dL en mujeres y < 13 g/dL en hombres.
 - Que iniciaron tratamiento con dapagliflozina 10 mg cada 24 horas.
 - Que tuvieron un seguimiento por al menos 6 meses en la consulta externa.
 - Con o sin uso de eritropoyetina y/o suplementos de hierro previo a que iniciarán tratamiento con dapagliflozina, pero con dosis estable de los mismos durante al menos 8 semanas previas a su inicio con dapagliflozina.

Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes con información requerida incompleta.
- Pacientes con eTFG < 25 o > 60 ml/min/1.73m²
- Pacientes que durante su seguimiento iniciaron tratamiento con eritropoyetina y/o suplementos de hierro o hubo una modificación en su dosis.

Criterios de eliminación

- No aplica por ser un estudio retrospectivo

Descripción del estudio

1. Este estudio fue sometido a revisión por los Comités de Bioética en Investigación e Investigación del HGZ No. 3 de Aguascalientes.

2. Tras su aprobación de protocolo por los Comités de Ética en Investigación se identificaron los expedientes de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos con diagnóstico de Enfermedad renal crónica que fueron atendidos en la consulta externa del HGZ No. 3 de Aguascalientes e iniciaron tratamiento con dapagliflozina en el periodo de estudio y tuvieron un seguimiento de al menos 6 meses.

3. Posteriormente, se obtuvo la siguiente información de interés de los pacientes: edad, sexo, tasa de filtrado glomerular estimada por CKD EPI 2021, presencia o

no de DM, hemoglobina y hematocrito pre y post-tratamiento con dapagliflozina a 6 meses, uso de agentes estimulantes de eritropoyetina y de suplementos de hierro, así como ferritina, transferrina, hierro sérico y saturación de transferrina iniciales y posterior a 6 meses de tratamiento con dapagliflozina en quienes estén disponibles dichos datos.

4. Finalmente, los datos fueron capturados en SPSS para realizar el análisis estadístico, obtener resultados del estudio, realizar una tesis de especialidad y entregar el reporte final de investigación.

Definición y operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se definen y operacionalizan las variables de estudio.

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Unidades de medición | Tipo de Variable |
|---|---|---|-----------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento | Edad del paciente, registrada en el expediente se registrará al inicio del estudio. | Años | Cuantitativa discreta |
| Sexo | Diferencia física y de características sexuales que distinguen al hombre de la mujer y permiten denominar al individuo como masculino o femenino. | Clasificación del paciente en masculino o femenino | Masculino Femenino | Cualitativa nominal |
| Tasa de Filtrado Glomerular Estimada | Volumen en ml de plasma del que una sustancia es filtrada por el riñón por minuto por 1.72 m ² | Cálculo del volumen en ml de plasma del que una sustancia es filtrada por el riñón por minuto por 1.72 m ² con la fórmula CKD EPI 2021 | ml/min/ 1.73 m ² | Cuantitativa continua |

| | | | | |
|--|--|--|----------|-----------------------|
| Diabetes Mellitus | Enfermedad crónica secundaria a deficiencia absoluta o relativa de insulina que tiene como resultado niveles de glucemia elevados. | Registro en el expediente clínico de presencia o no de Diabetes Mellitus. | Si No | Cualitativa nominal |
| Hemoglobina pretratamiento con dapagliflozina | Proteína presente en los eritrocitos que se encarga del transporte de oxígeno | Registro en el expediente clínico el valor inicial de g/dl antes de iniciar el tratamiento con hemoglobina. | g/dL | Cuantitativa continua |
| Hemoglobina post-tratamiento con dapagliflozina | Proteína presente en los eritrocitos que se encarga del transporte de oxígeno | Registro en el expediente clínico el valor de g/dl después de 6 meses de tratamiento con dapagliflozina. | g/dL | Cuantitativa continua |
| Hematocrito pretratamiento con dapagliflozina | Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada | Volumen que ocupan los glóbulos rojos expresado en porcentaje antes de iniciar tratamiento con dapagliflozina | % | Cuantitativa continua |
| Hematocrito post-tratamiento con dapagliflozina | Porcentaje que ocupa la fracción sólida de una muestra de sangre anticoagulada | Volumen que ocupan los glóbulos rojos expresado en porcentaje después de 6 meses de tratamiento con dapagliflozina | % | Cuantitativa continua |
| Uso de agentes estimulantes de eritropoyesis | Uso de sustancias que estimulan la médula ósea para producir más glóbulos rojos | Registro en el expediente de uso de eritropoyetina previo a iniciar tratamiento con dapagliflozina | Si No | Cualitativa nominal |
| Uso de suplemento de hierro | Uso de formulaciones de hierro para tratar la ferropenia. | Registro en el expediente de uso de hierro por vía oral o parenteral previo a iniciar tratamiento con dapagliflozina | Si No | Cualitativa nominal |

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS v.26 para el procesamiento de los datos.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial.

Para las variables cualitativas, el análisis descriptivo se realizó con frecuencias y porcentajes.

Para las variables cuantitativas, se realizó la prueba de Kolmogorov. Smirnov para determinar la distribución de los datos; en caso de una distribución paramétrica el análisis descriptivo consistió en media y desviación estándar. En caso de que las variables cuantitativas tuvieran una distribución no paramétrica, se utilizaron como estadísticos descriptivos la mediana y el rango intercuartil.

Como pruebas inferenciales para determinar si existen diferencias en variables cuantitativas como hemoglobina y hematocrito entre el valor basal y post-tratamiento se empleó la prueba t de Student para muestras relacionadas. Un valor de $p < 0.05$ se considerará significativo, así como se utilizó la prueba de Wilcoxon en los datos que no tuvieron una distribución paramétrica.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos materiales

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos humanos

- Investigador principal: Dra Judith Nee'man Marquez Reyes
- Investigador asociado: Dr. Valeria Díaz Macías.

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución.

Factibilidad

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tiene el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tuvo la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

Consideraciones éticas

El presente proyecto de investigación fue sometido a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomó en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como **sin riesgo** puesto que se obtuvo la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

Este proyecto también se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Que establece los Principios Éticos para las investigaciones Médicas en Seres Humano, adaptada por la 8° Asamblea Médica Mundial, Helsinki Finlandia en junio de 1964. Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013, y a la Declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicitó dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

RESULTADOS

De los 253 pacientes evaluados, 140 fueron hombres (55.3%), y 113 mujeres (44.7%). La edad media fue de 59.38 ± 12.21 años.

243 pacientes tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus (96%).

De forma basal el 15.8% se catalogó como grupo G4 de la clasificación de KDIGO, el 35.2% como estadio G3b, el 29.6% como estadio G3a y el 19.4% como estadio G4.

La hemoglobina media inicial fue de 13.52 ± 1.75 g/dL, y el hematocrito medio inicial fue de $40.25 \% \pm 5.3\%$.

Del total de pacientes estudiados, 70 presentaron anemia de forma inicial definida según los criterios de la OMS (27.7%).

| | Sin Anemia | Anemia |
|--|-------------------|-----------------|
| Edad -años | 57.71 + 13.3 | 60 + 11.74 |
| Sexo masculino- no.(%) | 92 (50.27%) | 48 (68.57%) |
| Sexo femenino- no.(%) | 91 (49.72%) | 22 (31.42%) |
| Hemoglobina - g/dL | 14.32 + 1.3 | 11.43 + 1.01 |
| Hematocrito- % | 42.5 + 3.99 | 34.38 + 3.48 |
| Diabetes Mellitus- no. (%) | 177 (96.72%) | 66 (94.28%) |
| Uso de Eritropoyetina - no. (%) | 0 (0%) | 2 (2.85%) |
| Uso de Suplementos de Hierro- no. (%) | 0 (0%) | 10 (14.28%) |

| | | |
|---|------------|---------------|
| Mediana eTFG - ml/min/1.73m2 (RIC) | 44 (36,55) | 43.5 (30, 55) |
|---|------------|---------------|

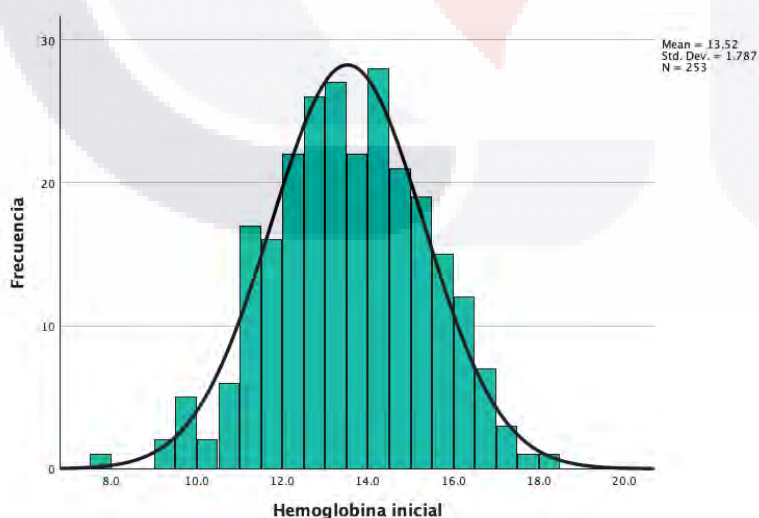
Tabla 2. Características basales de los pacientes según su estatus de anemia.

Ningún paciente sin anemia basal se encontró con uso de agentes estimulantes de eritropoyetina (EPO), ni con uso de suplementos de hierro.

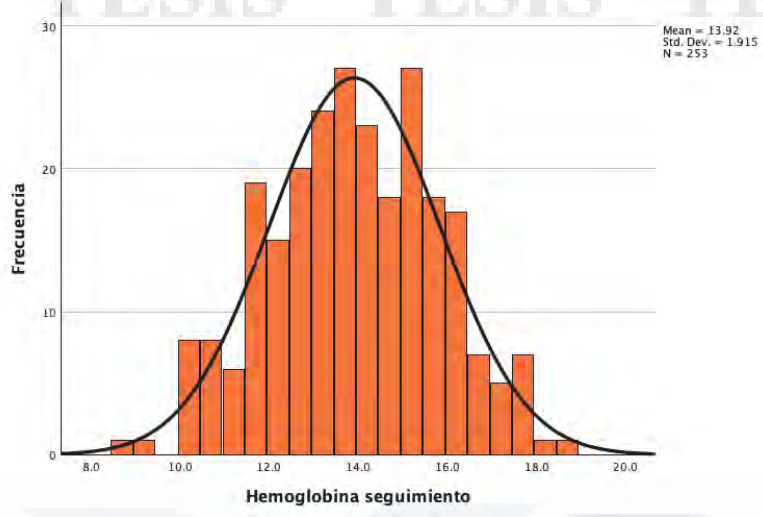
En el grupo de pacientes con anemia, la hemoglobina media en el seguimiento a 6 meses fue de 12.16 ± 1.54 g/dL. el hematocrito fue de $36.66\% \pm 4.77\%$ y la mediana de la eTFG fue de 49 ml/min/1.73m2 (32, 61).

En el grupo de pacientes sin anemia, la hemoglobina media en el seguimiento a 6 meses fue de 14.06 ± 1.58 g/dL el hematocrito fue de $43.75\% \pm 4.81\%$ y la eTFG fue de 49 ml/min/1.73m2 (39, 68.25).

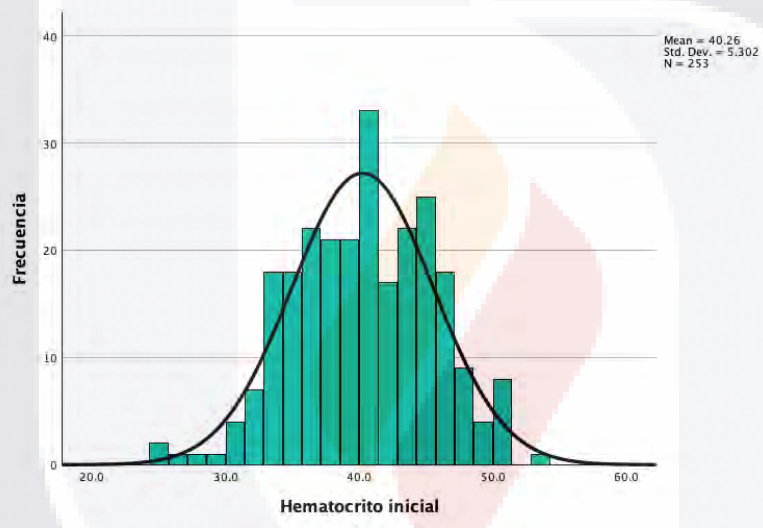
Del total de pacientes con anemia, 28.57% presentaron corrección de la misma en el seguimiento a 6 meses. De los pacientes sin anemia basal, el 3.82% desarrollo anemia en el seguimiento.



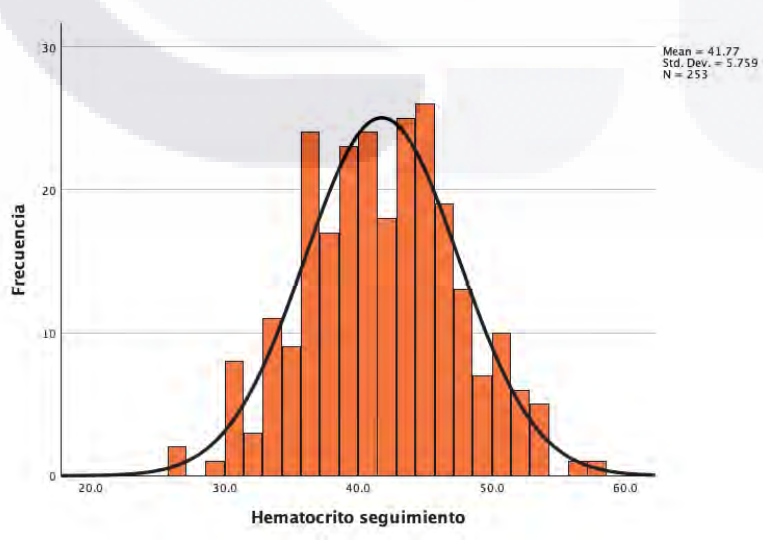
Gráfica 1. Distribución de la hemoglobina inicial.



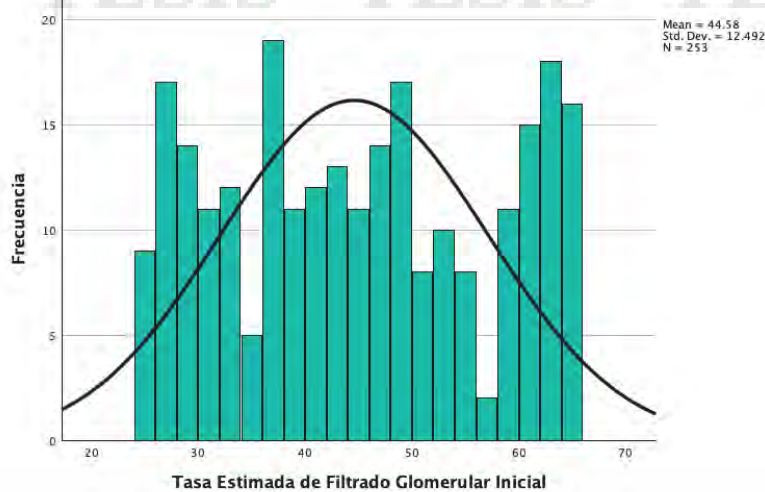
Gráfica 2. Distribución de la hemoglobina en el seguimiento a 6 meses.



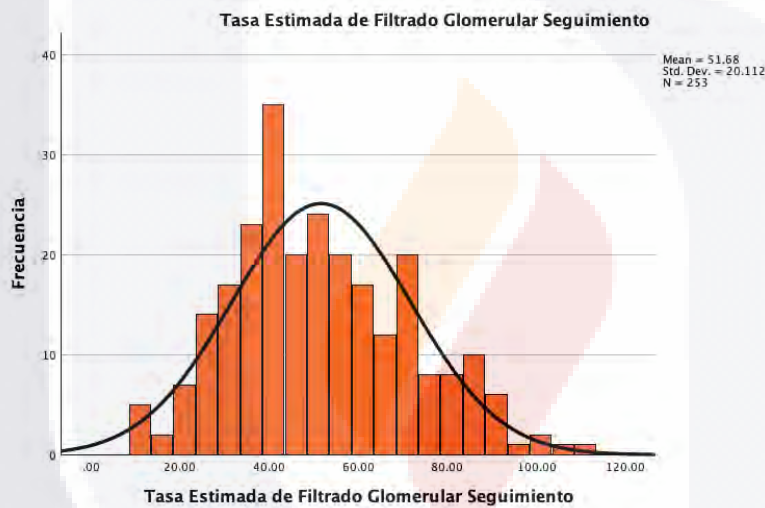
Gráfica 3. Distribución del hematocrito inicial.



Gráfica 4. Distribución del hematocrito en el seguimiento a 6 meses.



Gráfica 5. Distribución de la Tasa Estimada de Filtrado Glomerular inicial

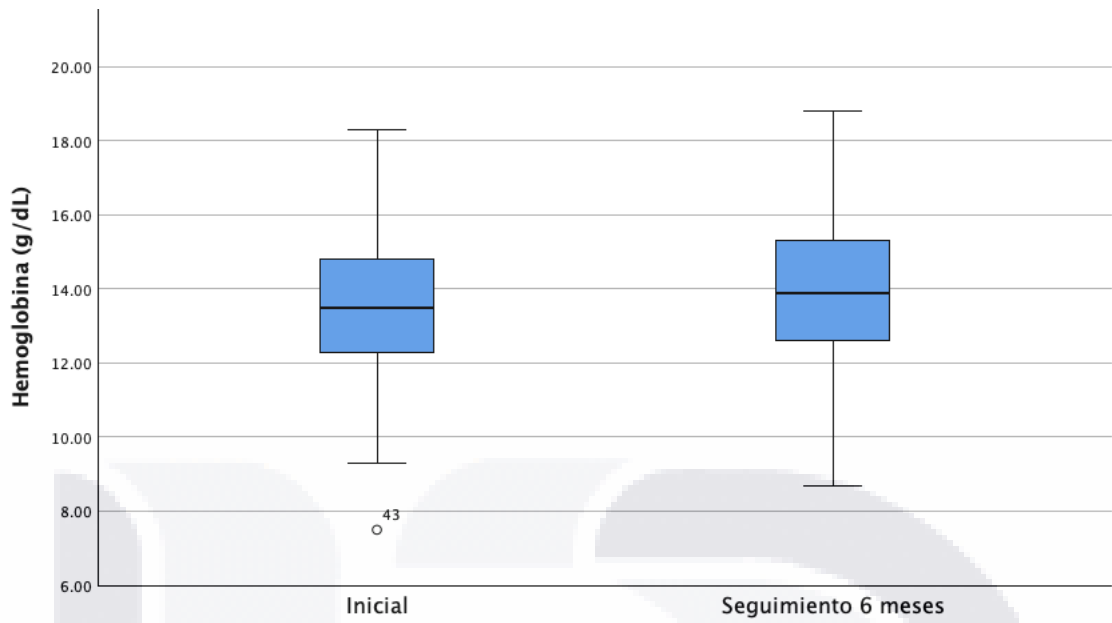


Gráfica 6. Distribución de la Tasa Estimada de Filtrado Glomerular en el seguimiento a 6 meses.

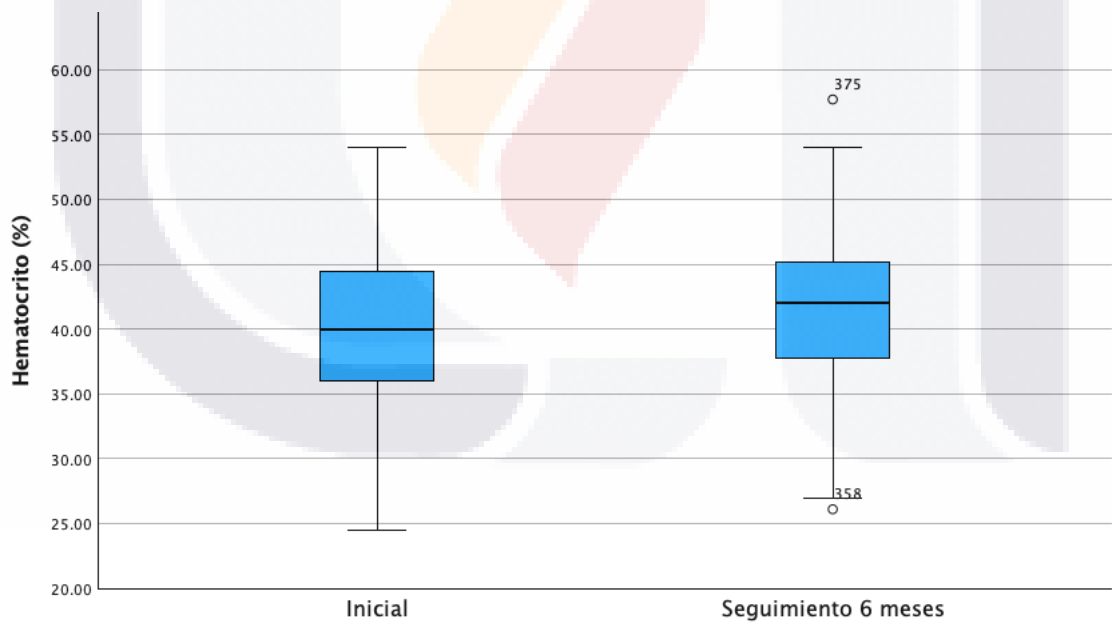
Tras realizar la prueba T de Student para muestras relacionadas entre la hemoglobina inicial y la hemoglobina de seguimiento a 6 meses se obtuvo una diferencia promedio de 0.3919 g/dL con una desviación estándar de 1.16 g/dL, obteniendo un valor de T de 5.35, con una $p < 0.001$.

Para el hematocrito la diferencia media fue de $1.50\% \pm 3.72\%$ con una T para muestras relacionadas de 6.447 y una $p < 0.001$.

Para la diferencia en la eTFG tras realizar la prueba de Wilcoxon para muestra no paramétrica se obtuvo un valor de Z de -5.428 con un valor de $p < 0.001$.



Gráfica 7. Hemoglobina inicial y a 6 meses de tratamiento con dapagliflozina.



Gráfica 8. Hematocrito inicial y a 6 meses de tratamiento con dapagliflozina.

DISCUSION

Dentro de los resultados obtenidos al realizar este estudio, destaca primeramente que los pacientes que presentaron anemia de forma inicial fueron con mayor frecuencia del sexo masculino, así como que presentaron mayor edad con respecto a aquellos del grupo sin anemia, esto probablemente en relación a la presencia de más comorbilidades que condicionan alteraciones en la hemoglobina y el hematocrito.

La cantidad de pacientes incluidos en el estudio que no presentaban Diabetes Mellitus fue muy pequeña debido a que su uso fuera de hipoglucemiante oral como cardioprotector o renoprotector es relativamente nuevo y aún no está del todo establecido en la práctica médica.

Contrario a lo observado en el estudio DAPA-CKD realizado por Akihiko Koshino y cols. (34), los pacientes que no presentaron anemia de forma inicial tenían con mayor frecuencia Diabetes Mellitus que aquellos del grupo con anemia, esto nuevamente explicado probablemente por la presencia de algunas otras comorbilidades que influyen de forma importante en la disminución de la hemoglobina y el hematocrito (ej, neoplasias, heorragias activas, enfermedades autoinmunes) que no fueron excluidas ni estudiadas en nuestro estudio.

Con respecto a la tasa estimada de filtrado glomerular hubo una pequeña diferencia en el grupo de pacientes con anemia, en la cual fue ligeramente menor que en su contraparte de pacientes sin anemia inicial, esto concuerda con la disminución esperada en la hemoglobina y el hematocrito cuánto más disminuye la función renal.

La hemoglobina media inicial fue muy similar a lo reportado en el análisis post hoc del estudio CREDENCE en el cual la hemoglobina basal media fue de 13.2 ± 1.7 g/dL (33) en comparación con 13.52 ± 1.75 g/dL obtenido en nuestra muestra, así como el hematocrito también $40.6\% \pm 5.3\%$ y $40.25\% \pm 5.3\%$ respectivamente.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Una de las principales diferencias en cuanto a las características de la población estudiada con otros estudios similares realizados fue el porcentaje de pacientes que presentaron anemia de forma inicial que fue menor en el nuestro con 27.7%, en comparación con 36% en el realizado por Megumi Oshima y cols. (33) y 40% en el estudio DAPA CKD, sin embargo en este último no se utilizaron los criterios de la OMS para la definición de anemia, y también esto puede estar explicado por una inclusión de una cantidad mayor de pacientes con una tasa estimada de filtración glomerular media menor en dichos estudios que en el nuestro (34).

La diferencia entre la hemoglobina media inicial y la del seguimiento, así como la diferencia en el hematocrito fue mayor en el grupo de pacientes con anemia comparado con los valores en los pacientes sin anemia basal, esto hace suponer que el mecanismo mediante el cual la dapaflozina incrementa los niveles de hemoglobina y hematocrito se produce principalmente en aquellos pacientes con niveles más bajos de glóbulos rojos, como si se tratase de una aceleración en la respuesta compensatoria a la anemia, haciendo que los incrementos en la hemoglobina y el hematocrito sean más pronunciados en estos pacientes. Sin embargo hay discrepancias en relación al análisis post HOC del estudio CREDENCE en el que la diferencia fue ligeramente mayor en los pacientes sin anemia inicial con respecto al grupo de pacientes con anemia (0.73 g/dL vs 0.68 g/dL respectivamente) (33).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de hemoglobina y hematocrito basales con respecto a los valores en el seguimiento a 6 meses, estos resultados apoyan a los estudios que se han realizado que sugieren que los iSGLT2 inducen un aumento en la concentración de hemoglobina y hematocrito, y además es consistente con respecto a la temporalidad, apoyando la teoría que descarta estos efectos por hemoconcentración; sin embargo según los datos arrojados en nuestro estudio esta diferencia es menor a lo que se ha observado previamente en otros estudios similares realizados, ya que en el estudio CREDENCE la diferencia fue de 0.71 g/dL (33), en el estudio realizado de Takashi Murayama y cols. fue de 1.1 g/dL (32) pero cabe recordar que ambos fueron realizados con canagliflozina, y en el

estudio DAPA CKD que si fue realizado con dapaglifilzoina la diferencia media fue más parecida a lo obtenido en nuestro análisis (0.32 g/dL), y se mantuvo relativamente sin cambios desde el 4to mes de seguimiento (34).

Estas diferencias pueden estar influenciadas por la presencia de distintos factores, principalmente con la progresión de la enfermedad renal o como ya se ha mencionado previamente, con la presencia de otras comorbilidades, las cuales no fueron un criterio de exclusión debido a lo observado en el estudio de Miho Murashima en el que hubo un incremento significativo también en pacientes con cáncer y con antecedente de hospitalización reciente (28).

Aunque se logró obtener información acerca de la cinética de hierro de algunos pacientes de forma basal, no se obtuvo ningún caso que contará con mediciones de seguimiento a 6 meses en hierro sérico, ferritina o transferrina y no se hubiera realizado ninguna intervención terapéutica ya sea con el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis o con suplementos de hierro. Esta información nos habría permitido obtener más datos acerca de los efectos de los iSGLT2 sobre el metabolismo del hierro.

Si bien el tamaño de la muestra estudiada fue suficiente, considero que es necesario el estudio en una población no diabética de mayor tamaño, así como en otro tipo de diseño de estudio, ya que el nuestro tiene bastantes limitaciones al ser de carácter retrospectivo.

Múltiples factores sin duda pueden intervenir en los niveles de hemoglobina y hematocrito como la dieta, el estado de hidratación, e indudablemente la presencia de otras comorbilidades, por lo que deberán ser controladas en estudios siguientes.

CONCLUSIONES

Se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de hemoglobina y hematocrito basales y tras 6 meses de tratamiento con dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, de una manera más pronunciada en pacientes con anemia preexistente.

Los mecanismos mediante los cual se producen estos cambios aún no son completamente conocido y es necesario realizar estudios adicionales para determinar sus posibles implicaciones clínicas, por lo que destaco la importancia del monitoreo regular en los niveles de hemoglobina y hematocrito en los pacientes que inicien o se encuentren bajo tratamiento con dapagliflozina o con algún otro iSGLT2, sobre todo en aquellos que presenten alguna condición hemtológica.

Si bien hubo un aumento en la concentraciones de hemoglobina y hematocrito, este valor fue relativamente pequeño en comparación a lo que se esperaba obtener basado en estudios realizados previamente, por lo que con los resultados obtenidos no es posible concluir que el inicio en el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis y/o de supelementos de hierro pueda retrasarse en aquellos pacientes que tienen anemia asociada a la Enfermedad Renal Crónica e inicien tratamiento con un iSGLT2.

GLOSARIO

- **Enfermedad Renal Crónica:** alteración funcional y estructural renal persistente durante más de 3 meses.
- **Anemia:** afección en la que el número de glóbulos rojos es inferior a lo normal, definida por la OMS con una hemoglobina <12 g/dL en mujeres no embarazadas y <13 g/dL en hombres.
- **Inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2:** grupo de medicamentos que reducen los niveles de glucosa en sangre al impedir su reabsorción a nivel renal.
- **Dapagliflozina:** medicamento perteneciente a la familia de los iSGLT2 que se emplea para el tratamiento de la diabetes mellitus.
- **Diabetes Mellitus:** enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de glucemia.
- **Eritropoyetina:** hormona producida principalmente a nivel renal que estimula la formación de eritrocitos.
- **Hemoglobina:** proteína presente en los eritrocitos encargada del transporte de oxígeno.
- **Hematocrito:** medición del porcentaje en una muestra de sangre que esta conformada por eritrocitos.
- **Tasa estimada de filtrado glomerular:** medición aproximada en base a distintos parámetros clínicos (como la edad y el sexo), y bioquímicos principalmente de la creatinina sérica de la cantidad de sangre a través de los glomérulos renales por minuto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T. H., Nitsch, D., Neuen, B. L., & Perkovic, V. (2021). Chronic kidney disease. *Lancet (London, England)*, 398(10302), 786–802.
2. Charles, C., & Ferris, A. H. (2020). Chronic Kidney Disease. *Primary care*, 47(4), 585–595.
3. Eknoyan, G., Lameire, N., Eckardt, K., Kasiske, B., Wheeler, D., Levin, A., & Coresh, J. J. K. I. (2013). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney int*, 3(1), 5-14.
4. Jager, K. J., Kovesdy, C., Langham, R., Rosenberg, M., Jha, V., & Zoccali, C. (2019). A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney international*, 96(5), 1048–1050.
5. Bello, A. K., Okpechi, I. G., Levin, A., Ye, F., Damster, S., Arruebo, S., Donner, J. A., Caskey, F. J., Cho, Y., Davids, M. R., Davison, S. N., Htay, H., Jha, V., Lalji, R., Malik, C., Nangaku, M., See, E., Sozio, S. M., Tonelli, M., Wainstein, M., ISN-GKHA Group (2024). An update on the global disparities in kidney disease burden and care across world countries and regions. *The Lancet. Global health*, 12(3), e382–e395.
6. Cockwell, P., & Fisher, L. A. (2020). The global burden of chronic kidney disease. *Lancet (London, England)*, 395(10225), 662–664.
7. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1789–1858.
8. Argai, E. R., Morales-Juárez, L., Razo, C., Ong, L., Rafferty, Q., Rincón-Pedrero, R., & Gamba, G. (2023). La carga de enfermedad renal crónica en México. Análisis de datos basado en el estudio Global Burden of Disease 2021. *Gaceta médica de México*, 159(6), 501-508.

9. Registro Estatal Único de Enfermedad Renal Crónica del Estado de Aguascalientes. Recuperado el día 20 de marzo del 2024 de <https://www.issea.gob.mx/ercpub/es/reprevalenciaercpbipub.aspx>
10. Babitt, J. L., Eisenga, M. F., Haase, V. H., Kshirsagar, A. V., Levin, A., Locatelli, F., Małyszko, J., Swinkels, D. W., Tarng, D. C., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., Drüeke, T. B., & Conference Participants (2021). Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney international*, 99(6), 1280–1295.
11. Portolés, J., Martín, L., Broseta, J. J., & Cases, A. (2021). Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Frontiers in medicine*, 8, 642296.
12. Portolés, J., Gorriz, J. L., Rubio, E., de Alvaro, F., García, F., Alvarez-Chivas, V., Aranda, P., Martinez-Castelao, A., & NADIR-3 Study Group (2013). The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC nephrology*, 14, 2.
13. Arantes, L. H., Jr, Crawford, J., Gascon, P., Latymer, M., Launay-Vacher, V., Rolland, C., Scotte, F., & Wish, J. (2018). A quick scoping review of efficacy, safety, economic, and health-related quality-of-life outcomes of short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia and chronic kidney disease anemia. *Critical reviews in oncology/hematology*, 129, 79–90.
14. Stauffer, M. E., & Fan, T. (2014). Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PloS one*, 9(1), e84943.
15. Inker, L. A., Grams, M. E., Levey, A. S., Coresh, J., Cirillo, M., Collins, J. F., Gansevoort, R. T., Gutierrez, O. M., Hamano, T., Heine, G. H., Ishikawa, S., Jee, S. H., Kronenberg, F., Landray, M. J., Miura, K., Nadkarni, G. N., Peralta, C. A., Rothenbacher, D., Schaeffner, E., Sedaghat, S., CKD Prognosis Consortium (2019). Relationship of Estimated GFR and Albuminuria to Concurrent Laboratory Abnormalities: An Individual Participant Data Meta-analysis in a Global Consortium. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 73(2), 206–217.

16. Cases, A., Sánchez, E. G. A., Cadeddu, G., & Lorenzo, M. M. (2023). Epidemiology and treatment of renal anaemia in Spain: RIKAS retrospective study. *Nefrologia*, *43*(5), 562–574.
17. Kragesteen, B. K., Giladi, A., David, E., Halevi, S., Geirsdóttir, L., Lempke, O. M., Li, B., Bapst, A. M., Xie, K., Katzenelenbogen, Y., Dahl, S. L., Sheban, F., Gurevich-Shapiro, A., Zada, M., Phan, T. S., Avellino, R., Wang, S. Y., Barboy, O., Shlomi-Loubaton, S., Winning, S., Amit, I. (2023). The transcriptional and regulatory identity of erythropoietin producing cells. *Nature medicine*, *29*(5), 1191–1200.
18. Amdur, R. L., Feldman, H. I., Gupta, J., Yang, W., Kanetsky, P., Shlipak, M., Rahman, M., Lash, J. P., Townsend, R. R., Ojo, A., Roy-Chaudhury, A., Go, A. S., Joffe, M., He, J., Balakrishnan, V. S., Kimmel, P. L., Kusek, J. W., Raj, D. S., & CRIC Study Investigators (2016). Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, *11*(9), 1546–1556.
19. Bazeley, J. W., & Wish, J. B. (2022). Recent and Emerging Therapies for Iron Deficiency in Anemia of CKD: A Review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, *79*(6), 868–876.
20. Gafter-Gvili, A., Schechter, A., & Rozen-Zvi, B. (2019). Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta haematologica*, *142*(1), 44–50.
21. Ku, E., Del Vecchio, L., Eckardt, K. U., Haase, V. H., Johansen, K. L., Nangaku, M., Tangri, N., Waikar, S. S., Więcek, A., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., Wheeler, D. C., & for Conference Participants (2023). Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney international*, *104*(4), 655–680.
22. Tentolouris, A., Vlachakis, P., Tzeravini, E., Eleftheriadou, I., & Tentolouris, N. (2019). SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. *International journal of environmental research and public health*, *16*(16), 2965.
23. McGuire, D. K., Shih, W. J., Cosentino, F., Charbonnel, B., Cherney, D. Z. I., Dagogo-Jack, S., Pratley, R., Greenberg, M., Wang, S., Huyck, S., Gantz, I., Terra, S. G., Masiukiewicz, U., & Cannon, C. P. (2021).

Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA cardiology*, 6(2), 148–158.

24. Kolkailah, A. A., Wiviott, S. D., Raz, I., Murphy, S. A., Mosenzon, O., Bhatt, D. L., Leiter, L. A., Wilding, J. P. H., Gause-Nilsson, I., Sabatine, M. S., & McGuire, D. K. (2022). Effect of Dapagliflozin on Hematocrit in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: Observations From DECLARE-TIMI 58. *Diabetes care*, 45(2), e27–e29.
25. Aberle, J., Menzen, M., Schmid, S. M., Terkamp, C., Jaeckel, E., Rohwedder, K., Scheerer, M. F., Xu, J., Tang, W., & Birkenfeld, A. L. (2020). Dapagliflozin effects on haematocrit, red blood cell count and reticulocytes in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Scientific reports*, 10(1), 22396.
26. Stefánsson, B. V., Heerspink, H. J. L., Wheeler, D. C., Sjöström, C. D., Greasley, P. J., Sartipy, P., Cain, V., & Correa-Rotter, R. (2020). Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*, 34(12), 107729.
27. Kanbay, M., Tapoi, L., Ureche, C., Tanriover, C., Cevik, E., Demiray, A., Afsar, B., Cherney, D. Z. I., & Covic, A. (2022). Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *International urology and nephrology*, 54(4), 827–841.
28. Murashima, M., Tanaka, T., Kasugai, T., Tomonari, T., Ide, A., Ono, M., Mizuno, M., Suzuki, T., & Hamano, T. (2022). Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and anemia among diabetes patients in real clinical practice. *Journal of diabetes investigation*, 13(4), 638–646.
29. Docherty, K. F., Curtain, J. P., Anand, I. S., Bengtsson, O., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Langkilde, A. M., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Schou, M., Sjöstrand, M., Solomon, S. D., Jhund, P. S., McMurray, J. J. V., & DAPA-HF Investigators and Committees (2021). Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *European journal of heart failure*, 23(4), 617–628.
30. Ferreira, J. P., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Iwata, T., Salsali, A., Zeller, C., Pocock, S. J., Zannad, F., & Packer, M. (2022). Impact of

anaemia and the effect of empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: findings from EMPEROR-Reduced. *European journal of heart failure*, 24(4), 708–715.

31. Fuchs Andersen, C., Omar, M., Glenthøj, A., El Fassi, D., Møller, H. J., Lindholm Kurtzhals, J. A., Styrihave, B., Kistorp, C., Tuxen, C., Poulsen, M. K., Faber, J., Køber, L., Gustafsson, F., Møller, J. E., Schou, M., & Jensen, J. (2023). Effects of empagliflozin on erythropoiesis in heart failure: data from the Empire HF trial. *European journal of heart failure*, 25(2), 226–234.
32. Maruyama, T., Takashima, H., Oguma, H., Nakamura, Y., Ohno, M., Utsunomiya, K., Furukawa, T., Tei, R., & Abe, M. (2019). Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes technology & therapeutics*, 21(12), 713–720.
33. Oshima, M., Neuen, B. L., Jardine, M. J., Bakris, G., Edwards, R., Levin, A., Mahaffey, K. W., Neal, B., Pollock, C., Rosenthal, N., Wada, T., Wheeler, D. C., Perkovic, V., & Heerspink, H. J. L. (2020). Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(11), 903–914.
34. Koshino, A., Schechter, M., Chertow, G. M., Vart, P., Jongs, N., Toto, R. D., Rossing, P., Correa-Rotter, R., McMurray, J. J. V., Górriz, J. L., Isidto, R., Kashihara, N., Langkilde, A. M., Wheeler, D. C., & Heerspink, H. J. L. (2023). Dapagliflozin and Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM evidence*, 2(6), EVIDoa2300049.
35. Sha, S., Polidori, D., Heise, T., Natarajan, J., Farrell, K., Wang, S. S., Sica, D., Rothenberg, P., & Plum-Mörschel, L. (2014). Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*, 16(11), 1087–1095.
36. Sano, M., & Goto, S. (2019). Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*, 139(17), 1985–1987.

37. Cases, A., Cigarrán, S., Górriz, J. L., & Nuñez, J. (2024). Efecto de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 sobre la anemia: posibles implicaciones clínicas. *Nefrología*, *44*(2), 165-172.
38. Lambers Heerspink, H. J., de Zeeuw, D., Wie, L., Leslie, B., & List, J. (2013). Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*, *15*(9), 853–862.
39. Osonoi, T., Shirabe, S., Saito, M., Hosoya, M., Watahiki, N., Douguchi, S., Ofuchi, K., & Katoh, M. (2023). Dapagliflozin Improves Erythropoiesis and Iron Metabolism in Type 2 Diabetic Patients with Renal Anemia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, *16*, 1799–1808.
40. Sano, M., Takei, M., Shiraishi, Y., & Suzuki, Y. (2016). Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *Journal of clinical medicine research*, *8*(12), 844–847.
41. Eickhoff, M. K., Dekkers, C. C. J., Kramers, B. J., Laverman, G. D., Frimodt-Møller, M., Jørgensen, N. R., Faber, J., Danser, A. H. J., Gansevoort, R. T., Rossing, P., Persson, F., & Heerspink, H. J. L. (2019). Effects of Dapagliflozin on Volume Status When Added to Renin-Angiotensin System Inhibitors. *Journal of clinical medicine*, *8*(6), 779.
42. Mayer, B., Németh, K., Krepuska, M., Myneni, V. D., Maric, D., Tisdale, J. F., Hsieh, M. M., Uchida, N., Lee, H. J., Nemeth, M. J., Holmbeck, K., Noguchi, C. T., Rogers, H., Dey, S., Hansen, A., Hong, J., Chow, I., Key, S., Szalayova, I., Pagani, J., ... Mezey, É. (2017). Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Science translational medicine*, *9*(418), eaao1632.
43. Koshino, A., Schechter, M., Sen, T., Vart, P., Neuen, B. L., Neal, B., Arnott, C., Perkovic, V., Ridker, P. M., Tuttle, K. R., Hansen, M. K., & Heerspink, H. J. L. (2022). Interleukin-6 and Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: New Insights From CANVAS. *Diabetes care*, *45*(11), 2644–2652.
44. Ghanim, H., Abuaysheh, S., Hejna, J., Green, K., Batra, M., Makdissi, A., Chaudhuri, A., & Dandona, P. (2020). Dapagliflozin Suppresses Hepcidin

- And Increases Erythropoiesis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(4), dgaa057.
45. Thiele, K., Rau, M., Hartmann, N. K., Möllmann, J., Jankowski, J., Böhm, M., Keszei, A. P., Marx, N., & Lehrke, M. (2021). Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes, obesity & metabolism*, 23(12), 2814–2818.
46. Lorenzo, M., Jacobs-Cachá, C., Palau, P., Amiguet, M., Seller, J., Núñez, E., Espriella, R., Górriz, J. L., Miñana, G., Sanchis, J., Bayés-Genis, A., Soler, M. J., Packer, M., Núñez, J., & DAPA-VO2 Investigators (2023). Short-Term Changes in Peak VO₂ After Initiation of Dapagliflozin in Heart Failure Across Iron Status. *JACC. Heart failure*, 11(11), 1611–1622.
47. Marques, P., Matias, P., Packer, M., Vieira, J. T., Vasques-Nóvoa, F., Sharma, A., Mavrakanas, T. A., Friões, F., & Ferreira, J. P. (2023). Erythropoietic response after intravenous iron in patients with heart failure and reduced ejection fraction with and without background treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *European journal of heart failure*, 25(12), 2191–2198.
48. Packer M. (2022). Critical Reanalysis of the Mechanisms Underlying the Cardiorenal Benefits of SGLT2 Inhibitors and Reaffirmation of the Nutrient Deprivation Signaling/Autophagy Hypothesis. *Circulation*, 146(18), 1383–1405.
49. Schechter, Meir & Jongs, Niels & Chertow, Glenn & McMurray, John & Correa-Rotter, Ricardo & Rossing, Peter & Langkilde, Anna & Toto, Robert & Wheeler, David & Heerspink, Hiddo. (2023). Mediators of the Kidney Protective Effects of Dapagliflozin in Patients with CKD with or Without Type 2 Diabetes: TH-PO1058. *Journal of the American Society of Nephrology*. 34. 388-388.
50. Segar, M. W., Kolkailah, A. A., Frederich, R., Pong, A., Cannon, C. P., Cosentino, F., Dagogo-Jack, S., McGuire, D. K., Pratley, R. E., Liu, C. C., Maldonado, M., Liu, J., Cater, N. B., Pandey, A., & Cherney, D. Z. I. (2022). Mediators of ertugliflozin effects on heart failure and kidney outcomes among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*, 24(9), 1829–1839.

51. Palmer, S. C., Navaneethan, S. D., Craig, J. C., Johnson, D. W., Tonelli, M., Garg, A. X., Pellegrini, F., Ravani, P., Jardine, M., Perkovic, V., Graziano, G., McGee, R., Nicolucci, A., Tognoni, G., & Strippoli, G. F. (2010). Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*, 153(1), 23–33.



B. CARTA DE NO INCONVENIENTE



GOBIERNO DE MÉXICO



COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD HCZ3

CARTA DE NO INCONVENIENTE

AGUASCALIENTES, AGS. 10 DE JUNIO DE 2024

OFICIO NO :010103/250903/181/2024

**DR. CARLOS ARMANDO SÁNCHEZ NAVARRO
PRESIDENTE DE CLIS 101
DELEGACIÓN AGUASCALIENTES**

POR ESTE CONDUCTO MANIFIESTO QUE NO TENGO INCONVENIENTE PARA QUE LA DRA. JUDITH NEE'MAN MARQUEZ REYES INVESTIGADOR PRINCIPAL ADSCRITO AL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO 3, REALICE EL PROYECTO CON EL NOMBRE: CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3 DE AGUASCALIENTES, EL CUAL ES UN PROTOCOLO DE TESIS DE LA MÉDICO RESIDENTE DRA. VALERIA DÍAZ MACIAS, CON SEDE EN EL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3. EN ESPERA DEL VALIOSO APOYO QUE USTED SIEMPRE BRINDA, LE REITERO LA SEGURIDAD DE MI ATENTA CONSIDERACIÓN.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ GUILLERMO CIRA GONZÁLEZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO. 3



Propósito

Hospital General de Zona No. 3



Se Promueven Diversas Opciones de Atención al Paciente, Mejorando la Experiencia del Paciente y la Satisfacción del Personal

C. CARTA DE EXCEPCION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada
Estatual Aguascalientes
Jefatura de los Servicios de Prestaciones Médicas
Coordinación de Planeación y Enlace Institucional
Hospital General de Zona 3
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en
Salud

CARTA DE EXCEPCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Jesús María, Aguascalientes, 10 de Junio de 2024

Dra. Sarahí Estrella Maldonado Paredes

Presidenta de CIS

Delegación Aguascalientes

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud; por medio de la presente carta, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Zona No. 3 del IMSS, apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado para el desarrollo del proyecto de investigación "CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.3 DE AGUASCALIENTES" el cual, es un proyecto de tipo observacional que pretende basarse en información obtenida de manera retrospectiva. De modo que, las variables necesarias para el desarrollo de este estudio serán obtenidas de los datos ya contenidos en los expedientes físicos y electrónicos de cada paciente seleccionado: edad, sexo, tasa de filtrado glomerular estimada, hemoglobina pre y post-tratamiento con dapagliflozina, hematocrito pre y post-tratamiento con dapagliflozina, uso de agentes estimulantes de eritropoyetina y de suplementos de hierro.

Además, al ser de carácter descriptivo, el equipo de investigación se mantendrá al margen de la atención de los pacientes incluidos. De modo que el empleo de cualquier medida diagnóstica y/o terapéutica será decisión del equipo médico tratante con base a las prácticas clínicas habituales del hospital por lo que es un estudio con riesgo menor al mínimo que pudiera exceptuar del uso y/o realización de consentimiento informado verbal o escrito.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponibles, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla por un periodo mínimo de 10 años, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA Y EL HEMATOCRITO INDUCIDOS POR EL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA DEL HOSPITAL GENERAL DE ZONA NO.3 DE AGUASCALIENTES" cuyo propósito es producto la realización de tesis.

No. José María Chávez 1202, CP 20270 Fracc. Lindavista, Aguascalientes. Tel (449)
9139050 Hospital General de Zona 1





GOBIERNO DE MÉXICO



Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada
Estatad Aguascalientes
Jefatura de los Servicios de Prestaciones Médicas
Coordinación de Planeación y Enlace Institucional
Hospital General de Zona 3
Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Nombre: Dra. Judith Ne'eman Márquez Reyes

Categoría contractual: Médico no Familiar (Endocrinología)

Investigador(a) Responsable



Av. José María Chávez 1202, CP 20270 Fracc. Lindavista, Aguascalientes. Tel (445) 9139050. Hospital General de Zona 3



D. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Cronograma de actividades | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|------------------------|---|---|-----------------------|---|---|---------------|---|---|-------------|---|---|---|---|---|
| | Marzo Abril 2024 | | | Mayo Junio 2024 | | | Julio 2024 | | | Agosto 2024 | | | | | |
| 1.- Búsqueda bibliográfica | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | |
| 2.- Diseño del protocolo | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | |
| 3.- Aprobación del protocolo | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| 4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | |
| 5.- Análisis de datos y elaboración de tesis | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ |