



## Artículo de revisión

# Resistencia a la eritropoyetina en anemia renal: el papel de los estabilizadores del factor inducible por hipoxia

Manuel Heras Benito  <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

**Cómo citar:** Heras Benito M. Resistencia a la eritropoyetina en anemia renal: el papel de los estabilizadores del factor inducible por hipoxia. Rev. Colomb. Nefrol. 2024; **11**(3), e821. <https://doi.org/10.22265/acnef.11.3.821>

## Resumen

**Contexto:** el riñón desempeña un papel fundamental en la eritropoyesis, a través de la producción endógena de eritropoyetina, en respuesta a la hipoxia. La suplementación exógena de eritropoyetina, a través del uso de agentes estimuladores de eritropoyesis, junto con corrección de deficiencia de hierro, han sido el tratamiento habitual para el tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad renal.

**Contenidos:** la necesidad de alta dosis de agentes estimuladores de eritropoyesis, para lograr un nivel de hemoglobina objetivo, se ha relacionado con resistencia a la eritropoyetina, mayor número de efectos adversos y más mortalidad. En esta revisión se analiza el papel de las nuevas moléculas en el tratamiento de la anemia renal, centrándose en el beneficio que puede tener su uso en caso de resistencia a eritropoyetina.

**Conclusiones:** el desarrollo de nuevas moléculas para tratar la anemia renal, como son los estabilizadores del factor inducible por hipoxia, permiten estimular endógenamente la eritropoyetina y mejorar la biodisponibilidad del hierro, siendo pacientes con resistencia a eritropoyetina donde podrían tener un papel destacado con una estrecha supervisión.

**Palabras clave:** eritropoyesis, eritropoyetina, agentes estimuladores de eritropoyesis, factor inducible por hipoxia, inhibidores del factor inducible por hipoxia, enfermedad renal crónica.

### Recibido:

06/Feb/2024

### Aceptado:

16/Jul/2024

### Publicado:

31/Dic/2024

✉ **Correspondencia:** Manuel Heras Benito, Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Salamanca, Dirección del Hospital Universitario de Salamanca, Paseo de la transición Española S/N., Código Postal 37007, Salamanca, España. Correo-e: [mherasb@saludcastillayleon.es](mailto:mherasb@saludcastillayleon.es)



# Erythropoietin resistance in renal anemia: The role of hypoxia-inducible factor stabilizers

---

## Abstract

**Background:** The kidney plays a fundamental role in erythropoiesis, through the endogenous production of erythropoietin, in response to hypoxia. Exogenous erythropoietin supplementation, through the use of erythropoiesis-stimulating agents, together with correction of iron deficiency, has been the standard treatment for the treatment of anemia associated with kidney disease.

**Contents:** The need for high doses of erythropoiesis-stimulating agents to achieve a target hemoglobin level has been related to resistance to erythropoietin, a greater number of adverse effects, and higher mortality. This review analyzes the role of new molecules in the treatment of renal anemia, focusing on the benefit that their use can have in cases of resistance to erythropoietin.

**Conclusion:** The development of new molecules to treat renal anemia, such as stabilizers of hypoxia-inducible factor, allow endogenous stimulation of erythropoietin and improve the bioavailability of iron, in patients with resistance to erythropoietin where they could play a prominent role with close supervision.

**Keywords:** Erythropoiesis, Erythropoietin, Erythropoiesis-Stimulating Agents, Hypoxia-Inducible factor, Hypoxia-Inducible factor inhibitors, Chronic kidney disease.

---

## Introducción

La eritropoyesis es el proceso gradual de diferenciación de células precursoras hematopoyéticas de la médula ósea, cuyo resultado se traduce en producción de glóbulos rojos [1]. La estimulación eritropoyética en la médula ósea se ejerce, fundamentalmente, por la acción de la eritropoyetina, una hormona reguladora producida en los riñones en condiciones de hipoxia [2]. Además, en la síntesis de la hemoglobina, el hierro desempeña un papel preponderante, un micronutriente muy ubicuo en el ambiente, pero poco biodisponible, por lo que el organismo humano cuenta con un sistema cerrado de reciclaje y conservación férrica [3,4].

La enfermedad renal crónica (ERC), particularmente en estadios avanzados, suele asociarse con una disminución de producción endógena de eritropoyetina que, unida a otros factores, es responsable (en parte) de la anemia renal en el paciente renal [5]. El descubrimiento de la eritropoyetina recombinante humana, con el desarrollo posterior de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE), ha supuesto una revolución en el tratamiento de la anemia renal: la administración exógena de eritropoyetina, la cual ha permitido incrementar los valores de la

hemoglobina, en detrimento de las transfusiones sanguíneas, un proceso muy frecuente en la era pre-AEE [6,7]; sin embargo, la necesidad de realizar transfusiones periódicas en pacientes que reciben terapia con AEE o con altas dosis de estos agentes, para conseguir unos valores “objetivo” de hemoglobina, podrían indicar la existencia de una resistencia a la acción de la eritropoyetina.

Otro hito relevante en el conocimiento y potenciación de la eritropoyesis ha sido a través del estudio de productos génicos inducidos por la hipoxia, entre los cuales se incluyen factores de transcripción como el factor inducible por la hipoxia (*HIF*, según sus siglas en inglés) [8,9].

Las deficiencias absoluta o funcional, tanto de la eritropoyetina como del hierro, han sido consideradas como los principales factores de anemia o resistencia a la acción de la eritropoyetina, pero no los únicos [7]. En esta revisión, además de considerar la resistencia o hiporrespuesta a la eritropoyetina o AEE, se considera el papel que podrían desempeñar los nuevos agentes estabilizadores del *HIF* en el manejo de la anemia renal.

## **Evolución histórica de moléculas relacionadas con anemia renal**

La anemia y su relación con la enfermedad renal fue establecida hace casi doscientos años por Richard Bright [10], sin embargo, no fue sino hasta 1957 cuando Jacobson *et al.* documentaron, por primera vez, la asociación entre eritropoyesis y riñón, a través de la identificación de un factor de crecimiento eritroide, en respuesta a la anemia y que correspondía con la eritropoyetina [11,12]. La disponibilidad de la eritropoyetina recombinante humana y el desarrollo de los AEE, a partir del año 1989, ha supuesto un importante avance a la hora de tratar la anemia renal en las últimas décadas [13].

## **Definiciones**

### ***Anemia en enfermedad renal crónica***

La definición de “anemia en ERC”, recogida en las guías KDIGO del año 2012, por presencia de un valor de hemoglobina < 13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres, se ha mantenido hasta la actualidad [14], sin embargo, estos valores de hemoglobina que definen a la anemia no son los mismos que se utilizan para iniciar el tratamiento corrector para esta enfermedad [5]. Ni la definición de anemia renal ni los objetivos para indicar tratamiento han cambiado, a pesar de los recientes avances en las terapias anti-anemia renal [15].

## ***Deficiencia absoluta y funcional de hierro***

Niveles de saturación de transferrina  $<20\%$  junto con valores de ferritina  $<100$  ng/ml en población con ERC no diálisis (o  $<200$  ng/dl en pacientes de diálisis) definen la “deficiencia absoluta férrica”, mientras que la presencia de niveles de ferritina en rango normal o elevado definen la “deficiencia férrica funcional”, siempre que los valores de transferrina sean bajos [5,16].

## ***Eritropoyetina y agentes estimuladores de eritropoyesis***

La eritropoyetina es una glicoproteína de 30,4 kDa que está compuesta por 165 aminoácidos [12] y su producción principal ocurre en células del intersticio renal [5]. Por su parte, la eritropoyetina circulante se une a receptores específicos en la superficie de precursores eritroides, contribuyendo a su maduración funcional [12].

Finalmente, el desarrollo de la “eritropoyetina recombinante humana”, una glicoproteína equivalente biológicamente con el componente endógeno y administrada de forma exógena para el tratamiento de la anemia renal, ha permitido incrementar los valores de la hemoglobina hasta un nivel objetivo y mejorar la supervivencia, la función cognitiva y la calidad de vida de pacientes, así como reducir la cantidad de hospitalizaciones [6]; sin embargo, su uso no está exento de efectos secundarios, los cuales pueden relacionarse con correcciones excesivas de anemia o por el empleo de dosis elevadas de AEE, para conseguir una respuesta adecuada a eritropoyetina.

## ***Resistencia a eritropoyetina***

La dificultad para conseguir un nivel de hemoglobina objetivo, a pesar de una dosis mayor de la habitual con AEE, es lo que define la resistencia a la eritropoyetina [17]. Desde hace unos años se ha considerado el “índice de resistencia a eritropoyetina” como: unidades de eritropoyetina semanal/peso en kg/valor de hemoglobina, donde un índice elevado indica la existencia de factores que frenan la eritropoyesis [18]. Además, algunos autores han relacionado un índice de resistencia a eritropoyetina elevado como un marcador de mortalidad, tanto en pacientes de hemodiálisis crónica [19, 20], como en pacientes con ERC no diálisis [21]. Se estima que aproximadamente un 10 % de pacientes que reciben terapia con AEE presentan una menor respuesta o una inadecuada [21, 22], y diversas causas se han relacionado con la resistencia a la eritropoyetina, como se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Principales causas de resistencia a eritropoyetina

|                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Deficiencia de hierro (absoluta o funcional)                                                         |
| Deficiencia de ácido fólico o vitamina B12                                                           |
| Procesos inflamatorios                                                                               |
| Incremento de hepcidina                                                                              |
| Infecciones                                                                                          |
| Elevada comorbilidad                                                                                 |
| Inhibidores del eje renina angiotensina aldosterona/<br>bloqueantes de receptores de angiotensina II |
| Patología cardíaca                                                                                   |
| Aplasia pura de células rojas                                                                        |
| Tumores                                                                                              |
| Toxicidad por aluminio                                                                               |
| Hiperparatiroidismo mal controlado                                                                   |
| Hipotiroidismo                                                                                       |

**Fuente:** elaboración propia.

## Resultados

### Nuevas moléculas implicadas en la patogenia de la anemia

#### *Eje hepcidina-ferroportina*

Desde el año 2000, se descubrió que la hepcidina, una proteína de 25 aminoácidos de producción hepática, desempeña un papel fundamental en la regulación del metabolismo del hierro y, por ende, en la eritropoyesis. En situaciones de inflamación, los niveles de hepcidina se incrementan, produciéndose un secuestro del hierro dentro de las células, al interiorizar y degradar la ferroportina, la principal proteína exportadora del hierro. Como consecuencia, existe una menor disponibilidad de hierro circulante y, por tanto, una peor respuesta eritropoyética [23,24].

#### *Factor inducible por la hipoxia*

El *HIF* es un factor de transcripción clave en respuesta a la hipoxia [9]. La primera identificación y caracterización de *HIF*-1 alfa fue descrita por Wang *et al.* en células de mamíferos, y su presencia era necesaria para la activación transcripcional, mediada por el potenciador del gen de la eritropoyetina en células hipóxicas [25]. El *HIF* es un heterodímero compuesto por dos subunidades ( $\alpha$  y  $\beta$ ): donde la subunidad  $\beta$  está presente constantemente, conocida también como translocador nuclear del receptor de hidrocarburo de arilo, mientras que la subunidad  $\alpha$  es un factor limitante para la creación del heterodímero funcional [26].

La regulación de la actividad del *HIF* se hace por una familia de enzimas llamada dominio prolil hidroxilasa, de la cual existen tres miembros: prolil hidroxilasa 1, 2 y 3 [26]. En condiciones normales de oxigenación, el *HIF* es degradado por la acción de la prolil-hidroxilasa, sin embargo, en condiciones de hipoxemia, la prolil-hidroxilasa disminuye su actividad, con la finalidad de hacer proliferar el *HIF- $\alpha$*  y formar el heterodímero funcional, con su unión a la subunidad  $\beta$  y favorecer la expresión de genes, entre ellos, los de eritropoyesis [5, 26] y los genes involucrados en la captación y el transporte del hierro [27].

## **Papel de los estabilizadores del *HIF* en el tratamiento de la anemia renal**

Los inhibidores del enzima prolil-hidroxilasa del *HIF* (o estabilizadores del *HIF*) representan un nuevo grupo farmacológico para el tratamiento de la anemia renal, a través de favorecer la síntesis endógena de eritropoyetina y mejorar la disponibilidad del hierro [26, 28], cuya administración es oral. Dentro de este grupo farmacológico, se han realizado ensayos clínicos con daprodustat, roxadustat, vadadustat, enarodustat, desidustat y molidustat [5]. En la tabla 2, se resumen los principales estudios realizados con daprodustat, tanto en pacientes con ERC no diálisis [29, 30], como en hemodiálisis crónica [31, 32], diálisis peritoneal [33] o pacientes con incidentes de diálisis [34], donde se demuestra su eficacia en conseguir o mantener los niveles de hemoglobina objetivo.

La mayoría de estos estabilizadores del *HIF* han recibido la aprobación clínica para su uso en el continente asiático, que es donde más experiencia acumulada se tiene [35–39].

Para su manejo en la práctica clínica, la Sociedad de Nefrología de Asia-Pacífico (Asian Pacific Society of Nephrology) ha establecido un documento con recomendaciones de uso, basado en opiniones de expertos e investigadores, así como aspectos relativos a posibles efectos adversos [40]. Este último punto, concerniente a la seguridad, fundamentalmente a largo plazo, es el que más controversia genera y deriva de su mecanismo de acción, en el que además de genes de eritropoyesis, se pueden activar otros genes como los relacionados con la angiogénesis (progresión de tumores o empeoramiento de retinopatía) [41, 42].

## **Discusión**

### **Posibles indicaciones para el tratamiento con estabilizadores del *HIF***

En pacientes con ERC no diálisis y en diálisis peritoneal, la administración por vía oral (en lugar de parenteral) y la ausencia de conservación en frío puede ser una indicación [5]. Respecto a pacientes de hemodiálisis, estos agentes podrían estar indicados en aquellos pacientes con

**Tabla 2.** Principales ensayos clínicos de tratamiento activo con daprodustat y respuesta en control de anemia

| Autor, publicación/ referencia   | Estudio      | Fase ensayo, localización | ERC                | Daprodustat vs comparador                                                | Resultado                                            |
|----------------------------------|--------------|---------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Singh, NEJM 2021 [29]            | NCT02876835  | III, internacional        | No diálisis        | Darbepoetina <b>alfa</b>                                                 | No inferior                                          |
| Nangaku, Am J Nephrol 2021 [30]  | NCT02791763. | III, Japón                | No diálisis        | Epoetin beta pegol (continuous erythropoietin receptor activator) [CERA] | No inferior en mantener hemoglobina Buena tolerancia |
| Akizawa, Cjasn, 2020 [31]        | NCT02969655  | III, Japón                | HD                 | Darbepoetina <b>alfa</b>                                                 | No inferior                                          |
| Singh, NEJM 2021 [32]            | NCT02879305. | III, internacional        | HD DP              | Epoetin <b>alfa</b><br>Darbepoetina <b>alfa</b>                          | No inferior                                          |
| Kanai, Ther apher dial 2021 [33] | NCT02791763  | III, Japón                | DP                 | Tratamiento activo                                                       | Mantiene niveles de hemoglobina                      |
| Singh, JAMA Intern Med 2022 [34] | NCT03029208. | III, internacional        | Incidentes (HD/DP) | Darbepoetina <b>alfa</b>                                                 | No inferior                                          |

**Nota:** HD: Hemodiálisis; DP: Diálisis Peritoneal.

**Fuente:** elaboración propia.

datos de resistencia a eritropoyetina, en los que sea necesario el uso de dosis elevadas de AEE o que muestren mala utilización de hierro para lograr el valor de hemoglobina deseable [5].

## Conclusiones

Los agentes estimuladores de eritropoyesis, junto a la suplementación férrica, representan el tratamiento estándar para la anemia renal; además, la resistencia a la eritropoyetina se sospecha ante la necesidad de dosis elevadas de agentes estimuladores de eritropoyesis, para conseguir un nivel objetivo de hemoglobina, donde los estabilizadores del *HIF* son un nuevo grupo farmacológico para tratar la anemia renal, especialmente en pacientes con sospecha de resistencia a la eritropoyetina.

## Puntos clave

1. El riñón desempeña un papel clave en la eritropoyesis, a través de la producción de eritropoyetina y, por tanto, en la producción de glóbulos rojos.
2. Las causas, tanto de anemia renal como de resistencia a la acción de eritropoyetina, son multifactoriales.
3. La invención de eritropoyetina recombinante humana y el desarrollo de agentes estimuladores de eritropoyesis, junto con la suplementación férrica, han sido los pilares fundamentales en el tratamiento de la anemia renal.
4. La resistencia a la eritropoyetina se ha definido con el índice de resistencia a la eritropoyetina y suele situarse en torno a un 10 % de los pacientes con agentes estimuladores de eritropoyesis.
5. La inhibición de prolin-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia representa un nuevo grupo farmacológico en el tratamiento de anemia renal, cuyo mecanismo de acción permite estimular la síntesis endógena de eritropoyetina y mejorar la disponibilidad del hierro.
6. Los ensayos clínicos han demostrado la efectividad de los estabilizadores del factor inducible por hipoxia en conseguir niveles objetivo de hemoglobina; sin embargo, aspectos relativos a la seguridad a largo plazo quedan pendientes por dilucidar.
7. Las principales indicaciones de los estabilizadores del factor inducible por hipoxia para lograr valores de hemoglobina objetivo en pacientes con enfermedad renal crónica podrían ser: simplificar el tratamiento de anemia de pacientes sin diálisis y en diálisis peritoneal (al poder ser tratados por vía oral en vez de parenteral) y pacientes de hemodiálisis que requieren altas dosis de agentes estimuladores de eritropoyesis.

## Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la realización del estudio.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés relacionado con el estudio.

## Implicaciones éticas

El autor declara que no hay implicaciones éticas en la escritura o publicación del presente artículo.

## Referencias

- [1] Nandakumar SK, Ulirsch JC, Sankaran VG. Advances in understanding erythropoiesis: evolving perspectives. *Br J Haematol.* 2016;173(2):206-18. <https://doi.org/10.1111/bjh.13938> ↑Ver página 2
- [2] Tsiftoglou AS. Erythropoietin (EPO) as a key regulator of erythropoiesis, bone remodeling and endothelial transdifferentiation of multipotent Mesenchymal Stem Cells (MSCs): implications in regenerative medicine. *Cells.* 2021;10(8):2140. <https://doi.org/10.3390/cells10082140> ↑Ver página 2
- [3] Adamson JW. Regulation of red blood cell production. *Am J Med.* 1996;101(2A):4S-6S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00160-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00160-x) ↑Ver página 2
- [4] Nemeth E, Ganz T. Hepcidin-Ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6493. <https://doi.org/10.3390/ijms22126493> ↑Ver página 2
- [5] Heras-Benito M. Anemia renal: tratamientos actuales y moléculas emergentes. *Rev Clin Esp.* 2023;223(7):433-9. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2023.04.005> ↑Ver página 2, 3, 4, 6, 7
- [6] Tong EM, Nissenson AR. Erythropoietin and anemia. *Semin Nephrol* 2001;21(2):190-203. <https://doi.org/10.1053/snep.2001.20939> ↑Ver página 3, 4
- [7] Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(supl. 7):25-8. [https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl\\_7.25](https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_7.25) ↑Ver página 3
- [8] Wang GL, Semenza GL. Oxygen sensing and response to hypoxia by mammalian cells. *Redox Rep.* 1996;2(2):89-96. <https://doi.org/10.1080/13510002.1996.11747034> ↑Ver página 3
- [9] Bernhardt WM, Warnecke C, Willam C, Tanaka T, Wiesener MS, Eckardt KU. Organ protection by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Methods Enzymol.* 2007;435:221-45. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(07\)35012-x](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(07)35012-x) ↑Ver página 3, 5
- [10] Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease, accompanied with the secretion of albuminous urine. *Med Chir Rev.* 1836;25(49):23-35. ↑Ver página 3

- [11] Jacobson O, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erithropoiesis. *Nature*. 1957;179(4560):633-4. <https://doi.org/10.1038/179633a0> ↑Ver página 3
- [12] Priyadarshi A, Shapiro JL. Erythropoietin resistance in the treatment of the anemia of chronic renal failure. *Semin Dial*. 2006;19(4):273-8. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2006.00172.x> ↑Ver página 3, 4
- [13] Fishbane S, Nissenson AR. Anemia management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2010;78(supl. 117):s3-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.188> ↑Ver página 3
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2(2012):279-335. ↑Ver página 3
- [15] Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, Haase VH, Johansen KL, Nangaku M, *et al*. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies Conference. *Kidney Int*. 2023;104(4):655-80. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.05.009> ↑Ver página 3
- [16] Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, *et al*. [Anemia of chronic kidney disease: protocol of study, management and referral to Nephrology]. *Aten Primaria*. 2018;50(1):60-4. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2017.09.007> ↑Ver página 4
- [17] Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):137-41. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2004.09.024> ↑Ver página 4
- [18] Kaysen GA, Müller HG, Ding J, Chertow GM. Challenging the validity of the EPO index. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(1):157-66. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.09.013> ↑Ver página 4
- [19] López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*. 2008;74(supl. 111):S75-81. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.523> ↑Ver página 4
- [20] Okazaki M, Komatsu M, Kawaguchi H, Tsuchiya K, Nitta K. Erythropoietin resistance index and the all-cause mortality of chronic hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2014;37(2):106-12. <https://doi.org/10.1159/000358215> ↑Ver página 4
- [21] Guerreros-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney

- disease and heart disease. *Nefrología*. 2012;32(3):343-52. <https://doi.org/10.3265/nefrologia.pre2012.jan.11111> ↑Ver página 4
- [22] van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(1):47-57. <https://doi.org/10.1038/ncpneph0655> ↑Ver página 4
- [23] Ginzburg YZ. Hepcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm*. 2019;110:17-45. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.002> ↑Ver página 5
- [24] Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-72. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124> ↑Ver página 5
- [25] Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(12):5510-4. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5510> ↑Ver página 5
- [26] Gupta N, Wish JB. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors: a potential new treatment for anemia in patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;69(6):815-26. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.011> ↑Ver página 5, 6
- [27] Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):389. <https://doi.org/10.3390/ijms19020389> ↑Ver página 6
- [28] Bonomini M, Del Vecchio L, Sirolli V, Locatelli F. New treatment approaches for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(1):133-42. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.06.030> ↑Ver página 6
- [29] Singh AK, Carroll K, McMurray JJ, Solomon S, Jha V, Johansen KL, *et al*. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2313-24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113380> ↑Ver página 6, 7
- [30] Nangaku M, Hamano T, Akizawa T, Tsubakihara Y, Nagai R, Okuda N, *et al*. Daprodustat compared with epoetin beta pegol for anemia in Japanese not on dialysis: a 52-week randomized open label phase 3 trial. *Am J Nephrol*. 2021;52(1):26-35. <https://doi.org/10.1159/000513103> ↑Ver página 6, 7

- [31] 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.* 2020;15(8):1155-65. <https://doi.org/10.2215/cjn.16011219> ↑Ver página 6, 7
- [32] 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.* 2021;385(25):2325-35. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2113379> ↑Ver página 6, 7
- [33] Kanai H, Nangaku M, Nagai R, Okuda N, Kurata K, Nagakubo T, *et al.* Efficacy and safety of daprodustat in Japanese peritoneal dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2021;25(6):979-87. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13686> ↑Ver página 6, 7
- [34] Singh AK, Cizman B, Carroll K, McMurray JJ, Perkovic V, Jha V, *et al.* Efficacy and safety of daprodustat for treatment of anemia of chronic kidney disease in incident dialysis patients: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(6):592-602. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.0605> ↑Ver página 6, 7
- [35] Dhillon S. Roxadustat: first global approval. *Drugs.* 2019;79(5):563-72. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01077-1> ↑Ver página 6
- [36] Markham A. Vadadustat: first approval. *Drugs.* 2020;80(13):1365-71. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01383-z> ↑Ver página 6
- [37] Dhillon S. Daprodustat: first approval. *Drugs.* 2020;80(14):1491-97. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01384-y> ↑Ver página 6
- [38] Markham A. Enarodustat: first approval. *Drugs.* 2021;81(1):169-74. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01444-3> ↑Ver página 6
- [39] Dhillon S. Desidustat: first approval. *Drugs.* 2022;82(11):1207-12. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01744-w> ↑Ver página 6
- [40] Yap DHY, McMahon LP, Hao CM, Hu N, Okada H, Suzuki Y, *et al.* Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. *Nephrology.* 2021;26(2):105-18. <https://doi.org/10.1111/nep.13835> ↑Ver página 6
- [41] Roger SD, Coyne DW. HIF-prolyl hydroxylase inhibitors: confirmed efficacy with uncertain safety. *Am J Nephrol.* 2021;52(10-11):894-8. <https://doi.org/10.1159/000518073> ↑Ver página 6

- [42] Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: advantages and disadvantages. Eur J Pharmacol. 2021;912:174583. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174583> ↑[Ver página 6](#)