

DOI: 10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.672-688

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2008>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 672-688





Roxadustat y daprodustat para el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica

Roxadustat and daprodustat for the management of anemia in chronic kidney disease

Roxadustat e daprodustat para o tratamento da anemia na doença renal crônica

Yuleisy Nicole Montaña Quezada¹; Esteban Adrián Reibán Espinoza²

RECIBIDO: 28/04/2023 **ACEPTADO:** 15/05/2023 **PUBLICADO:** 10/06/2023

1. Estudiante de Medicina; Universidad Católica de Cuenca, Ecuador; yuleisy.montano@est.ucacue.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0001-6569-4582>
2. Especialista en Hematología; Docente Carrera de Medicina; Universidad Católica de Cuenca, Ecuador; esteban.espinoza@ucacue.edu.ec;  <https://orcid.org/0000-0001-9927-755X>

CORRESPONDENCIA

Yuleisy Nicole Montaña Quezada
yuleisy.montano@est.ucacue.edu.ec

Cuenca, Ecuador

RESUMEN

Introducción: Roxadustat y daprodustat, inhibidores de la proil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia, son una nueva clase de medicamentos orales empleados para el tratamiento de anemia en la enfermedad renal crónica. Estimulan la producción de eritropoyetina endógena, mediante la estabilización del factor inducible por hipoxia, un factor de transcripción encargado de la inducción de genes que son necesarios para la adaptación celular a la hipoxia, también regula el gen que codifica el transportador de metales divalentes 1 y el citocromo B duodenal, regulando el transporte de hierro desde la luz intestinal hacia los enterocitos. Además, poseen la capacidad de reducir la producción de hepcidina e incrementar la utilización del hierro, lo que resulta en una disminución de la necesidad de suplementos de hierro. **Objetivo:** describir las ventajas y desventajas de roxadustat y daprodustat para el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. **Metodología:** Revisión bibliográfica de tipo descriptiva. La búsqueda de la información se realizó en bases de datos científicas mediante criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** en los estudios de fase III analizados tanto roxadustat y daprodustat demostraron ser bien tolerados y presentar un efecto similar al de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el incremento de los niveles de hemoglobina. **Conclusión:** Roxadustat y daprodustat son eficaces para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica logran mantener niveles adecuados de hemoglobina y mejorar el metabolismo del hierro.

Palabras clave: Anemia, Daprodustat, Inhibidores de proil-hidroxilasa, Insuficiencia renal crónica, Factor inducible por hipoxia, Roxadustat.

ABSTRACT

Introduction: Roxadustat and daprodustat, inhibitors of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase, are a new class of oral drugs used for the treatment of anemia in chronic kidney disease. They stimulate the production of endogenous erythropoietin, through the stabilization of the hypoxia-inducible factor, a transcription factor responsible for the induction of genes that are necessary for cellular adaptation to hypoxia, it also regulates the gene that encodes the divalent metal transporter 1 and duodenal cytochrome B, regulating iron transport from the intestinal lumen to enterocytes. In addition, they have the ability to reduce hepcidin production and increase iron utilization, resulting in a decreased need for iron supplementation. **Objective:** to describe the advantages and disadvantages of roxadustat and daprodustat for the management of anemia in chronic kidney disease. **Methodology:** Descriptive bibliographic review. The information search was carried out in scientific databases using inclusion and exclusion criteria. **Results:** In the phase III studies analyzed, both roxadustat and daprodustat were shown to be well tolerated and to have an effect similar to that of erythropoiesis-stimulating agents in increasing hemoglobin levels. **Conclusion:** Roxadustat and daprodustat are effective for the treatment of anemia in chronic kidney disease, they manage to maintain adequate levels of hemoglobin and improve iron metabolism.

Keywords: Anemia, Daprodustat, Prolyl-hydroxylase inhibitors, Chronic renal failure, Hypoxia-inducible factor, Roxadustat.

RESUMO

Introdução: Roxadustat e daprodustat, inibidores da proil hidroxilase do fator induzível por hipóxia, são uma nova classe de medicamentos orais utilizados no tratamento da anemia na doença renal crônica. Estimulam a produção de eritropoietina endógena, através da estabilização do fator induzível à hipóxia, fator de transcrição responsável pela indução de genes necessários para a adaptação celular à hipóxia, regula também o gene que codifica o transportador de metal bivalente 1 e duodenal citocromo B, regulando o transporte de ferro do lúmen intestinal para os enterócitos. Além disso, eles têm a capacidade de reduzir a produção de hepcidina e aumentar a utilização de ferro, resultando em menor necessidade de suplementação de ferro. **Objetivo:** descrever as vantagens e desvantagens do roxadustat e daprodustat para o manejo da anemia na doença renal crônica. **Metodologia:** Revisão bibliográfica descritiva. A busca de informações foi realizada em bases de dados científicas utilizando critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Nos estudos de fase III analisados, roxadustat e daprodustat demonstraram ser bem tolerados e ter um efeito semelhante ao dos agentes estimuladores da eritropoiese no aumento dos níveis de hemoglobina. **Conclusão:** Roxadustat e daprodustat são eficazes para o tratamento da anemia na doença renal crônica, conseguem manter níveis adequados de hemoglobina e melhorar o metabolismo do ferro.

Palavras-chave: Anemia, Daprodustat, Inibidores da proil-hidroxilase, Insuficiência renal crônica, Fator induzível por hipóxia, Roxadustat.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC), se considera un problema de salud pública, presenta una prevalencia aproximada del 8 % – 16 % de la población a nivel mundial (1). La anemia es una de las complicaciones que se presenta con mayor frecuencia en estos pacientes, siendo 2 veces más prevalente en personas que padecen ERC en comparación con la población en general (2). Se considera que hasta un 15,4 % de la población con ERC presentan anemia. Relacionándose con un incremento en la morbilidad, mortalidad, exacerbación de la función renal y eventos cardiovasculares (3-5).

La anemia se define en base a los niveles de hemoglobina (Hb) < 13 g/dl para hombres y < 12 g/dl para mujeres no embarazadas, esta complicación es causada por varios factores como, la disminución en la producción de eritropoyetina (EPO), insuficiencia renal, presencia de toxinas urémicas, inflamación crónica, la disminución del promedio de vida de los eritrocitos y la alteración de la homeostasis del hierro (4,6,7).

Durante varias décadas los tratamientos empleados para la anemia en la ERC han sido los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) que incluye eritropoyetina humana recombinante (rhEPO) junto con suplementos de hierro, que han demostrado mejorar la calidad de vida, disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de transfusión de sangre (8). Sin embargo, varios estudios han demostrado que el uso de AEE con un valor superior de Hb de ≥ 13 g/dl, se ha relacionado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, tromboembólicos y mortalidad (5-7). Dosis más elevadas, por hiporrespuesta de los AEE o resistencia, para alcanzar el nivel óptimo de Hb podrían estar relacionados con estos efectos (8).

En la actualidad se han investigado una nueva clase de medicamentos llamados Inhibidores de la Prolil Hidroxilasa del Factor Inducible por Hipoxia (IPH-FIH), como roxa-

dustat y daprodustat, estos son medicamentos de molécula pequeña que activan los factores de transcripción del factor inducible por hipoxia (FIH), lo que genera un incremento en la producción de EPO endógena y la modulación del metabolismo del hierro, razón por la cual, podrían presentar un mejor perfil de seguridad cardiovascular en comparación con la rhEPO (9). La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo describir las ventajas y desventajas de roxadustat y daprodustat para el manejo de la anemia en pacientes con ERC.

Métodología.

Se trata de una revisión bibliográfica de tipo descriptiva, realizada mediante la recopilación de artículos científicos en diferentes bases de datos como PubMed, Epistemonikos, ScienceDirect, Web of Science. Se incluyó artículos indexados de revistas científicas, publicaciones con de acceso libre, artículos originales, ensayos clínicos, estudios publicados entre abril 2018 hasta abril del 2023 y artículos disponibles en idioma inglés y español. Se excluyó información de tesis, libros, monografías, cartas a lector, artículos con acceso restringido y duplicados. Se utilizo palabras claves encontradas en DeCS/ MeSH como “anemia”, “inhibidores de prolil-hidroxilasa”, “insuficiencia renal crónica”, junto con los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. La elección de los artículos, se realizó mediante la lectura minuciosa de los resúmenes, seleccionando aquellos que englobaban el tema principal de la revisión y la población a estudiar. Se obtuvo un total de 60 artículos, y mediante su lectura completa se seleccionaron 30 artículos que cumplían con el objetivo de la revisión.

Resultados.

La anemia en una complicación frecuente y grave de la ERC y representa un factor de riesgo independiente para la mala calidad de vida relacionada con la salud. Su prevalencia aumenta proporcionalmente con el estadio de la ERC, según datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y

Nutrición (NHANES) realizada por el Centro Nacional de Estadística de Salud (NCHS) de Estados Unidos del año 2007 al 2010 el 15,4 % de la población presentaban anemia por ERC, y su prevalencia fue del 17,4 %, 50,3 % y 53,4 % en los estadios III, IV y V de ERC, respectivamente (4).

Aunque por lo general los AEE como la darbepoetina o epoetina son efectivos para incrementar los niveles de Hb en el tratamiento de la anemia en la ERC dependiente de diálisis, estos presentan algunos problemas de seguridad y su efectividad disminuye en presencia de inflamación. Aproximadamente, el 12 % de pacientes con ERC dependientes de diálisis con anemia no responden de manera adecuada a los AEE, lo que implica aumentar la dosis para alcanzar un nivel óptimo de Hb. La anemia en la mayoría de los pacientes con ERC no es tratada o se retrasa, debido a varias razones como, el tiempo prolongado que conlleva, administración por vía parenteral o por la seguridad de los medicamentos, por lo que, es necesario el empleo de nuevos fármacos para el tratamiento de esta complicación (10).

Los IPH-FIH, son una nueva clase de medicamentos orales, empleados para el tratamiento de la anemia en la ERC. El FIH, es un factor de transcripción en las células, se expresa en los tejidos hipóxicos y luego activa la EPO para adaptarse al entorno de hipoxia. Los IPH-FIH puede disminuir la degradación de FIH, incrementando de esta manera el nivel de EPO y estimulando la producción de eritrocitos (11,12).

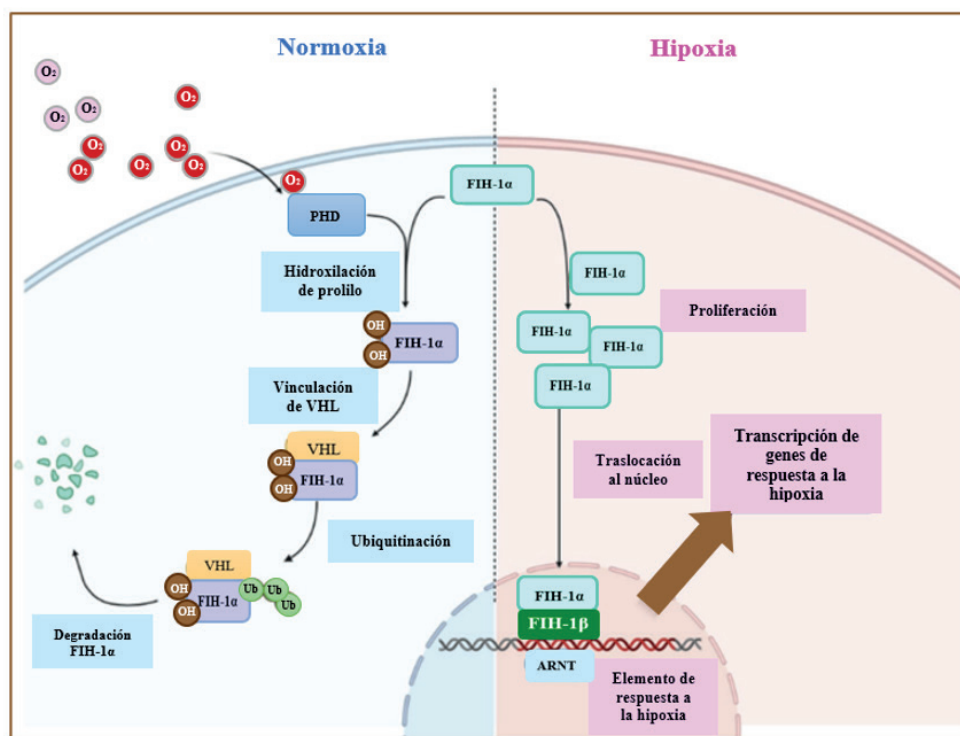
Vía del factor inducible por hipoxia

FIH está formado por 2 subunidades una sensible al oxígeno (FIH- α) y otra que se expresa constitutivamente (FIH- β) (5,6). La actividad transcripcional y la estabilidad de FIH se encuentran reguladas por la disponibilidad de oxígeno. FIH- α se expresa de manera constante en el citoplasma de las células, y a menos que se degrade, migra hasta el núcleo para unirse a FIH- β y establecer un dímero de FIH funcional. La hi-

droxilación de residuos de prolina específicos dentro de la subunidad FIH- α produce su inactivación, este es un proceso llevado a cabo por enzimas del dominio de prolil hidroxilasa (PHD), el cual requiere de oxígeno molecular como cosustrato (3).

En condiciones normales de oxígeno: los PHD hidroxilan HIF- α , la proteína de Von Hippel-Lindau (VHL) se une al residuo de prolina hidroxilada y ubiquitina FIH- α , la ubiquitinación de FIH-1 α lo hace reconocible por una enzima proteasa, que conlleva a su destrucción. En cambio, en condiciones de hipoxia, la actividad de PHD se reduce y no da lugar a la hidroxilación, ubiquitinación, ni degradación, generando la acumulación de FIH- α a nivel de las células (3,9).

Se han logrado identificar 3 isoformas de FIH- α (FIH-1 α , FIH-2 α y FIH-3 α) tienen la capacidad de unirse formando un dímero con FIH-1 β en el núcleo y regular la transcripción de genes. FIH-1 α se expresa en diferentes tipos de células, mientras que FIH-2 α es específica de tejido, como endotelio, hígado, pulmones, riñones, corazón, cerebro e intestinos (3). FIH-1 α favorece la transcripción de proteínas que reducen la utilización de oxígeno, regula la transcripción de genes que codifican enzimas implicadas en la vía glucolítica. Mientras que, FIH-2 α es la isoforma encargada de la regulación positiva de la expresión del gen EPO, también regula el gen que codifica el transportador de metales divalentes 1 y citocromo B duodenal, lo que regula el transporte de hierro desde la luz intestinal hacia los enterocitos (3,5).

Gráfico 1. Vía del factor inducible por hipoxia.

Traducido de: Requena-Ibáñez JA, et al

Fármacos IPH – FIH

Los fármacos IPH-FIH, se basan en la inhibición reversible de la enzima PHD (PDH1, PDH2, PDH3) que regula los niveles intracelulares del FIH. Esta inhibición reversible estimula una eritropoyesis eficaz que incluye, el incremento de los niveles de EPO endógena, la regulación de las proteínas encargadas del transporte del hierro y la disminución de hepcidina, la principal proteína reguladora del hierro. Entre los fármacos pertenecientes a esta familia se encuentra, roxadustat, daprodustat, vadadustat, molidustat, enarodustat y desidustat (13,14).

Los medicamentos que se abordarán en esta revisión son, roxadustat, daprodustat. El primero está aprobado por la Comisión Europea, para el tratamiento de pacientes adultos con anemia sintomática asociada a ERC (15), en China para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC dependientes y no dependientes de diálisis y Japón

solo para pacientes dependientes de diálisis (15,16). Mientras que el daprodustat está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), para la administración en el tratamiento de la anemia por ERC en adultos que han estado recibiendo diálisis durante al menos 4 meses (17), y en Japón para el tratamiento de la anemia renal (18).

Mecanismo de acción y dosis

Roxadustat previene la degradación enzimática de FIH-1 α al inhibir las enzimas PHD, está disponible en comprimidos de 20, 50, 100 y 150 mg, su administración es vía oral 3 veces a la semana en días no consecutivos. La dosis inicial será individualizada considerando factores como, peso corporal, tratamiento previo con AEE, la dosis predominio de AEE durante las últimas 4 semanas y la función hepática (19,20). Antes de iniciar su administración hay que asegurar que las reservas de hierro sean estables (20).

Daprodustat es un potente inhibidor de los PHD 1 – 3, dando como resultado la estabilización de FIH-1 α y FIH-2 α , lo que conlleva a la producción de EPO y estimulación de la eritropoyesis. Su dosis recomendada es de 2 mg/día o 4 mg/día, en base a los niveles de Hb, tratamiento previo con AEE y si recibe o no diálisis. Esta dosis puede ser ajustada máximo hasta 24 mg/día según la gravedad de la anemia (18).

Discusión.

Influencia de los IPH – FIH Sobre el Nivel de Hemoglobina

En la Tabla 1, se demuestra que tanto roxadustat como daprodustat no mostraron inferioridad en comparación a los AEE para la corrección y el mantenimiento de los niveles de Hb (21–30). También, es importante mencionar que los pacientes que recibieron AEE, ya sea darbepoetina o epoetina y que presentaban niveles altos de proteína C reactiva (PCR), obtuvieron respuestas de Hb inferiores que aquellos con PCR normal, lo que demuestra que la inflamación supri-

me la respuesta a los AEE. Por el contrario, roxadustat y daprodustat lograron incrementar los niveles de Hb incluso con PCR aumentada, demostrando superioridad. Siendo una buena opción de tratamiento en este tipo de pacientes (22–30).

Se considera que los pacientes con ERC dependientes de diálisis requieren dosis más altas de AEE para tratar la anemia, debido al mayor grado de inflamación o su posterior capacidad de respuesta a los AEE (27). Como se puede evidenciar en la Tabla 1, en los diferentes ensayos clínicos analizados, se evidencia la superioridad tanto de roxadustat como daprodustat para mantener del nivel de Hb dentro del rango objetivo, principalmente entre 10,0 a 12,0 g/dl (21–30). Por lo tanto, la respuesta eritropoyética de estos IPH – FIH es independiente del estado inflamatorio que presente el paciente, sin la necesidad de un incremento de las dosis, sin embargo, se requiere mayor investigación para demostrar la relación entre la dosificación de los IPH – FIH y la inflamación, ya que en los ensayos clínicos analizados las dosis prescritas son diferentes (21–30)

Tabla 1. Respuesta de los IPH – FIH sobre el nivel de hemoglobina

Autor; No. pacientes Duración	Compuesto Comparador	Dosis empleada	Nivel de Hb objetivo	Respuesta sobre el nivel de Hb	Incremento de la Hb con PCR elevado
ROXADUSTAT					
Csiky B, et al (21). No. Total: 836 Roxadustat: 415 AEE: 421 Duración: 104 semanas	Roxadustat vs EA o DA (AEE)	Dosis semanal media Roxadustat: 252,3 mg (Comprimidos de 20, 50 y 100 mg)	10,0 – 12,0 g/dl	Cambios de la Hb basal semana 28 a 52: Roxadustat 0,363 (0,288, 0,438) g/dL vs AEE 0,192 (0,121, 0,262) g/dL (P <0,001)	
Fishbane S, et al (22). No. Total: 2133 Roxadustat: 1068 Epoetina alfa: 1065 Duración: 52 semanas	Roxadustat vs EA	Roxadustat (tratamiento previo con AEE): 70 a 200 mg/ 2 veces al día (sin tratamiento previo): 70 mg (45 a 70 kg), o, 100 mg (>70 a 160 kg), 3 veces por semana	10,0 – 12,0 g/dl	Cambio medio de Hb: Roxadustat 0,77 (0,69 a 0,85) g/dl vs Epoetina alfa 0,68 (0,60 a 0,76) g/dl, IC del 95 %: 0,09 (0,01 a 0,18; P <0,001)	Semana 28 a 52: Roxadustat vs EA diferencia LSM, 0,20 g/dl; IC 95 %, 0,04 a 0,36; P 0,012



Chen N, et al (23). No. Total: 305 Roxadustat: 204 Epoetina alfa: 101 Duración: 27 semanas	Roxadustat vs EA	Roxadustat: 100 mg (45 y <60 kg) o 120 mg (≥60 kg)	10,0 – 12,0 g/dl	Desvío estándar de Hb: Roxadustat 0,7±1,1 g/dL) vs Epoetina alfa (0,5±1,0 g/dL) IC del 95 %, fue de -0,02 a 0,5	Roxadustat: 0,9±1,0 g/dL vs EA 0,3±1,1 g/dL.
Provenzo R, et al (24). No. Total: 1043 Roxadustat: 522 Epoetina alfa: 521 Duración: 52 semanas	Roxadustat vs EA	Roxadustat: 70 mg (<70 kg) o 100 mg (>70-160 kg)		Desvío estándar de Hb: Roxadustat 2,57 (1,27) vs Epoetina alfa 2,36 (1,21), IC del 95 % de 0,08; 0,29	Desvío estándar de Hb: Roxadustat 2,34 (1,26) vs EA 2,48 (1,27) LSM diferencia 0,02 (IC del 95 % - 0,17; 0,22)
Hou Y, et al (25). No. Total: 109 Roxadustat: 86 Epoetina alfa: 43 Duración: 24 semanas	Roxadustat vs EA	Roxadustat: 100 mg (45 a <60 kg) y 120 mg (≥60 kg)	10,0 – 12,0 g/dl	Desvío estándar de Hb: Roxadustat 2,5 ± 0,2 g/dL vs Epoetina alfa 2,2 ± 0,2 g/dL, IC 95 % -0,3 a 0,8	Cambio desde el inicio en nivel de Hb: Roxadustat 2,5 ± 1,5 g/dl vs EA 1,9 ± 1,2 g/dl, diferencia de tratamiento 0,7 ± 0,4 g/dl (IC del 95 %, -0,2 a 1,5)
Akizawa T, et al (26). No. Total: 303 Roxadustat: 151 DA: 152 Duración: 24 semanas	Roxadustat vs DA	Roxadustat: 70 o 100 mg 3 veces a la semana Dosis máxima: 3 mg/kg o 300 mg	10,0 – 12,0 g/dl	Diferencia de medias de Hb: 0,02 g/dl, IC 95 %, -0,18 a 0,15	Diferencia de medias de Hb: PCR <3.000 mg/L Roxadustat -0,03 (0,79) g/dl vs DA -0,03 (0,88) g/dl, PCR ≥3.000 mg/L Roxadustat -0,13 (0,81) g/dl vs DA -0,18 (0,94)

DAPRODUSTAT					
Singh A, et al (27). No. Total: 312 Daprodustat: 157 DA: 155 Duración: 52 semanas	Daprodustat vs DA	Daprodustat: 1, 2 o 4 mg/día (ajustado para el nivel de Hb)	10,0 – 11,0 g/dl	Desvío estándar de Hb: Daprodustat 1,0 g/dL vs DA 0,9 g/dL con una diferencia media ajustada entre tratamientos de -0,10 g/dL, IC 95 % -0,34 a 0,14 g/dl	Diferencia media ajustada tratamiento: Daprodustat vs DA - 0.10 mg/L, IC 95% - 0.59, 0.40
Singh A, et al (28). No. Total: 2964 Daprodustat: 1487 AEE: 1477 Duración: 52 semanas	Daprodustat vs EA (hemodiálisis) DA (diálisis peritoneal)	Daprodustat: 4 y 12 mg/día (dosis inicial)	10,0 – 11,0 g/dl	Diferencia de medias de Hb: Daprodustat 0,28±0,02 g/dL vs EAA 0,10±0,02 g/dl diferencia, 0,18 g/dL; IC 95 % 0,12 a 0,24	Diferencia media ajustada (IC del 95 %): Daprodustat vs DA, PCR < 1.30 mg/L: -0.37 (-0.85, 0.10); PCR 1.30 - < 3.30 mg/L: -0.04 (-0.50, 0.42); PCR 3.30 - < 7.90 mg/L: 0.05 (-0.43, 0.54); PCR ≥7.90 mg/L: -0.10 (-0.59, 0.40)

<p>Coyne D, et al (29).</p> <p>No. Total: 407 Daprodustat: 270 Epoetina: 137 Duración: 52 semanas</p>	<p>Daprodustat vs EA</p>	<p>Daprodustat: 2 a 48 mg 3 veces a la semana</p>	<p>10,0 – 11,0 g/dl</p>	<p>Diferencia de medias de Hb ajustada por el tipo de tratamiento (daprodustat vs epoetina –0,05; intervalo de confianza del 95 %, –0,21 a 0,10)</p>	<p>Diferencia media ajustada (IC del 95 %): Daprodustat vs EA, PCR < 1.70 mg/L: 0.27 (-0.05, 0.59); PCR 1.70 - < 4.30 mg/L: -0.24 (-0.56, 0.59); PCR 4.30 - < 11,10 mg/L: 0.16 (-0.16, 0.47); PCR ≥11.10 mg/L: -0.37 (-0.67, -0.07)</p>
<p>Akizawa T, et al (30).</p> <p>No. Total: 271 Daprodustat: 136 DA: 135 Duración: 52 semanas</p>	<p>Daprodustat vs DA</p>	<p>Daprodustat: 4 mg/día</p>	<p>10,0 – 12,0 g/dl</p>	<p>Diferencia de medias de Hb: 0,1 g/dl; IC del 95 %, -0,1 a 0,2 g/dl</p>	
<p>LSM: media de mínimos cuadrados. DA: darbepoetina alfa. EA: epoetina alfa. PCR: proteína C reactiva. Hb: nivel de hemoglobina. AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis.</p>					

Fuente. Elaboración propia.

Efectos sobre el hierro.

El déficit de hierro es común en pacientes con ERC, lo que puede desencadenar la aparición de anemia e hiporrespuesta a los AEE, por lo que es importante controlar sus niveles con el fin de asegurar una eritropoyesis eficaz (21).

La síntesis de hepcidina es mayor en situaciones inflamatorias y estimula la degradación de la ferroportina, evitando la absorción de hierro a nivel intestinal y estimulando su acumulación en los macrófagos. Los altos niveles de hepcidina se relacionan directamente con la inflamación y deficiencia funcional de hierro, en cambio, los bajos niveles de hepcidina pueden resultar en una mejor absorción y movilización del hierro (22).

La deficiencia funcional de hierro, o eritropoyesis restringida en hierro, se produce cuando existen reservas corporales adecuadas de hierro, pero su liberación por parte de los macrófagos hacia la circulación se encuentra bloqueada debido a la inflamación y al incremento en la producción

de hepcidina (8).

En la Tabla 2, se puede evidenciar en los diferentes estudios la disminución de los niveles de hepcidina, lo que genera el incremento de la movilización de las reservas internas de hierro (21–25,27,28,30). Los niveles de ferritina disminuidos, son indicativos del consumo de hierro requeridos para una óptima eritropoyesis (21,22,27,30). La estabilidad en los valores de saturación de transferrina (TSAT) indica un efecto sobre la absorción de hierro entérico (21,22,25–30). El aumento del hierro sérico, puede resultar del incremento del transportador de metales divalentes 1 y el citocromo B duodenal para estabilizar HIF (22,28–30). El aumento en la capacidad total de unión al hierro (TIBC), puede ser determinado por el nivel de transferrina que incrementa con el HIF (21–30).

Tabla 2. Efectos de los IPH – FIH sobre el metabolismo del hierro

Autor	Compuesto Comparador	Reducción en los niveles de hepcidina	Reducción de los niveles de ferritina sérica	Disminución de TSAT	Incremento del hierro sérico	Incremento de TIBC
ROXADUSTAT						
Csiky B, et al (21).	Roxadustat vs AEE	Diferencia tratamiento: Roxadustat 74 - 38 µg/L vs AEE 80 - 65 µg/L	Diferencia tratamiento: Roxadustat 1420 - 800 pmol/L vs AEE 1620 - 1420 pmol/L	Diferencia tratamiento: Roxadustat 34 - 28 % vs AEE 35 - 30 %	Desvió estándar del inicio a semana 52: Roxadustat -0,30 (7,43) µmol/l vs AEE -1,23 (6,31) µmol/l	
Fishbane S, et al (22).	Roxadustat vs EA	Cambio del LSM: roxadustat vs EA -28,21 ng/ml (IC del 95 %, -41,98 a -14,4)] P <0,001	Cambio del LSM: roxadustat vs EA -67,29 µg /dl (IC del 95% -87,38 a -39,19) P <0,001	Cambio del LSM: roxadustat vs EA 12.12 µg /dl (IC del 95% 9.78 a 14.46) P <0,001	Cambio del LSM: roxadustat vs EA 0,52% (IC del 95% -0,44 a 1,48) P 0,287	Cambio del LSM: roxadustat vs EA 37,38 µg /dl (IC del 95% 33,82 a 40,95) P <0,001
Chen N, et al (23).	Roxadustat vs EA	Inicio - semana 27: Roxadustat 30,2±113,3 ng/mL (IC 95 %, -64,8 a -13,6) vs EA -2,3±130,7 ng/mL (IC del 95 %, -51,6 a 6,2)		Inicio - semana 27: Roxadustat vs EA: diferencia 4,2 ± 1,4; IC 95 %, 1,5 a 6,9	Inicio - semana 27: Roxadustat vs EA: 25±4 µg/dL; IC 95 %, 17 a 33 (4,4 ± 0,7 µmol/L; IC del 95 %, 3,0 a 5,9)	Inicio - semana 27: Roxadustat vs EA: diferencia 10,7±1,3; IC 95 %, 8,1 a 13,3
Provenzo R, et al (24).	Roxadustat vs EA	Roxadustat vs EA: Diferencia LSM -10,70 (IC 95 % -23,17; 1,77); P 0,0926	Roxadustat vs EA: Diferencia LSM -61,29 (IC 95 % -116,96; -5,62); P 0,0310	Roxadustat vs EA: Diferencia LSM -0,48 (IC 95 % -2,04; 1,07); P 0,5419	Roxadustat vs EA: Diferencia LSM 6,86 (IC 95 % 2,43; 11,30); P 0,0024	Roxadustat vs EA: Diferencia LSM 36,05 (IC 95 % 30,23; 41,87); P <0.0001
Hou Y, et al (25).	Roxadustat vs EA	Cambio desde el inicio hasta la semana 12: Roxadustat -46,6 ± 79,7 ng/ml (IC del 95 %, -67,7 a -25,4) vs EA -5,9 ± 87,6 ng/mL (IC del 95 %, -39,2 a 27,5)	Cambio desde el inicio: Roxadustat -55,5 ± 299,5 ng/mL (P 0,057) vs EA -27,6 ± 192,3 (P = 0,655)	Cambio desde el inicio: Roxadustat -0,7 ± 20,4 % (P 0,070) vs EA -4,2 ± 17,8 (P = 0,252)	Cambio desde el inicio: Roxadustat 0,8 ± 5,9 µmol/L (P 0,872) vs EA -1,4 ± 4,2 (P = 0,009)	Cambio desde el inicio: Roxadustat 7,1 ± 15,7 µmol/L (P <0.001) vs EA 2,6 ± 24,4 (P = 0,751)
Akizawa T, et al (26).	Roxadustat vs DA	Desvío estándar: Roxadustat 2,308 (27,279) ng/ml vs DA -0,600 (27,061) ng/ml	Niveles medios: -3,98 ng/mL (78,41) vs DA -18,75 ng/ml (64,64)	Niveles medios: Roxadustat -1,09 % (13,84) vs DA -2,44 (13,83)	Niveles medios: Roxadustat 1,2 µmol/L (6,4) vs DA -0,9 µmol/L (5,5)	Niveles medios: Roxadustat 7,8 µmol /L (8,1) vs DA 1,6 µmol /L (5,7)

DAPRODUSTAT						
Singh A, et al (27).	Daprodustat vs DA	Reducción: Daprodustat 26 % vs DA 10%	Diferencia tratamiento: 300 – 250 ng/mL vs DA 360 – 300 ng/mL	Diferencia tratamiento: Daprodustat 32 % vs DA 30 % (valores estables)	Diferencia tratamiento: Daprodustat 12 – 12,5 µmol/L vs DA 13,2 – 12,3 µmol/L	Diferencia tratamiento: Daprodustat 44 – 42 µmol/L vs DA 44 – 48 µmol/L
Singh A, et al (28).	Daprodustat vs AEE	Reducción: Daprodustat 110 – 80 ng/mL vs AEE 110 – 100 ng/mL	Reducción: Daprodustat niveles entre 300 – 230 ng/mL vs AEE 370 – 280 ng/mL	Valores estables: Daprodustat 30 % vs AEE 32%	Valores estables: Daprodustat 12 – 12,8 µmol/L vs AEE 13,2 – 12,2 µmol/L	Incremento Daprodustat: 44 – 48 µmol/L vs Reducción AEE: 44 – 41 µmol/L vs
Coyne D, et al (29).	Daprodustat vs EA	Reducción: Daprodustat 135 – 100 ng/mL vs EA 150 – 100 ng/mL	Valores estables: Daprodustat 540 – 330 ng/mL vs EA 540 – 330 ng/mL	Valores estables: Daprodustat 35 – 33 % vs EA 35 – 33 %	Valores estables: Daprodustat 73 – 78 µg/dL vs EA 73 – 68 µg/dL	Daprodustat: 218 – 250 µg/dL vs EA valores estables: 220 µg/dL
Akizawa T, et al (30).	Daprodustat vs DA	Cambio porcentual: Daprodustat –37 % vs DA –20 %; proporción ajustada, 0,74; IC del 95 %, 0,57 a 0,95	Diferencia de tratamiento: Daprodustat 88 – 65 µg/L vs DA 98 – 74 µg/L	Diferencia de tratamiento: Daprodustat 27 % (mantuvo los niveles) vs DA 26 – 24 %	Diferencia de tratamiento: Daprodustat 68 – 78 µg/dL vs DA 65 – 63 µg/dL	Diferencia de tratamiento: Daprodustat 255 – 303 µg/dL vs DA 249 – 254 µg/dL
TSAT: índice de saturación de transferrina TIBC: capacidad total de unión al hierro.						

Fuente. Elaboración propia.

El incremento en el transporte de hierro hacia la médula ósea resultado del uso de fármacos IPH – FIH, podría resultar en un menor uso de la terapia con hierro IV y una mayor efectividad de la terapia con hierro por vía oral (30).

La Tabla 3, indica que tanto roxadustat como daprodustat fueron superiores a los AEE, para incrementar y mantener los niveles de Hb dentro del objetivo, pese a una dosis más baja de hierro intravenoso. Al disminuir el uso de hierro IV combinado con roxadustat o daprodustat, pueden reducir el riesgo de presentar una sobrecarga de hierro, reacciones de hipersensibilidad y estrés oxidativo (21,22,24,30). En cuanto al uso de hierro oral existieron proporciones similares en ambos grupos, sin embargo, se requiere de más estudios para comprobar si el hierro

oral es igual de efectivo que el hierro intravenoso (23,29). Finalmente, el uso de terapia de rescate definida como la utilización de hierro intravenoso, transfusión de sangre o AEE, no difirió significativamente entre los 2 grupos, tanto para roxadustat como daprodustat (21–30). Es importante destacar que en algunos estudios pese a la restricción de la administración de suplementos de hierro por vía intravenosa, los niveles séricos del hierro se mantuvieron estables (23,25).



Tabla 3. Uso de terapia durante el tratamiento con IPH – FIH.

Autor	Compuesto Comparador	Incremento transfusión de GR	Disminución del uso de hierro IV	Incremento del uso de hierro oral	Disminución del uso de terapia de rescate
ROXADUSTAT					
Csiky B, et al (21).	Roxadustat vs AEE		Roxadustat: 104 (25,2 %) vs AEE 235 (56 %) uso de hierro IV		Roxadustat 44 pacientes vs AEE 54 pacientes
Fishbane S, et al (22).	Roxadustat vs EA	Índice de riesgo de roxadustat a EA, 0,83 [IC del 95 %, 0,64 a 1,07]; <i>P</i> <0,001	Roxadustat 58,71 mg vs EA 91,37 mg; <i>P</i> <0,001	Roxadustat 218 de 1051 [20,7 %]; vs EA 190 de 1055 [18,0 %]	Roxadustat 132 (12,6 %) vs EA 139 (13,2 %) recibieron ≥1 tratamiento de rescate
Chen N, et al (23).	Roxadustat vs EA		Restricción	Roxadustat 67 (32,8 %) vs EA 43 (43,0 %)	Razón de riesgo roxadustat vs EA: 1,68; IC 95%, 0,18 a 16,19
Provenzo R, et al (24).	Roxadustat vs EA	Roxadustat 7,3 % vs EA 6,4%, HR >1,8	Roxadustat vs EA: diferencia LSM -4,38 (IC 95 % -20,71; 11,95); <i>P</i> 0,00028	Roxadustat vs EA: diferencia LSM 290,68 (IC del 95 %) -463,21, 1044,57); <i>P</i> 0,13	Roxadustat vs EA: Diferencia LSM 0,16 (IC 95 % 0,03; 0,30); <i>P</i> 0.0148
Hou Y, et al (25)	Roxadustat vs EA		Restricción		
Akizawa T, et al (26).	Roxadustat vs DA		Porcentaje pacientes: Roxadustat 22,7% vs DA 20,4%	Porcentaje pacientes: Roxadustat, 9,3% vs DA 9,2%	
DAPRODUSTAT					
Singh A, et al (27).	Daprodustat vs DA	Número de pacientes: Daprodustat 18 (12 %); vs DA 21 (14 %); HR 0,88; IC 95 %, 0,47-1,66	Diferencia media ajustada del tratamiento: 19,4 mg/mes, IC 95%, -11,0 a 49,9		
Singh A, et al (28).	Daprodustat vs AEE	Daprodustat vs AEE cociente de riesgos instantáneos: 0,88; IC del 95 %, 0,47-1,66	Daprodustat vs AEE: diferencia de tratamiento media ajustada, 19,4 mg, IC del 95 %, -11,0 a 49,9 mg		Daprodustat vs AEE: 3% de pacientes (5 daprodustat vs 5 AEE)

Coyne D, et al (29).	Daprodustat vs EA	Número de pacientes: Daprodustat 21 (8 %) vs EA 16 (12 %)	Diferencia tratamiento media ajustada: Daprodustat vs EA -8.1, IC del 95 % (-45.7, 29.4)		Número de pacientes: Daprodustat 6 (2 %) vs EA 3 (2%)
Akizawa T, et al (30).	Daprodustat vs DA		Número de pacientes: Daprodustat 32 % vs DA 43%	Número de pacientes: Daprodustat 32 % vs DA 34 %	
<p>GR: glóbulos rojos. IV: intravenoso.</p>					

Fuente. Elaboración propia.

Seguridad del medicamento y efectos adversos.

En la Tabla 4, se puede evidenciar que roxadustat demostró superioridad para disminuir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), al igual que en la mejora del índice LDL/HDL, una posible explicación sobre reducción del colesterol podría estar relacionado con la degradación del acetyl coenzima A y la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, que están implicadas en la síntesis del colesterol. Esta respuesta podría ser de gran importancia para la protección contra la aterosclerosis (21–25).

No existió ningún efecto de los IPH – FIH, sobre la presión arterial y en la aparición de un evento cardiovascular mayor definido como, la presencia de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular, por lo que, tanto roxadustat como daprodustat, resultaron tener un adecuado perfil de seguridad cardiovascular (21,23,27–30) . Roxadustat y daprodustat son bien tolerados por los pacientes con anemia relacionada a la ERC en pacientes en diálisis, y los eventos adversos que estuvieron relacionados con el medicamento como, trombosis de la fístula

arteriovenosa (FAV) en roxadustat fueron de leves a moderados, aunque también se evidenció mayor incidencia de hiperpotasemia aún se desconoce su mecanismo (21–30).

El uso a largo plazo de IPH – FIH, puede presentar efectos adversos debido a la activación persistente de genes regulados por FIH, como la activación del VEGF que está involucrada en varios procesos biológicos, como el crecimiento tumoral, la diferenciación de células y el metabolismo mitocondrial, aunque dentro de esta revisión no evidenció la presencia de ningún efecto adverso de este tipo, es importante la realización de una investigación más minuciosa para descartar su probabilidad (25).



Tabla 4. Seguridad de los IPH – FIH.

Autor	Compuesto Comparador	Reducción en los niveles de LDL	Cambio de colesterol total o índice LDL/HDL	Elevación de la PA	Aparición de un evento CV mayor	Eventos adversos relacionados con el medicamento
ROXADUSTAT						
Csiky B, et al (21).	Roxadustat vs AEE	Inicio hasta semana 28: diferencia de LSM -0,377, IC 95 % - 0,451 a - 0,304, p < 0,001		No existió cambios		Trombosis de la FAV y náuseas
Fishbane S, et al (22).	Roxadustat vs EA	Cambio del LSM desde el inicio hasta la semana 24: roxadustat frente a EA - 3,60 mg/dl (IC 95%, -4,46 a -2,74) P < 0,001	Cambio del LSM desde el inicio hasta la semana 24: roxadustat frente a EA - 0,19 mg/dl (IC 95%, - 0,27 a -0,11) P < 0,001		No	Trombosis y complicaciones de la FAV, náuseas, gastroenteritis, hipoglucemia, convulsión e hiperpotasemia.
Chen N, et al (23).	Roxadustat vs EA	Diferencia tratamiento Roxadustat vs EA: -18 mg/dL; IC del 95 %, -23 a -13 [-0,47 mmol/dL; IC del 95 %, - 0,60 a -0,34])	Roxadustat vs EA: -0,32 ± 0,89; (IC del 95 % -0,50 a -0,17)	Inicio – semana 27: Roxadustat vs EA diferencia, -1,4 mm Hg; IC del 95 %, - 3,7 a 1,0	No	Oclusión, complicaciones y trombosis de la FAV, hiperpotasemia e infección de vías respiratorias superiores.
Provenzo R, et al (24).	Roxadustat vs EA	Desvió estándar Roxadustat vs EA: Diferencia LSM -18,3 (IC del 95 %: -21,45, -15,23); p < 0,0001	Desvió estándar Roxadustat vs EA: Diferencia LSM -26,54 (IC del 95 % - 30,44, - 22,63)	Roxadustat vs EA: IC 95 % del HR <1,8 [HR 0,93 (IC del 95 %: 0,68; 1,28).		Hipertensión
Hou Y, et al (25)	Roxadustat vs EA	Cambio desde el inicio a semana 12: Roxadustat -0,4 ± 0,7 mmol/L vs AEE -0,2 ± 0,7 (P= 0,037)	Cambio desde el inicio a semana 12: Roxadustat - 0,6 ± 1,0 mmol/L vs AEE -0,1 ±			Hiperpotasemia, insomnio e hipertensión

Akizawa T, et al.	Roxadustat vs DA				Nasofaringitis, vómito
DAPRODUSTAT					
Singh A, et al (27).	Daprodustat vs DA		Diferencia media: PAS -0,09 mm Hg (IC 95 %, -4,72 a 4,53) y PAD 1,99 mm Hg (IC 95 %, -0,85 a 4,82)	Número de pacientes: Roxadustat 19 (12 %) vs DA 15 (10 %)	
Singh A, et al (28).	Daprodustat vs AEE		Diferencia media: PAS -0,09 mm Hg (IC del 95 %, -4,72 a 4,53), PAD 1,99 mm Hg (IC del 95 %, -0,85 a 4,82).	Número de pacientes: Daprodustat 19 (12 %) vs AEE 15 (10 %)	
Coyne D, et al (29).	Daprodustat vs epoetina		No diferencias significativas	No	
Akizawa T, et al (30).	Daprodustat vs DA		Porcentaje pacientes: Daprodustat 38 % vs DA 49 %		Contusión y diarrea
<p>LDL: lipoproteínas de baja densidad. Índice LDL/HDL: índice lipoproteínas de baja densidad/lipoproteínas de alta densidad. PA: presión arterial. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. CV: cardiovascular. FAV: fistula arteriovenosa.</p>					

Fuente. Elaboración propia.

Tabla 5. Ventajas y desventajas de los IPH – FIH.

	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Inhibidores de la proil hidroxilasa
Ventajas	Disminuye la necesidad de transfusión de glóbulos rojos (5).	Se ha comprobado que no son inferiores para elevar o mantener los niveles de Hb (21,28).
	Se prefiere la administración por vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis (5).	Pueden ser administrados por vía oral y se pueden conservarse en aire ambiente (15).
	Reduce los efectos adversos como fatiga y mejora la calidad de vida (5).	Puede reducir la necesidad de suplementos de hierro al movilizar el hierro almacenado (5).
		Reduce las complicaciones relacionadas con la terapia con hierro intravenoso (5).
Desventajas	Las dosis más altas para lograr el nivel objetivo de Hb pueden aumentar el riesgo de eventos adversos cardiovasculares y muerte (12).	Se requiere un número mayor de estudios y un tiempo más prolongado para evaluar su potencial efecto sobre el crecimiento tumoral (11).
	Por lo general, requiere la administración de hierro suplementario (5).	
	Requieren administración parenteral y su conservación a temperaturas bajas (5).	
	Puede existir resistencia al medicamento, lo que requiere de dosis más altas (5).	

Fuente. Elaboración propia.

Conclusiones

Los IPH – FIH, son efectivos para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC que se someten a diálisis, su principal ventaja es su forma de administración por vía oral, disminuyendo varias complicaciones que podrían estar relacionadas con la terapia por vía parenteral (13,15). Tanto roxa-

dustat como daprodustat, no son inferiores en comparación con los AEE, para la corrección y mantenimiento de los niveles de Hb y su respuesta fue independiente de los niveles iniciales de proteína C reactiva, lo que demuestra la alta eficacia de estos medicamentos pese a los niveles elevados de inflamación (21–30).



Los IPH – FIH mejoran la absorción de hierro y la movilización de sus reservas, lo cual genera un incremento de la eritropoyesis y a su vez mantiene los niveles de Hb con menor necesidad de suplementos de hierro. La disminución en los niveles de hepcidina, sumada a la disminución de ferritina y menor uso de hierro intravenoso, podría demostrar la mejor utilización y movilización de hierro en los pacientes tratados con IPH – FIH, en comparación con los AEE (21–25,27,28,30). Finalmente, son medicamentos bien tolerados y con un buen perfil de seguridad a corto plazo, para los pacientes con anemia y ERC dependientes de diálisis (15,18,27).

Contribución de los autores

Los autores han contribuido, Yuleisy Nicole Montaña Quezada (redacción, búsqueda y revisión bibliográfica, además en la revisión del documento final). Esteban Adrián Reibán Espinoza (redacción, edición del texto final, búsqueda y revisión bibliográfica del documento final).

Conflicto de interés

Los autores declaramos, bajo protesta de decir la verdad, que no mantenemos ninguna relación ya sea laboral o financiera que produzca conflictos de interés.

Bibliografía

1. Fu Z, Geng X, Chi K, Song C, Wu D, Liu C, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat Vs rhEPO for Anemia in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [citado 24 de octubre de 2022];13. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.746265>
2. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:642296. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
3. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodríguez-Cordero A, Zafar MU, Badimon JJ. Prolyl Hydroxylase Inhibitors: a New Opportunity in Renal and Myocardial Protection. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1 de diciembre de 2022;36(6):1187-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10557-021-07257-0>
4. Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther*. enero de 2021;38(1):52-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6>
5. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: Advantages and disadvantages. *European Journal of Pharmacology*. 5 de diciembre de 2021; 912:174583. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174583>
6. McMahon GM, Singh AK. Prolyl-hydroxylase inhibitors for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. noviembre de 2019;28(6):600-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000554>
7. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 de noviembre de 2022; 239:108272. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108272>
8. Weir MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Am J Nephrol*. 2021;52(6):450-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000516901>
9. Haase VH. Hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements*. abril de 2021;11(1):8-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
10. Zheng Q, Yang H, Sun L, Wei R, Fu X, Wang Y, et al. Efficacy and safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: A network meta-analysis. *Pharmacological Research*. 1 de septiembre de 2020; 159:105020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105020>
11. Wen T, Zhang X, Wang Z, Zhou R. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors in Patients with Renal Anemia: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nephron*. 2020;144(11):572-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000508812>
12. Li M, Lan J, Dong F, Duan P. Effectiveness of hypoxia-induced factor prolyl hydroxylase inhibitor for managing anemia in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin*

- Pharmacol. abril de 2021;77(4):491-507. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03037-1>
13. Chen H, Cheng Q, Wang J, Zhao X, Zhu S. Long-term efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in anaemia of chronic kidney disease: A meta-analysis including 13,146 patients. *J Clin Pharm Ther.* agosto de 2021;46(4):999-1009. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13385>
 14. Liu J, Yang F, Waheed Y, Li S, Liu K, Zhou X. The role of roxadustat in chronic kidney disease patients complicated with anemia. *Korean J Intern Med.* marzo de 2023;38(2):147-56. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.318>
 15. Macdougall IC. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme inhibitors: ready for primetime? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1 de septiembre de 2022;31(5):399-405. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000813>
 16. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs.* abril de 2019;79(5):563-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1>
 17. Commissioner O of the. FDA Approves First Oral Treatment for Anemia Caused by Chronic Kidney Disease for Adults on Dialysis [Internet]. FDA. FDA; 2023 [citado 21 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-anemia-caused-chronic-kidney-disease-adults-dialysis>
 18. Dhillon S. Daprodustat: First Approval. *Drugs.* 2020;80(14):1491-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01384-y>
 19. Groenendaal-van de Meent D, Kerbusch V, Kaspera R, Barroso-Fernandez B, Galletti P, Klein GK, et al. Effect of Kidney Function and Dialysis on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46(1):141-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13318-020-00658-w>
 20. Czock D, Keller F. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat. *Clin Pharmacokinet.* marzo de 2022;61(3):347-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01095-x>
 21. Csiky B, Schömig M, Esposito C, Barratt J, Reusch M, Valluri U, et al. Roxadustat for the Maintenance Treatment of Anemia in Patients with End-Stage Kidney Disease on Stable Dialysis: A European Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study (PYRENEES). *Adv Ther.* 2021;38(10):5361-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01904-6>
 22. Fishbane S, Pollock CA, El-Shahawy M, Escudero ET, Rastogi A, Van BP, et al. Roxadustat Versus Epoetin Alfa for Treating Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease on Dialysis: Results from the Randomized Phase 3 ROCKIES Study. *J Am Soc Nephrol.* abril de 2022;33(4):850-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020111638>
 23. Chen N, Hao C, Liu BC, Lin H, Wang C, Xing C, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 12 de septiembre de 2019;381(11):1011-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
 24. Provenzano R, Shutov E, Eremeeva L, Korneyeva S, Poole L, Saha G, et al. Roxadustat for anemia in patients with end-stage renal disease incident to dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 27 de agosto de 2021;36(9):1717-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab051>
 25. Hou YP, Mao XY, Wang C, Xu ZH, Bu ZH, Xu M, et al. Roxadustat treatment for anemia in peritoneal dialysis patients: A randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc.* febrero de 2022;121(2):529-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.06.004>
 26. Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, Majikawa Y, Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* julio de 2020;31(7):1628-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019060623>
 27. Singh AK, Cizman B, Carroll K, McMurray JJV, Perkovic V, Jha V, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat for Treatment of Anemia of Chronic Kidney Disease in Incident Dialysis Patients. *JAMA Intern Med.* junio de 2022;182(6):592-602. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0605>
 28. Singh AK, Carroll K, Perkovic V, Solomon S, Jha V, Johansen KL, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 16 de diciembre de 2021;385(25):2325-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113379>
 29. Coyne DW, Singh AK, Lopes RD, Bailey CK, DiMino TL, Huang C, et al. Three Times Weekly Dosing of Daprodustat versus Conventional Epoetin for Treatment of Anemia in Hemodialysis Patients: ASCEND-TD: A Phase 3 Randomized,

Double-Blind, Noninferiority Trial. Clin J Am Soc Nephrol. septiembre de 2022;17(9):1325-36. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.00550122>

30. Akizawa T, Nangaku M, Yonekawa T, Okuda N, Kawamatsu S, Onoue T, et al. Efficacy and Safety of Daprodustat Compared with Darbepoetin Alfa in Japanese Hemodialysis Patients with Anemia: A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 7 de agosto de 2020;15(8):1155-65. Disponible en: <https://doi.org/10.2215/CJN.16011219>

CITAR ESTE ARTICULO:

Montaño Quezada, Y. N., & Reibán Espinoza, E. A. (2023). Roxadustat y daprodustat para el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. RECIMUNDO, 7(1), 672-688. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(1\).enero.2023.672-688](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(1).enero.2023.672-688)

