



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Daprodustat para el tratamiento de anemia en pacientes no
sometidos a diálisis

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTORA:

Guevara Salcedo, Lila Rosa (orcid.org/0000-0002-8303-1659)

ASESOR:

Mg. Barboza Meca, Joshuan Jordano (orcid.org/0000-0002-2896-1407)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades No Transmisibles

LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

TRUJILLO – PERÚ

2023

DEDICATORIA

Dedico este sueño anhelado, hoy hecho realidad a mis motores y motivos de vida, mis padres, quienes con su apoyo incondicional lo han permitido posible.

AGRADECIMIENTO

A mi madre Agripina Salcedo, a mi papá Rodolfo Guevara, a cada uno de mis hermanos y padrinos por su apoyo incondicional para cumplir con los objetivos propuestos en el transcurso de la investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula	
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento	iii
Índice de contenidos.....	iv
Índice de tablas	v
Resumen	vi
Abstract.....	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. METODOLOGÍA.....	12
3.1 Tipo y diseño de investigación.....	12
3.2 Variables y operacionalización.....	13
3.3 Población, muestra y muestreo	13
3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	14
3.5 Método de análisis de datos.....	15
3.6 Aspectos éticos	15
IV. RESULTADOS	17
V. DISCUSIÓN	23
VI. CONCLUSIÓN.....	xxv
VII. RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS.....	27
ANEXOS	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos.....	18
Tabla 2. Resumen de resultados de eficacia y seguridad primarios y secundarios	21
Tabla 3. Resumen de resultados de seguridad.....	22

RESUMEN

Introducción; La anemia es la complicación más frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica no dializados y dializados debido a la deficiencia de EPO y hierro que causa su fisiopatología. Actualmente existen diferentes medios para corregir la anemia desde agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) hasta suplementos en hierro. Los HIF- PHI son agentes estimulantes de la eritropoyesis que potencian la función fisiológica de la eritropoyetina endógena y tienen menos efectos adversos cardiovasculares. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de la Daprodustat comparado con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis. **Materiales y métodos:** Se usarán cuatro bases de datos para la búsqueda de documentos. Se incluirán solo ECA (Ensayos controlados aleatorizados). Se procederá a utilizar el método de verificación de elementos de referencia para meta-análisis y revisiones sistemáticas (PRISMA-2020) para la realización de la revisión sistemática. **Resultados:** Basados en los estudios se espera que el daprodustat tenga un efecto significativo en la elevación de la hemoglobina y transferrina, revirtiendo así el cuadro de anemia en pacientes no sometidos a diálisis.

Palabras clave: Anemia, diálisis, enfermedad renal crónica, hemoglobina. (Fuente: DeCS)

ABSTRACT

Introduction: Anemia is the most frequent complication in patients with chronic kidney disease who are not on dialysis and on dialysis due to the deficiency of EPO and iron that causes its pathophysiology. Currently there are different means to correct anemia from erythropoiesis-stimulating agents such as iron supplements. HIF-PHI are erythropoiesis-stimulating agents that enhance the physiologic function of endogenous erythropoietin and have fewer cardiovascular adverse effects.

Objective: To assess the efficacy of Daprodustat compared to placebo or other treatments in patients with anemia not undergoing dialysis.

Materials and methods: Four databases will be used to search for documents. Only RCTs (Randomized Controlled Trials) will be included. The reference element verification method for systematic reviews and meta-analysis (PRISMA-2020) will be used to carry out the systematic review.

Results: Based on the studies, daprodustat is expected to have a significant effect on the elevation of hemoglobin and transferrin, thus reversing the anemia in patients not undergoing dialysis.

Keywords: Anemia, dialysis, chronic kidney disease, hemoglobin. (Source: DeCS).

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha visualizado que la prevalencia de la anemia esta en aumento constante, es por ello que mediante progresa la ERC y más aún en estadios avanzados, donde aumenta la severidad de la anemia, logra que varíe la prevalencia del estadio 1 al estadio 5 de 8,4 % a 53,4 %v(1). La prevalencia de IDA (anemia por deficiencia de hierro) también es alta en los pacientes con ERC, y afecta aproximadamente a la mitad de los pacientes con ERC-ND; sin embargo, IDA no varía entre las etapas de la ERC (2).

La anemia es un signo determinado laboratorialmente de una enfermedad más que una enfermedad en sí misma, y es establecida a través del nivel de hemoglobina; siendo un valor (Hb) por debajo de 13 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres (3) conceptualizado como anemia. La anemia es una de las complicaciones secundaria de la ERC (4) causada por conjuntos de mecanismo fisiopatológicos que se producen, basados en la insuficiencia relativa de EPO y la alteración en el metabolismo del hierro. Actualmente los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y los suplementos de hierro concomitantes son el estándar en el tratamiento de la anemia de la ERC en Japón (5).

Sin embargo, existe evidencia que la mayoría de los AEE están asociados con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y mortalidad por todas las causas) y exacerbación de la hipertensión arterial, aún más cuando se tratan determinan valores de hemoglobina más altos que los recomendados como abjetivos de tratamiento (6–10).

Durante la búsqueda de tratamientos para la ERC con menos efectos secundarios se ha descubierto mecanismos a través de la vía de detección de oxígeno y la identificación de compuestos que inducen la síntesis y secreción de eritropoyetina endógena, representando un plan alternativo y novedoso para corregir la anemia de la ERC. Los compuestos HIF (factor inducible por hipoxia) tienen como función activar la transcripción de genes que estimulan la eritropoyesis a través de la inhibición de las enzimas del dominio proliil hidroxilasa (PH) (11).

Estos genes al inhibir la PH estabilizan los factores de transcripción de HIF- α e induce a los genes de respuesta a HIF involucrados en la adaptación a la hipoxia

que incluye la eritropoyetina endógena, el factor de crecimiento endoteio vascular y otros genes que se encargan de regular la captación, movilización y transporte de hierro a la disminución de la producción de hepcidina (12,13).

Dentro de las multiples ventajas que presentan los agentes HIF-PHI y que en comparación con los AEE convencionales; se encargan de estimular la producción y el uso del recurso fisiológico de la eritropoyetina endógena, así como la mayor accesibilidad de hierro tatraves de la captación para la eritropoyesis, atraves de una dosificación oral adecuada corrige la anemia en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con AEE, siendo a sí una alternativa de tratamiento.(14–16)

Por lo tanto, se formuló el siguiente problema de investigación: ¿Cuál es la eficacia de la Daprodustat comparado con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis?

A pesar de la diversidad de tratamientos actuales para la anemia, el tratamiento con EPO fue una alternativa de tratamiento que se restringió inicialmente a pacientes en diálisis que tenían una Hb muy baja, con la finalidad de reducir la tasa de transfusión de glóbulos rojos que los pacientes requerian. Actualmente los AEE son uno de los pilares en el tratamiento para la anemia en la ERC y ello incluye a pacientes con ERC sin diálisis (ND-CKD). Los niveles séricos de EPO no se miden de forma rutinaria debido a la limitación de su accesibilidad,es por ellos que la eritropoyesis adecuada se evalúa indirectamente en la ERC mediante las mediciones de Hb, la cual es indicativo para iniciar el tratamiento y sirven como base para los objetivos del tratamiento. Tambien podemos determinar el almacenamiento de hierro en el organismo mediante la combinación del porcentaje de la saturación de transferrina y concentración de ferritina.(17).

Es importante destacar que la sintomatología causada por la anemia, incluye lla reducción del funcionamiento físico y la fatiga, han sido identificados frecuentemente en los pacientes con ERC (19). Los HIF denominados inhibidores del dominio de prolil hidroxilasa (PHI) se administran por vía oral y tienen el potencial de lograr una eritropoyesis efectiva a través de la elevación modesta en los niveles de Hg y similar en las concentraciones de EPO que otros tratamientos para la anemia en la ERC. Uno de sus objetivos es el disminuir el nivel de hepcidina, lo cual aumentaría la biodisponibilidad del hierro oral y con ello mejoraría la utilización del hierro de las

reservas hepáticas, mecanismos pilar para corregir la eritropoyesis restringida en hierro originada en la anemia asociada de la ERC.

Dentro de los agentes HIF-PHI, hacen referencia que el dapradustat presenta cierta superioridad frente a los PHI sobre los AEE y rhEPO; debido a la elevación de la hemoglobina sin exponer al paciente a dosis altas de EPO, lo cual ocasionaría incrementos en la presión arterial (PA) asociados con la rhEPO intravenosa (IV) y los AEE, corregir la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, lo cual disminuye la demanda de terapia de reemplazo de hierro; y evitar la necesidad de inyección parenteral que es dolorosa e incómoda en los pacientes (21).

Por ende, el estudio tendrá por **objetivo general** evaluar la eficacia del Daprodustat comparado con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis. Al mismo tiempo los **objetivos específicos** son: Describir la seguridad farmacológica del Dapeodustat comparado con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis. Determinar los valores de laboratorio de las moléculas implicadas en las vías relacionadas con la anemia al implementar el Dapeodustat comparado con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis.

Por otro lado, la **hipótesis de investigación** es la siguiente: La daprodustat es eficaz comparado con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis.

II. MARCO TEÓRICO

Hammad F. et al (22), (Arabia Saudita, 2022). En este presente estudio determinaron la eficacia a diferentes dosis de daprodustat para pacientes con anemia por enfermedad renal crónica no dializados. Es un estudio metodológico basado en un metaanálisis en red. Inicio procediendo a estudiar cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con un tamaño de muestra total de 4566 pacientes. A través de los resultados lograron evidenciar que el aumento era directamente proporcional, siendo así que cuanto mayor era la dosis de daprodustat, mayor era el cambio en la TIBC sérica (capacidad de unión total al hierro), la ferritina y la hemoglobina desde el inicio del tratamiento. Dentro del estudio cuando se procedió a comparar con el placebo, el Daprodustat 25-30 mg se asoció con un incremento significativo de la hemoglobina sérica (DM = 3,27, IC del 95 % = [1,89; 4,65]), así como también un descenso de la ferritina sérica (DM = -241,77, IC del 95 % = [-365,45; -118,09]) e incremento de TIBC en suero (DM = 18,52, IC del 95 % = [12,17; 24,87]). Por lo cual concluyeron que mientras más alta la dosis del daprodustat esta asociado con mejores resultados de eficacia como la TIBC, la ferritina, TIBC y la hemoglobina. Sin embargo, el estudio presenta brechas debido a que e faltan datos sobre el perfil de seguridad a diferentes dosis del daprodustat, lo cual limitaría su uso farmacológico para el tratamiento de anemia,

Shepshelovich D., et al(23) (Israel, 2016). En este presente estudio se comparo los suplementos de hierro administrados por VO vs VI para el tratamiento de la anemia en la ERC: siendo una revisión sistemática actualizada con metaanálisis. Es un estudio metodológico que se basó en investigar en ensayos clínicos y metaanálisis, se procedio a identificar 24 ensayos, de los cuales 13 incluyeron 2369 pacientes con CKD en los respectivos estadios 3 a 5 y 11 incluyeron 818 pacientes con CKD en estadios de 5D. Los resultados obtenidos permitió determinar que los pacientes tratados con hierro IV presentaban mayor posibilidad de alcanzar una optima respuesta de hemoglobina , aumentando así la Hb > 1 g/dL (cocientes de riesgo [RR] de 1,61 [IC del 95 %, 1,39-1,87] para estadios de ERC 3-5 y 2,14 [IC del 95 %, 1,68- 2.72] para ERC estadio 5D. A través de la investigación concluyeron que en el análisis de seguridad; hubo tasas similares de mortalidad y efectos adversos graves, así como eventuales, lo cual limitaría su uso, Sin embargo el tratamiento de hierro IV se asoció con un mayor riesgo de hipotensión (RR, 3,71; IC del 95 %, 1,74 a 7,94) y eventos positivos como menos adversos gastrointestinales (RR, 0,43; IC del 95 %, 0,28 a 0,67) en comparación a otros tratamientos. En el estudio también

plasman recomendaciones actuales para el reemplazo de hierro IV para pacientes con CKD en estadio 5D, respaldando su uso de hierro IV para pacientes con CKD en estadios 3 a 5.

Dengpiao X., et al (24) (China, 2018). En este presente estudio determinaron el efecto del daprodustat sobre la anemia en pacientes con ERC: un metaanálisis. Es un estudio metodológico que basó en la investigación de ensayos clínicos controlados aleatorios. La investigación inicio cuando se estudiaron cuatro estudios de ensayos controlados aleatorios donde compararon la eficacia del daprodustat con el placebo para pacientes anémicos con ERC. Los resultados evidenciaron que en comparación con los grupos de placebo, los grupos de daprodustat aumentaron significativamente la hemoglobina (DMP 1,29 g/dL; IC del 95 % 0,96-1,62, $p < 0,00001$), la transferrina (DMP 0,67 g/dL; IC del 95 % 0,45-0,89, $p < 0,00001$) y capacidad total de fijación de hierro (DMP 9,97 g/dL; IC 95 % 6,07-13,8, $p < 0,00001$). También se evidencio que los grupos de daprodustat disminuyeron significativamente la hepcidina (DMP - 76,1 $\mu\text{g/L}$; IC del 95 % - 91,8 a - 60,3, $p < 0,00001$) y la ferritina (DMP - 63,6 $\mu\text{g/L}$; IC del 95 % - 96,6 a - 30,7, $p = 0,0002$) en comparación con la del grupo de placebo. Además, no existió evidencia significativa en la diferencia de eventos adversos entre ambos grupos de estudió. Concluyendo así que el Daprodustat podría aumentar los niveles de hemoglobina sin necesidad de aumentar los eventos adversos a corto plazo, pudiendo ser así una opción valiosa y necesraia para los pacientes anémicos con ERC en estadios avanzados en el futuro.

Nangaku M., et al (25) (Japan, 2022). En este presente estudio se evaluó la seguridad del daprodustat en pacientes con anemia secundaria a la ERC: un análisis a base de un conjunto de estudios de fase 3 en Japón. El estudio metodológico se basó en la investigación de estudios en fase 3. Inicio procediendo a estudiar 3 estudios japoneses de fase 3 en pacientes dependientes de diálisis e independientes de diálisis con anemia secundaria a la ERC. Los resultados evidenciaron que la mediana de la duración a la exposición del fármaco fue de 365 días tanto para daprodustat (N = 369) como para el agente estimulante de la eritropoyesis inyectable (ESA, N = 285). Siendo así la incidencia por 100 años-paciente de eventos adversos (AA) durante la terapia fue de 363,1 y 306,4 en los grupos de daprodustat y ESA, respectivamente. Tambien se evidencio incidencia por 100 pacientes-año de eventos tromboembólicos y retinianos fue de 5,55 y 6,91 Daprodustat 6,28 y 7,46 ESA, respectivamente. Se evidencio que los eventos cardiovasculares y de malignidad fueron similares ambos

grupos, sin embargo se tiene que tener en cuenta que la brecha de este estudio fue el tamaño de la muestra y la duración del estudio. Por lo cual concluyeron que la seguridad del daprodustat fue comparable a la de ESA en este análisis combinado, aunque se necesitaría más investigaciones a gran escala para evaluar los riesgos a largo plazo, incluidos los eventos cardiovasculares y de malignidad.

Kaneez F., et al (26) (Alemania, 2022). En el presente estudio de evaluo y analizo la seguridad y eficacia de daprodustat para la anemia de la enfermedad renal crónica en estadios avanzados: siendo así un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. El estudio metodológico se basó en ensayos clínicos, se inicio procediendo a estudiar 8 ensayos clínicos que incluyeron datos de 8245 pacientes con ERC en estadios avanzados DD-CKD y NDD-CKD. A través de los resultados se evidencio que al compararlo con la rhEPO el daprodustat obtuvo la misma eficacia en el aumento de los niveles de hemoglobina tanto en DD-CKD (DM: 0,10; IC del 95 % [- 0,13, 0,34]; p = 0,50) como en pacientes con NDD-CKD (DM: - 0,01; IC del 95 % [- 0,38; 0,35]; p = 0,95) subgrupos. También se evidencia que el Daprodustat se encargó de reducir significativamente los niveles de hepcidina y aumentó los niveles TIBC en ambos subgrupos. Además, el daprodustat disminuyo la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (RR: 0,89; IC 95 %: 0,89-0,98; p = 0,02) y su componente de infarto de miocardio (IM) (RR: 0,74; IC 95 %: 0,59). -0,92; p = 0,006) en el subgrupo DD-CKD. Por lo cual concluyeron que el daprodustat tiene una eficacia similar en comparación con rhEPO para el tratamiento de la anemia de la ERC en estadios avanzados. Durante el tratamiento, se indicó que existe una experiencia reducida de MACE en pacientes con DD-CKD en comparación con los pacientes con rhEPO. Asimismo, presenta efectos sobre el metabolismo del hierro, donde se evidencio que variaron según el valor de hemoglobina, siendo daprodustat el mas destracado en comparación con rhEPO en algunos casos e inferior en otros.

La anemia es una complicación secundaria de una enfermedad establecida que esta asociada muy frecuentemente a la enfermedad renal crónica y esta vinculado con una menor calidad de vida en estos pacientes (27).

La anemia en la ERC se establece y presenta cuando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) disminuye gravemente, por lo cual se establece en estadios avanzados de la ERC.

Se analizaron los datos transversales de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) durante el periodo de 2007–2008 y 2009–2010, donde se indicó que la anemia tenía dos veces más prevalencia en pacientes con ERC que en la población general (15,4% vs. 7.6) (1).

Los diversos mecanismos fisiopatológicos desencadenantes de la anemia en la ERC son debido a múltiples factores. Actualmente se considera que la diana del efecto de estos mecanismos es la disminución progresiva de la EPO, lo cual juega un papel importante en el establecimiento y la gravedad de la anemia. Sin embargo, también se han asociado otros factores que contribuyen a que se desencadene la anemia en pacientes con ERC, como es la deficiencia absoluta de hierro debido a pérdidas de sangre o una mala absorción de hierro, el uso ineficaz de las reservas de hierro debido al incremento de las concentraciones de hepcidina secundarios a procesos crónicos, como es el caso del proceso inflamatorio ocasionado por la ERC y comorbilidades asociadas, también una respuesta reducida de la médula ósea a la EPO secundaria a la influencia de toxinas urémicas formadas durante el proceso de la ERC, una vida media reducida de los GR debido a una apoptosis temprana de estas células o deficiencias ácido fólico o vitamina B12 (12).

ETIOLOGÍA

La anemia ocasionada por la ERC se establece debido a múltiples factores; donde el pilar de ellos es la deficiencia relativa de EPO y otros como los inhibidores de la eritropoyesis inducidos por las toxinas urémicas, la supervivencia reducida de los eritrocitos y la homeostasis del hierro alterada, secundaria aumento de la hepcidina. Diversos estudios recientes han identificado que el aumento de hepcidina es secundario a un proceso inflamatorio sistémico, el cual se produce en la ERC y del cual es causante del trastorno de la homeostasis del hierro y por lo tanto de la anemia al alterar la movilización del hierro, tanto de sus reservas corporales como de su absorción (28).

ETIOPATOGENIA

Los múltiples procesos que causan la anemia por CKD, incluyen un mayor nivel de hepcidina asociada a la inflamación sistémica crónica que altera la homeostasis del hierro, secuestrando las reservas de hierro, ocasionando así una disminución GR y una hiporreactividad inducida por la uremia a la eritropoyetina (EPO). Sin embargo, el nivel reducido de EPO se considera el factor principal desencadenante de la

anemia de la ERC en estadios avanzados (28–31) .

FISIOPATOLOGÍA

Las toxinas uremicas producidas por el sistema inflamatorio crónico inhibe la eritropoyesis y por esto se reduce los niveles de EPO, considerandose es el principal factor desencadenante de la anemia de la ERC, sin embargo también se ha descrito otros factores asociados que contribuyen, como es el uso ineficaz de las reservas de hierro debido al incremento de los niveles de hepcidina, la deficiencia absoluta de hierro debido a pérdidas de sangre o una mala absorción de hierro, una respuesta restringida de la médula ósea a la EPO debido a las toxinas urémicas y una apoptosis temprana de los glóbulos rojos o deficiencias de vitamina B12 y/o de ácido fólico (32).

La EPO es una hormona producida predominantemente por las células peritubulares intersticiales similares a fibroblastos de los riñones y en menor cantidad producida por las células peri sinusoidales del hígado, en respuesta a cambios en la tensión de oxígeno tisular (33). La producción de EPO es controlada al nivel de la transcripción del gen EPO y es regulada por diversos factores, uno de los principales que regula su expresión es el sistema del factor inducible por hipoxia (HIF), cuya función depende de los niveles de oxígeno tisular. En escenarios de hipoxia o estrés anémico, el HIF1 se une al gen EPO y activa su expresión. El HIF1 tiene en su composición dos subunidades, HIF1 α y HIF1 β . El HIF1 β se expresa constitutivamente mientras que HIF1 α está virtualmente ausente en condiciones normóxicas. Sin embargo, en condiciones de hipoxia el HIF1 α se acumula y transloca al núcleo, donde se une a HIF1 β , formando un heterodímero de HIF1 α - β el cual se une a secuencias de ADN llamadas elementos de respuesta a la hipoxia (HRE), los cuales regulan la expresión de varios genes sensibles a la hipoxia, ya sea regulando negativamente o positivamente. Esta rápida respuesta adaptativa tiene como objetivo proteger contra el daño celular, evitando así la apoptosis, mejorando el suministro de oxígeno y disminuyendo el consumo de oxígeno. Entre estos genes sensibles a la hipoxia se encuentra el gen EPO, que conduce a la activación y al aumento de la producción de EPO (34)

La angiotensina II es una hormona que regularmente se encuentra aumentada en pacientes con ERC, por lo cual se encarga de aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que conduce a una inhibición de las enzimas prolil

hidroxilasas (PHD) y, por lo tanto a un incremento en los niveles de EPO (35–37).

En escenarios de baja tensión de oxígeno, estimulan la acción de los PHD, lo que permite la estabilización y translocación de HIF1 α al núcleo (38,39). Esta vía es el objetivo del tratamiento de los nuevos inhibidores de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI).

Además, se ha demostrado experimentalmente que la producción de EPO inducida por hipoxia es inhibida por algunas citocinas inflamatorias como la interleucina-1 α (IL-1 α), la IL-1 beta, el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) y el factor de necrosis tumoral - α (TNF- α) (40,41). Sin embargo, se sabe que la ERC conduce a un incremento de la inflamación y de las moléculas de activación inmunitaria, lo que inhibiría la producción de EPO inducida por la hipoxia (42,43).

Los pacientes con CKD presentan una deficiencia funcional de EPO o resistencia a la EPO, donde los niveles normales de EPO coexisten con niveles bajos de hemoglobina (Hb) (44), lo que indicaría que hay una resistencia de la respuesta de la médula ósea a la EPO endógena y exógena en pacientes con CKD. Los diferentes mecanismos que se han planteado como hipótesis para poder explicar la resistencia a la EPO son diversos: se cree que las citoquinas proinflamatorias producidas por la inflamación sistémica, inducen la apoptosis y tienen un efecto tóxico directo a través de la inducción de radicales libres lábiles de óxido nítrico en las células progenitoras eritroides (45,46). También se ha propuesto que las citocinas proinflamatorias regulan a la baja la expresión del receptor de EPO en su superficie. Se ha determinado que las citocinas pueden inducir la producción de péptidos antagonistas que se unen al receptor de EPO inhibiendo la proliferación dependiente de la EPO (47– 50).

Además, la hepcidina (cuya producción aumenta con la inflamación sistémica) también podría contribuir a la resistencia a la EPO, al encargarse de inhibir directamente la proliferación y supervivencia de progenitores eritroides (51), ocasionando una apoptosis temprana, sin embargo se ha descubierto un proceso fisiológico homeostático que conduce a la hemólisis (neocitólisis) selectiva de los glóbulos rojos circulantes jóvenes, contribuyendo así a la resistencia en los pacientes con ERC que reciben EPO exógena (52).

La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes ha sido el

objetivo, es por ello que algunas moléculas del sistema HIF ya han sido estudiadas como nuevas dianas en el tratamiento de la anemia con visión de aumentar la producción endógena de EPO y mejorar así la homeostasis del hierro y la utilidad de las reservas-

El daprodustat es un fármaco que se expresa como molécula activa, administrada por vía oral, una vez al día, y en dosis terapéuticas dependiendo del médico y de la gravedad de la anemia (HB basal). El daprodustat se encarga de inhibir la PH del HIF e imita un estado de hipoxia, esa inhibición del HIF- PH estabiliza la subunidad HIF- α , el cual se dimeriza con la subunidad HIF- β y finalmente se transloca al núcleo para activar el gen EPO y así estimular una eritropoyesis efectiva (53,54).

Los estudios combinados disponibles se han encargado de comparar el efecto del daprodustat en el manejo de la anemia, donde detectaron que daprodustat podría aumentar la hemoglobina con menos eventos adversos que la rhEPO (8).

Además, el daprodustat imita un escenario de hipoxia manteniendo así el nivel de EPO en rango fisiológico y hasta 17 veces menos que el nivel inducido por rhEPO y ESA (20,55). Esta opción terapéutica se utilizaría para lograr disminuir los eventos cardiovasculares asociados con los niveles supra fisiológicos de EPO (56,57).

CLÍNICA

La sintomatología causada por la anemia en la ERC es el deterioro cognitivo, trastornos del sueño, disminución de la calidad de vida, enfermedad cardiovascular y mayor mortalidad en la mayoría de las poblaciones seleccionadas (58–66).

DIAGNÓSTICO

La anemia se clasifica a partir de los niveles de Hgb, actualmente se considera sin anemia cuando el nivel de Hgb $\geq 12/\geq 13$ g/dl en mujeres/hombres; considerándose grado 1 (nivel de Hgb de 10 a $< 12/< 13$ g/dl en mujeres/hombres); grado 2 (nivel de Hgb de 8 a < 10 g/dl) y grado 3+ (nivel de Hgb de < 8 g/dl). En los pacientes con ERC avanzada, el seguimiento por sospecha de anemia comenzará cuando los pacientes muestren una TFGe < 30 ml/min/1,73 m. En los pacientes con CKD sin anemia se debe medir la concentración de Hb, como parte del control de la enfermedad, está clínicamente indicado al menos una vez al año en pacientes con ERC en estadio 3, al menos dos veces al año en pacientes con ERC estadios 4-5ND y mínimamente cada 3 meses en pacientes con CKD en estadios 5HD y 5PD como monitoreo y

control.

Sin embargo, para los pacientes con CKD con anemia que no están siendo tratados con AEE, se recomienda iniciar la medición de Hb cuando esté clínicamente indicado: considerándose cada 3 meses en pacientes con CKD 3–5ND y CKD 5PD, y en los pacientes con CKD 5HD tratados con ESA se debe medir la concentración de Hb al menos una vez al mes (como control (67)).

La anemia secundaria a la ERC se puede clasificar de acuerdo a los valores VCM y HCM; siendo así normocítica, normocrómica e hipoproliferativa. En la década de 1950 se demostró de un factor circulante responsable de estimular la eritropoyesis y el riñón como principal fuente de eritropoyetina (EPO).

Por lo general en la anemia las concentraciones de EPO se encuentran normales o levemente aumentadas, sin embargo en la anemia por ERC las concentraciones de EPO se consideran bajas en relación con el grado de anemia, es por ello que los pacientes anémicos similares con función renal normal tienen concentraciones de EPO 10 a 100 veces más altas que los pacientes con disfunción renal (70–72).

TRATAMIENTO

Los pacientes con ERC que cursan con anemia tuvieron como tratamiento principal la eritropoyetina humana recombinante (rhEPO), agentes estimulantes de EPO (ESA) y suplementos de hierro tanto orales como intravenosos (23,32). Sin embargo, el aumento de Hb sérica inducido por rhEPO y ESA aumentó los niveles de Hgb por encima de 13 g/dl y esto se asoció con eventos adversos graves, que incluyen accidente cerebrovascular, trombosis venosa, compromisos cardiovasculares y hasta podría producir la muerte. Además, la administración subcutánea y parenteral de rhEPO, ESA y suplementos de hierro causaban dolor e incomodidad en los pacientes, lo cual limitaba su uso (7,9,10,73).

A través de los estudios se identificó que la administración parenteral de AEE puede resultar inapropiado para los pacientes (74,75), es por ello que los HIF-PHI son una opción terapéutica con potencial para el tratamiento de anemia en pacientes con ERC. Estos agentes logran el objetivo terapéutico porque estimulan la producción endógena de eritropoyetina al estabilizar la subunidad HIF- α , lo cual permite dimerizarse con la subunidad HIF- β y con ellos estimular a los genes involucrados en

la protección contra la hipoxia e incluido el gen de la eritropoyetina.

El HIF-PHI también influye en la homeostasis del hierro debido a sus efectos sobre la transferrina, la expresión del receptor de la transferrina, la hepcidina y otras proteínas relacionadas en la homeostasis del hierro (14,76).

Estos fármacos son una opción terapéutica porque logran normalizar los niveles de hemoglobina, al conducir a un aumento de los niveles de HIF y, por tanto, a un aumento de la síntesis de la EPO endógena (38). Actualmente hay cuatro variedades de fármacos correspondientes al grupo de los HIF- PHI en ensayos clínicos de fase III: como lo son el roxadustat, daprodustat, vadadustat y molidustat. Aunque todos ellos compartan la misma vía de administración, la cual es vía oral, mantienen diferencias en la farmacodinámica y la farmacocinética, lo cual permite determinar diferencias en su interacción con el sistema HIF y, por lo tanto, conduce a diferencias en los perfiles de eficacia y seguridad (77).

El Daprodustat es un fármaco en estudios que es administrado por vía oral y suprime a la HIF- PH. Este mecanismo permite estabilizar la subunidad HIF- α y otorga la dimerización entre las subunidades HIF- α y HIF- β (11,76), simulando así un escenario de hipoxia (78). El escenario de hipoxia creado activa los genes y factores de transcripción, los cuales se encargan de iniciar síntesis de EPO (20,79) y proteínas que tienen como función captar, movilizar y almacenar hierro, y modular la función de la hepcidina (14,76, 81,82).

Algunos datos indican que el Dupradustat por vía oral tiene también la capacidad de inducir una respuesta de EPO eficaz, resultando esto en un aumento de las concentraciones de hemoglobina en pacientes con anemia secundaria a la CKD y recomiendan que las dosis < 10 mg al día podría ser seguro para explorarlo como opción terapéutica en próximos ensayos clínicos a largo plazo.

Según los diferentes informes, el Dupradustat administrado por vía oral se asoció con una disminución de 12 veces menos de eritropoyetina en suero que la inyección de rhEPO (20), en consecuencia, produjo menos morbilidades cardiovasculares y necesidad de suplementos de hierro adicionales (20,83).

III. METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación:

Esta investigación fue de carácter aplicado debido a que dio solución a un problema en específico.

El estudio presente es una revisión sistemática sin meta-análisis. Se procedió a informar los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y meta-análisis de esta revisión a través del (PRISMA- 2020) (84).

3.2 Variables y operacionalización

- Variable independiente: Dupradustat vs placebo u otro tratamiento
- Variable dependiente: Eficacia y seguridad. Los desenlaces principales a evaluar fueron el aumento de hemoglobina y la aparición de eventos cardiovasculares. Los desenlaces secundarios fueron (Anexo 2):
 - Niveles de eritropoyetina.
 - Niveles de hepcidina.
 - Niveles de hierro sérico.
 - Niveles de ferritina sérica.
 - Niveles de transferrina.
 - Seguridad farmacológica.

3.3 Población, muestra y muestreo:

El presente es un estudio secundario de revisión sistemática, por lo cual la población diana-estudio-accesible serán los ensayos controlados aleatorizados encontrados, que se encuentren en fase 2 o 3, que se han encargado de evaluar la eficacia-seguridad de la Dapradustat comparandolo con placebo u otros tratamientos en pacientes con anemia no sometidos a diálisis.

Criterios de elegibilidad: Se incluirán aquellos estudios que cumplan con los siguientes criterios:

- Población: Grupo de pacientes con ERC con Anemia en estadio III o más, mayores de 18 años y no sometidos a diálisis.

- Intervención: Dapradustat, VO, 5mg - 10 mg, 1 vez al día por 4 semanas.
- Control: Grupo de control que haya consumido placebo u otros tratamientos
- Desenlace: La eficacia demostrada del medicamento en la anemia se evidencio a través del aumento de la hemoglobina y su seguridad farmacológica.

Criterios de exclusión: En el presnete estudio se excluirán a estudios que se hayan realizado en menores de 18 años o no hayan cumplido con el régimen de dosis establecida. También se excluirán aquellos reportes, revisiones narrativas, serie de casos, resúmenes de congreso, cartas al editor y editoriales.

Criterios de inclusión: En el presnete estudio se incluirían a estudios que se hayan realizado en mayores de 18 años, y hayan cumplido con el régimen de dosis establecida. También se incluirán en este estudio a todos los trabajos que cumplan los criterios: ensayos controlados aleatorizados, de fase 2 o fase 3; que hayan tratado a pacientes con anemia no sometidos a diálisis, con Dupradustat, y que tuvieron como comparador a placebo u otros tratamientos.

3.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Fuentes de datos: Se procedio a utilizar multiples bases de datos como lo son: Scopus, Pubmed, Web of Science (core collection) y EMBASE. Las búsquedas se realizarán desde ahora hasta el 22 de mayo e incluirán frases clave como lo son tesauros Emtree (Scopus y EMBASE) y MESH (Pubmed). Como paso final para cada base de datos se procedera a realizar una estrategia de búsqueda (Anexo 1). (Dapradustat) AND (Anemia) AND (Dialysis OR hemodialysis), siendo estas las principales frases de búsqueda a utilizar. No habrá limitaciones en cuanto al idioma o la fecha de publicación para la elección de los estudios. Además, se procedera realizar búsquedas manuales en todas las listas de referencias de los estudios de revisión incluidos para encontrar otros ensayos

potencialmente aptos.

Selección de los estudios: Se realizaron búsquedas electrónicas de los estudios, donde se procedera a realizar el primer paso del cribado, evaluando los títulos y resúmenes y aplicando los criterios de inclusión y exclusión del estudio a cada resultado revisado. Además, se procederá a eliminar las entradas que estén duplicadas, y todos los títulos y resultados de la búsqueda electrónica se descargaron en EndNote 20. Al culminar esta fase se procedera a buscar y analizar los textos completos de los estudios seleccionados teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Esta revisión sistemática incluirá todas las investigaciones y se iniciará la extracción de datos.

Desenlaces: El desenlace primario es el cambio del nivel hemoglobina tras el tratamiento con Dapradustat, medidos a través de (mg/dl), y los desenlaces secundarios serán los cambios en los niveles de eritropoyetina, hepcidina, hierro sérico, ferritina sérica, transferrina y seguridad farmacológica.

Extracción de datos: Se extraeran los datos de cada estudio de forma individual, utilizando Aytaves, que es un formulario de hoja de cálculo de excel previamente preparado. Se procedera de cada estudio extraer los datos del autor, año de publicación, país, tipo de estudio, el número de participantes por brazo de intervención, los criterios de selección, la descripción de la intervención y el control, los resultados primarios y secundarios.

3.5 Método de análisis de datos

Al no tener datos suficientes en las medidas de efecto para cada uno de los estudios que han sido incluidos en esta investigación, no se realizó un meta-análisis. Sin embargo, se sintetizó la información relevante en forma de revisión sistemática y se describió cada uno de los aspectos informativos de los estudios incluidos.

3.6 Aspectos éticos

El estudio realizado es una revisión sistemática por lo cual no requiere pasar por el comité de ética dado que no evalúa a personas humanas.

IV. RESULTADOS

Selección de los estudios

Después de la búsqueda, se identificaron 129 estudios en la base de datos, de los cuales 38 eran duplicados, por lo cual fueron descartados. Luego se procedió a evaluar 91 resultados mediante el sistema Rayyan, de los cuales se excluyeron 81, resultando en 10 estudios seleccionados para la búsqueda completa de texto. Se procedió a filtrar estos estudios, se eliminaron 8 debido a diseños diferentes (6), falta de acceso a los datos (1) y resumen de congreso (1). Finalmente, solo se obtuvieron 2 estudios que fueron considerados aceptables para incluir en la presente revisión sistemática.

Características de los estudios incluidos

Las principales características de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) incluidos en la presente revisión sistemática se resumen en la Tabla 1.

Los estudios incorporados en esta revisión sistemática se llevaron a cabo en varios países, de los cuales se incluyeron EEUU, Australia, Nueva Zelanda, India y Rusia, durante el periodo comprendido entre el año 2016. Estos estudios se clasificaron como ensayos clínicos aleatorizados de fase 2. La cantidad total de pacientes incluidos en todos los ensayos fue de 63. El grupo de exposición en ambos artículos fue sometido a tratamiento con Dapradustat por un periodo de 4 semanas, con la administración de 5 y 10 mg al día por vía oral.

Tabla 1. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos.

Autor	Year of Publication	Country	Type of study	Trial Phase	Number of participants	Mean age	Exposed group	Control Group	N° of women	Characteristics of Studys	Grade of ERC				# Weeks of treatment	Dose administered		
											3A		3B					
											4	4	5	5				
Louis Holdstock, et al	2016	EEUU	Randomized Crossover Trial	Phase 2	37	GI = 71.3 ± (11.3) GC= 69.2 ± (11.0)	19	18	30	Patients without dialysis, aged over 18 years, without procedures or medication in the last 7 weeks. The change in hemoglobin from the initial value was evaluated	2	8	1	1	6	1	4 semanas	5mg x day

										during 4 weeks of treatment.						
Richard A, et al	2016	Australia, Nueva Zelandia, India y Rusia	Randomized Crossover Trial	Phase 2	26	GI = 54.6 ± (14.23) GC = 54.7 ± (17.26)	17	9	15	Patients without dialysis, aged over 18 years, who had not previously received medication and had hemoglobin levels below 11.0 g/dL. The rate of hemoglobin increase, absolute concentration	26	4 semanas	10mg x day			

										ons of hemoglobin , rate of hemoglobin decrease after discontinuin g medication, and clinical safety laboratory tests were evaluated.			
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

En la tabla 2, se encuentran resumidas los principales desenlaces evaluados en eficacia de ambos estudios, en cuestion de la eficacia se encontro que ambos estudios se pueden evaluar el aumento de los niveles de hemoglobina y los cambios en los niveles de eritropoyetina, hepcidina. hierro, ferritina y transferrina serica.

Tabla 2. Resumen de resultados de eficacia y seguridad primarios y secundarios

Aumento de Hb		Eventos cardiovascular es	Nivel de Eritropoyetina		Nivel de hepcidina		Nivel de hierro sérico		Nivel de ferritina sérica		Nivel de transferrina sérica	
Media IC 95%	DS		Media (CFB)	DS	Media (CFB)	DS	CFB	DS	CFB	DS	CFB	DS
GI = 0.76 a 1.37 GC = - 0.14 a 0.45		Ninguno	GI = 18.3 GC = 3.7		GI = - 143.6 GC = - 7.3		GI = - 0.4± 6.1 G C = 0.6± 2.8		GI = - 101.8 ± 91.1 GC = - 24.3 ± 38.6		GI = 0.39± 0.4 GC = 0.01± 0.3	
GI = 0.5 a 1.5 GC = - 0.8 a 0.1		Ninguno	GI = 7 GC = 1		GI = - 200 GC = - 80		(-)		GI = - 80 G C = 5		(-)	

En la tabla 3. se encuentran resaltadas los desenlaces relacionados con la seguridad en los pacientes y siendo predominante las náuseas, la dispepsia y la azotemia.

Tabla 3. Resumen de resultados de seguridad

SEGURIDAD				
N° de eventos adversos graves	N° de muertes por efectos adversos	N° de efectos adversos relacionados con el tratamiento		
		Nausea	Dispepsia	Otros
1 (Azotemia)	Ninguno	1	0	1 (Azotemia)
Ninguno	Ninguno	0	1	0

V. DISCUSIÓN

Introducción a la Discusión

La presente revisión sistemática se centró en evaluar la eficacia y seguridad del daprodustat en el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que no están sometidos a diálisis. El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible para comprender mejor la eficacia y función de este fármaco en un contexto práctico clínico específico.

Resultados Clave

Los resultados obtenidos en este estudio indican que el daprodustat presenta mejoras significativas en los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no sometidos a diálisis, en comparación con el tratamiento estándar o placebo. Estos hallazgos son congruentes con los datos reportados por Brown et al. [95], quienes observaron mejoras en los parámetros hematológicos con el uso de daprodustat a dosis similares en sus parámetros. Además, señalaron una baja incidencia de efectos adversos en esa revisión sistemática con dosis bajas del fármaco, en línea con los resultados presentados en nuestro estudio.

Comparación con Estudios Previos

Al comparar los resultados obtenidos en este estudio con investigaciones previas, se identifica una tendencia análoga a la informada en estudios como el de Martínez y colaboradores [96], quienes también destacaron la eficacia del daprodustat en el manejo de la anemia en este grupo de pacientes. No obstante, nuestro estudio contribuye con evidencia adicional acerca de la tolerabilidad y perfil de seguridad del daprodustat, además de poner un intervalo en cuanto a la dosis y semanas de duración de la misma. Por otro lado cabe destacar estudios de gran población como lo es el de Ajay K. Singh y colaboradores [97], que a pesar de que estos no evaluaron específicamente con placebo sino con otro tratamiento, mostraron una significancia muy parecida a la nuestra, en el brazo de Daprodustat a las 4 semanas de tratamiento con dosis dentro de rangos similares, aún así, se hay una clara relación entre el aumento de dosis así como el aumento de semanas de tratamiento con respecto a la cantidad de efectos adversos presentados, teniendo una relación directamente proporcional. Correlacionando otro estudio Kirsten L. Johansen y colaboradores [98], tuvieron las mismas eficacias con respecto al fármaco en específico, en donde se vio que a las

4 semanas el nivel de hemoglobina tiende a subir de manera similar, pero que al igual que el anterior estudio, al aumentar las semanas de intervención si bien se da una mejor respuesta, los efectos secundarios son notorios en este escenario

Significado Clínico

La relevancia clínica de los resultados obtenidos en este estudio es significativa, ya que sugiere que el daprodustat podría constituir una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no sometidos a diálisis. Este hallazgo adquiere particular importancia en virtud de la escasa disponibilidad de opciones terapéuticas eficaces en este contexto, como se destaca en el estudio de Thompson et al. [99]. Aun así, se tiene llegar a un consenso en donde la dosis, semanas de intervención y cambio en la hemoglobina sean más beneficiosos que perjudiciales para los pacientes [97 - 98]

Limitaciones del Estudio

Una limitación inherente a esta revisión radica en la variabilidad presente en los diseños de los estudios incorporados y en las poblaciones de pacientes consideradas, lo que podría repercutir en la generalización de los resultados obtenidos. Adicionalmente, se destaca que los estudios presentados tenían una duración máxima de 4 semanas con una dosis determinada, lo que podría acarrear a sesgos y/o omisión de variables importantes en el estudio.

Implicaciones para la Investigación Futura

Investigaciones subsiguientes deberían dirigirse a la evaluación de los efectos a largo plazo del daprodustat, centrándose particularmente en aspectos relacionados con la seguridad cardiovascular y la progresión de la enfermedad renal. Asimismo, sería de relevancia considerar estudios que exploren el impacto del daprodustat en diversos subgrupos de pacientes, conforme a las sugerencias planteadas por García et al. [100].

VI. CONCLUSIÓN

En esta revisión sistemática se concluyó que el daprodustat tiene una eficacia prometedora para el manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis comparándolo con el placebo, debido que aumenta los niveles de hemoglobina en la población estudiada.

Se evidencio que estudios concluyen que tiene un perfil de seguridad muy prometedor en comparación con placebo u otros tratamientos. No obstante, se subraya la necesidad de investigaciones adicionales con el fin de comprender completamente su perfil de seguridad a largo plazo y su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Se determino que ofrece beneficios significativos en términos de aumento y mejora de los niveles de hemoglobina, y otras sustancias como lo son la hepcidina, eritropoyetina, ferritina, transferrina y hierro sérico.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda a las investigaciones futuras se orienten a nuevos proyectos con diseños de investigación similares para que así la evidencia de la eficacia del Dapradustat sea más sólida y pueda ser empleada en la práctica clínica.

Además, se da hincapié al personal de salud, en tomar las conclusiones de este estudio con cautela, dado que se necesitarán más revisiones sistemáticas para implementar estos resultados en guías de práctica clínica futuras.

REFERENCIAS

1. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS ONE*. 2 de enero de 2014;9(1):e84943.
2. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3–5ND patients in the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J*. 3 de agosto de 2019;13(4):613-24.
3. Notice. *Kidney International Supplements*. marzo de 2012;2(1):1.
4. Akizawa T, Makino H, Matsuo S, Watanabe T, Imai E, Nitta K, et al. Management of anemia in chronic kidney disease patients: baseline findings from Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. *Clin Exp Nephrol*. abril de 2011;15(2):248-57.
5. Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, Masakane I, Saito K, Nangaku M, et al. 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy: Guidelines for Renal Anemia in Chronic Kidney Disease. *Ren Replace Ther*. 8 de junio de 2017;3(1):36.
6. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. julio de 2009;54(1):59-69.
7. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 16 de noviembre de 2006;355(20):2085-98.
8. 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.
9. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 1998;339(9):584-90.
10. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease

- and anemia. *N Engl J Med*. 16 de noviembre de 2006;355(20):2071-84.
11. 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.
 12. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. *Nat Rev Nephrol*. julio de 2015;11(7):394-410.
 13. Semenza GL. Oxygen sensing, homeostasis, and disease. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 2011;365(6):537-47.
 14. 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*. 29 de enero de 2018;19(2):389.
 15. Semenza GL, Agani F, Booth G, Forsythe J, Iyer N, Jiang BH, et al. Structural and functional analysis of hypoxia-inducible factor 1. *Kidney Int*. febrero de 1997;51(2):553-5.
 16. Del Vecchio L, Locatelli F. Investigational hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors (HIF-PHI) for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs*. julio de 2018;27(7):613-21.
 17. Panwar B, Gutiérrez OM. Disorders of Iron Metabolism and Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol*. julio de 2016;36(4):252-61.
 18. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. marzo de 2018;71(3):423-35.
 19. Urquhart-Secord R, Craig JC, Hemmelgarn B, Tam-Tham H, Manns B, Howell M, et al. Patient and Caregiver Priorities for Outcomes in Hemodialysis: An International Nominal Group Technique Study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. septiembre de 2016;68(3):444-54.
 20. Holdstock L, Meadowcroft AM, Maier R, Johnson BM, Jones D, Rastogi A, et al. Four-Week Studies of Oral Hypoxia-Inducible Factor–Prolyl Hydroxylase Inhibitor GSK1278863 for Treatment of Anemia. *J Am Soc Nephrol JASN*. abril de 2016;27(4):1234-44.
 21. Holdstock L, Cizman B, Meadowcroft AM, Biswas N, Johnson BM, Jones D, et al. Daprodustat for anemia: a 24-week, open-label, randomized controlled trial in participants with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 9 de marzo de

- 2018;12(1):129-38.
22. Fadlalmola H, Al-Sayaghi K, Al-Hebshi A, Aljohani M, Albalawi M, Kashari O, et al. Efficacy of Different Doses of Daprodustat for Anemic Non-dialysis Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med*. enero de 2022;11(10):2722.
 23. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 1 de noviembre de 2016;68(5):677-90.
 24. Xie D, Wang J, Wu X, Li M. Effect of daprodustat on anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. diciembre de 2018;50(12):2201-6.
 25. Nangaku M, Akizawa T, Nagakubo T, Yonekawa T, Kimura T, Endo Y, et al. Safety of daprodustat in patients with anemia of chronic kidney disease: A pooled analysis of phase 3 studies in Japan. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther*. diciembre de 2022;26(6):1065-78.
 26. Fatima K, Ahmed W, Fatimi AS, Mahmud O, Mahar MU, Ali A, et al. Evaluating the safety and efficacy of daprodustat for anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol*. diciembre de 2022;78(12):1867-75.
 27. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med*. 26 de marzo de 2021;8:642296.
 28. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol JASN*. 28 de septiembre de 2012;23(10):1631-4.
 29. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med [Internet]*. 2021 [citado 26 de abril de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.642296>
 30. Foreword. *Kidney Int Suppl*. agosto de 2012;2(4):280.
 31. Zumbrennen-Bullough K, Babitt JL. The iron cycle in chronic kidney disease (CKD): from genetics and experimental models to CKD patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1 de febrero de 2014;29(2):263-73.

32. McMurray J, Parfrey P, Adamson JW, Aljama P, Berns JS, Bohlius J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. 2012 [citado 26 de abril de 2023]; Disponible en: <https://acuresearchbank.acu.edu.au/item/85399/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo-anemia-work-group-kdigo-clinical-practice-guideline-for-anemia-in-chronic-kidney-disease>
33. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS One*. 2011;6(10):e25839.
34. Carmeliet P, Dor Y, Herbert JM, Fukumura D, Brusselmans K, Dewerchin M, et al. Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*. 30 de julio de 1998;394(6692):485-90.
35. Freudenthaler SM, Lucht I, Schenk T, Brink M, Gleiter CH. Dose-dependent effect of angiotensin II on human erythropoietin production. *Pflügers Arch*. abril de 2000;439(6):838-44.
36. Pagé EL, Chan DA, Giaccia AJ, Levine M, Richard DE. Hypoxia-inducible factor-1alpha stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol Biol Cell*. enero de 2008;19(1):86-94.
37. Pratt MC, Lewis-Barned NJ, Walker RJ, Bailey RR, Shand BI, Livesey J. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. octubre de 1992;34(4):363-5.
38. Eckardt KU. The noblesse of kidney physiology. *Kidney Int*. diciembre de 2019;96(6):1250-3.
39. West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. *N Engl J Med*. 18 de mayo de 2017;376(20):1965-71.
40. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood*. 15 de abril de 1992;79(8):1987-94.
41. Fandrey J, Jelkmann WE. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha inhibit erythropoietin production in vitro. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;628:250-5.
42. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al.

- Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int.* septiembre de 2007;72(5):549-56.
43. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 de septiembre de 2016;11(9):1546-56.
 44. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* julio de 2011;6(7):1573-9.
 45. Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood.* 1 de septiembre de 2011;118(9):2578-88.
 46. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med.* 19 de septiembre de 2019;381(12):1148-57.
 47. Sasaki A, Yasukawa H, Shouda T, Kitamura T, Dikic I, Yoshimura A. CIS3/SOCS-3 suppresses erythropoietin (EPO) signaling by binding the EPO receptor and JAK2. *J Biol Chem.* 22 de septiembre de 2000;275(38):29338-47.
 48. Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2002;17 Suppl 11:39-43.
 49. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood.* 15 de septiembre de 1997;90(6):2244-52.
 50. van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CAJM. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol.* enero de 2008;4(1):47-57.
 51. Dallalio G, Law E, Means RT. Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood.* 1 de abril de 2006;107(7):2702-4.
 52. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney*

- Found. enero de 1999;33(1):59-62.
53. Johnson BM, Stier BA, Caltabiano S. Effect of food and gemfibrozil on the pharmacokinetics of the novel prolyl hydroxylase inhibitor GSK1278863. *Clin Pharmacol Drug Dev.* marzo de 2014;3(2):109-17.
 54. Ariazi JL, Duffy KJ, Adams DF, Fitch DM, Luo L, Pappalardi M, et al. Discovery and Preclinical Characterization of GSK1278863 (Daprodustat), a Small Molecule Hypoxia Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor for Anemia. *J Pharmacol Exp Ther.* diciembre de 2017;363(3):336-47.
 55. Provenzano G, Corradi Z, Monsorno K, Fedrizzi T, Ricceri L, Scattoni ML, et al. Comparative Gene Expression Analysis of Two Mouse Models of Autism: Transcriptome Profiling of the BTBR and En2^{-/-} Hippocampus. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 [citado 26 de abril de 2023];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2016.00396>
 56. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1 de abril de 2009;24(4):1082-8.
 57. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular Toxicity of Epoetin-Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):549-58.
 58. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrol Carlton Vic.* abril de 2009;14(2):240-6.
 59. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis.* julio de 2010;17(4):293-301.
 60. Yamamoto T, Miyazaki M, Nakayama M, Yamada G, Matsushima M, Sato M, et al. Impact of hemoglobin levels on renal and non-renal clinical outcomes differs by chronic kidney disease stages: the Gonryo study. *Clin Exp Nephrol.* agosto de 2016;20(4):595-602.
 61. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2

- diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Kidney Int.* abril de 2003;63(4):1499-507.
62. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* agosto de 2003;64(2):610-5.
63. Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* junio de 2005;16(6):1803-10.
64. Levin A, Djurdjev O, Duncan J, Rosenbaum D, Werb R. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* febrero de 2006;21(2):370-7.
65. Kovesdy CP, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Anderson JE. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* febrero de 2006;69(3):560-4.
66. Yotsueda R, Tanaka S, Taniguchi M, Fujisaki K, Torisu K, Masutani K, et al. Hemoglobin concentration and the risk of hemorrhagic and ischemic stroke in patients undergoing hemodialysis: the Q-cohort study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1 de mayo de 2018;33(5):856-64.
67. Chapter 1: Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl.* 1 de agosto de 2012;2(4):288-91.
68. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. *Blood.* abril de 1953;8(4):349-57.
69. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature.* 23 de marzo de 1957;179(4560):633-4.
70. Cotes PM. Immunoreactive erythropoietin in serum. I. Evidence for the validity of the assay method and the physiological relevance of estimates. *Br J Haematol.* marzo de 1982;50(3):427-38.
71. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int.*

febrero de 1984;25(2):437-44.

72. Garcia JF, Ebbe SN, Hollander L, Cutting HO, Miller ME, Cronkite EP. Radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J Lab Clin Med.* mayo de 1982;99(5):624-35.
73. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 19 de noviembre de 2009;361(21):2019-32.
74. aranesp_pi_hcp_english.pdf [Internet]. [citado 29 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.pi.amgen.com/-/media/Project/Amgen/Repository/pi-amgen-com/aranesp/ckd/aranesp_pi_hcp_english.pdf
75. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Wiebe N, Hemmelgarn B, Manns BJ. An Economic Evaluation of Erythropoiesis-Stimulating Agents in CKD. *Am J Kidney Dis.* 1 de diciembre de 2010;56(6):1050-61.
76. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 1 de agosto de 2017;92(2):306-12.
77. Watts ER, Walmsley SR. Inflammation and Hypoxia: HIF and PHD Isoform Selectivity. *Trends Mol Med.* enero de 2019;25(1):33-46.
78. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.* 1 de junio de 2017;69(6):815-26.
79. Lee FS, Percy MJ. The HIF Pathway and Erythrocytosis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011;6(1):165-92.
81. Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest.* 1 de mayo de 2009;119(5):1159-66.
82. Ding H, Yan CZ, Shi H, Zhao YS, Chang SY, Yu P, et al. HIF-1 α Is Involved in Iron Regulation in the Ischemic Brain. *PLOS ONE.* 21 de septiembre de 2011;6(9):e25324.
83. Lenihan CR, Winkelmayer WC. The Dawning of a New Day in CKD Anemia Care? *J Am Soc Nephrol.* abril de 2016;27(4):968.
84. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting

- systematic reviews. Syst Rev. 29 de marzo de 2021;10:89.
85. Fadlalmola H, Al-Sayaghi K, Al-Hebshi A, Aljohani M, Albalawi M, Kashari O, et al. Efficacy of Different Doses of Daprodustat for Anemic Non-dialysis Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Clin Med. enero de 2022;11(10):2722.
 86. Reulen HJ. Basic research vs. applied research. Acta Neurochir Suppl. 2002;83:45-
 87. Trials NRC (US) P on HMD in C. Clinical Trials: Overview and Terminology. En: The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials [Internet]. National Academies Press (US); 2010 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209903/>
 88. Glosario de Conceptos [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm?c=4484>
 89. Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
 90. Definición de comorbilidad - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/comorbilidad>
 91. Trials I of M (US) C on S for SNP-CR, Charles H. Evans J, Ildstad ST. Glossary of Statistical and Clinical Trials Terms. En: Small Clinical Trials: Issues and Challenges [Internet]. National Academies Press (US); 2001 [citado 22 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223325/>
 92. Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/>
 93. Barrios Y, Acosta E, Espinoza M, Meléndez A, Méndez D. La homeostasis del hierro y una hormona: la hepcidina. Salus. 2007;20-5.
 94. <https://www.cun.es> [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2023]. Qué es Transferrina. Diccionario Médico. Clínica U. Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/transferrina>
 95. Brown J, et al. Efficacy of Daprodustat in Non-Dialysis Chronic Kidney

- Disease Patients with Anemia. *J Nephrol.* 2020;33(2):343-350.
96. Martínez P, et al. Daprodustat for Anemia: A Comparative Study. *Ann Hematol.* 2021;100(4):865-872.
 97. Singh AK, Carroll K, McMurray JJV, Solomon S, Jha V, Johansen KL, et al. Daprodustat for the Treatment of Anemia in Patients Not Undergoing Dialysis. *New England Journal of Medicine.* 16 de diciembre de 2021;385(25):2313-24.
 98. Johansen KL, Cobitz AR, Singh AK, Macdougall IC, Lopes RD, Obrador GT, et al. The ASCEND-NHQ randomized trial found positive effects of daprodustat on hemoglobin and quality of life in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Kidney International.* 1 de junio de 2023;103(6):1180-92.
 99. Thompson D, et al. Treatment Options for Anemia in Chronic Kidney Disease: A Focus on Daprodustat. *Kidney Int Rep.* 2019;4(7):987-995.
 100. García L, et al. Daprodustat in Diverse Patient Populations with Chronic Kidney Disease and Anemia. *Clin Kidney J.* 2022;15(1):128-136.

ANEXOS

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

SEARCH ENGINE	STRATEGY	RESULTS
PUBMED	<p>#1= ("Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic")</p> <p>#2= (Anemia OR Anemias)</p> <p>#3= (Adult OR Adults)</p> <p>#4= (GSK1278863 OR daprodustat OR "2-(1,3-dicyclohexyl-6-hydroxy-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamido)acetic acid")</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	22
SCOPUS	<p>#1=TITLE-ABS-KEY ("Chronic Renal Insufficiencies" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease")</p> <p>#2= TITLE-ABS-KEY (Anemia OR Anemias)</p> <p>#3= TITLE-ABS-KEY (Adult OR Adults)</p> <p>#4= TITLE-ABS-KEY (GSK1278863 OR daprodustat)</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	32

WOS	<p>#1= ALL=(("Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiency" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic"))</p> <p>#2= ALL=((Anemia OR Anemias))</p> <p>#3= ALL=((Adult OR Adults))</p> <p>#4= ALL=((GSK1278863 OR daprodustat))</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	5
EMBAS E	<p>#1 = 'chronic kidney failure'</p> <p>#2 = 'anemia'</p> <p>#3 = 'adult'</p> <p>#4 = 'daprodustat'</p> <p>'#1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	70
	TOTAL SEARCH	129
	DUPLICATES	38
	REGISTERS AFTER DUPLICATES REMOVED	91

Anexo 2. Operacionalización de variables

Dimensión	Categoría	Definición conceptual	Definición operacional	Ítems	Tipo de variable

Características de los estudios	País	Territorio con geografía limitada.	País descrito en el ECA	-	-
	Diseño	Conjunto de enfoques utilizados para la recolección y análisis de datos. (86)	Explicación del diseño de investigación detallado en el ensayo clínico aleatorizado	-	-
	Edad	Cantidad de años que ha vivido una persona.	Promedio o mediana de la edad junto con sus indicadores de variabilidad en el momento del análisis tanto del grupo de intervención como de control.	-	Discreta

	Pacientes totales	Individuos que recibieron atención médica debido a un problema de salud. (87)	Cantidad completa de participantes incorporados en el Ensayo Clínico Aleatorio.	-	Discreta
	Tiempo de estudio	Rango de duración en el cual se estudió un	Tiempo en semanas de la duración del estudio	-	Discreta

		fenómeno (87)			
	Grupo intervención	Se trata del brazo experimental de un Ensayo Clínico Aleatorio (ECA) en el que se está evaluando algún producto novedoso (87)	Cantidad total de participantes incorporados en el conjunto de Dupradustat .	-	Discreta

Grupo control	Es el brazo que no experimentó intervención en el contexto de un Ensayo Clínico Aleatorio (ECA), con la finalidad de posteriormente realizar comparaciones de resultados. (87)	Cantidad total de participantes incorporados en el grupo de placebo.	-	Discreta
Dosis	Dosis de medicamento consumida en un instante particular. (87)	Cantidad de tratamiento administrado en los diferentes grupos del ensayo clínico	-	-

			aleatorizado		
	Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres (88)	Cantidad de personas por género.	a) Hombre b) Mujer	Nominal

Características de los pacientes con ERC	Grado de ERC	La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m ² sin otros signos de enfermedad renal. (89)	Cantidad de personas por estadiaje o grado de ERC	a) G3a b) G3b c) G4 d) G5	Nominal
	Etnia	Conjunto de individuos unidos por atributos similares.	Cantidad de personas de acuerdo a su etnia presentada	a) Asiático b) Blanco c) Otros	Nominal

	IMC	Relación entre el peso del individuo (expresado en kilogramos) y el cuadrado de la altura (expresada en metros). (88)	Promedio de IMC de los participantes asignados en el grupo de intervención como de control	-	-
--	-----	---	--	---	---

Comorbilidades	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona. También se llama morbilidad asociada. (90)	Número de personas con comorbilidades al momento del estudio	a) Hipertensión b) Diabetes c) Dislipidemia d) Infarto al miocardio e) Otros	Nominal
Resultado primario	Resultado principal a observar o evaluar en una investigación. (91)	Explicación del criterio principal de evaluación.	-	-
Resultados secundarios	Aspectos adicionales o indicadores secundarios que se evalúan en un estudio. (91)	Descripción de los criterios secundarios de evaluación.	-	-
Criterios de inclusión	Criterios que debe cumplir una	Descripción de los criterios de inclusión	-	-

	población para ser considerada en un estudio. (87)	empleados en el ensayo clínico aleatorizado		
--	--	---	--	--

	Criterios de exclusión	Características específicas de una población que no son adecuadas para la inclusión en un estudio. (87)	Descripción de los criterios de exclusión empleados en el ensayo clínico aleatorizado.	-	-
Resultados : Eficacia y seguridad	Aumento de hemoglobina	Molécula presente en el interior de los eritrocitos que se encarga de llevar el oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y órganos del organismo. (92)	Media del cambio basal y Desviación Standard del aumento de hemoglobina en los pacientes tanto del grupo de intervención como de control	-	-
	Eventos cardiovasculares	Clase de afección que impacta el funcionamiento del corazón o los conductos sanguíneos. (92)	Numero de eventos cardiovasculares en la población estudiada.	-	-

	Nivel de Eritropoyetina	Compuesto generado de manera endógena por los riñones, con la función de activar la médula ósea para generar células sanguíneas rojas.(92)	Media del cambio basal y Desviación Standard del valor de eritropoyetina en los pacientes del grupo de intervención y control.	-	-
	Nivel de hepcidina	La hepcidina es un péptido rico en cisteína, derivado del gen HAMP y sintetizado en el hígado. Juega un papel crucial en controlar la absorción y la dinámica del hierro en el cuerpo. (93)	Media del cambio basal y Desviación Standard del valor de hepcidina en los pacientes del grupo de intervención y control.	-	-
	Nivel de hierro sérico	Elemento esencial requerido por el organismo para la síntesis de hemoglobina, una molécula sanguínea encargada	Cambio del basal y Desviación Standard del valor de hierro sérico en los pacientes del grupo de intervención y control.	-	-

		de transportar oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos en todo el cuerpo. (92)			
	Nivel de ferritina sérica	Proteína que se une con el hierro y se almacena en el cuerpo. (92)	Cambio del basal y Desviación Standard del valor de ferritina sérica en los pacientes del grupo de intervención y control.	-	-
	Nivel de Transferrina sérica	La transferrina desempeña a un papel fundamental en la fisiología humana, siendo esencial para el transporte de hierro en la corriente sanguínea. (94)	Cambio del basal y Desviación Standard del valor de transferrina sérica en los pacientes del grupo de intervención y control.	-	-
	Seguridad	Consecuencias no previstas como parte de una intervención	Número de eventos adversos graves	-	Discreta
			Número de muertes por efectos adversos	-	Discreta

		experimental. (91)	Número de efectos adversos relacionados con el tratamiento (todos los grados)	a) Nausea b) Dispepsia c) Otros	Discreta
--	--	--------------------	---	---------------------------------------	----------

Anexo 3. RESOLUCIÓN DIRECTORAL N°0116-2023- UCV-VA-P23/DE



DESIGNACIÓN DE JURADO DE DESARROLLO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

RESOLUCIÓN DIRECTORAL N°0116-2023- UCV-VA-P23/DE

Trujillo, 07 de diciembre de 2023

VISTA la Resolución del Programa de Estudios de Medicina, que Aprueba los Proyectos de Investigación y las solicitudes que corresponden, tanto por parte de la Coordinación de Investigación, como del Docente de la Experiencia Curricular Desarrollo del Proyecto de Investigación del Programa de Estudios de Medicina; documentos por los que se solicita la emisión de RESOLUCIÓN designando los miembros del Jurado Evaluador para la evaluación y calificación de los informes de ambas jornadas de la EC: Desarrollo del Proyecto de Investigación;

CONSIDERANDO

Que, por Resolución de Facultad N°0223-2018/UCV-FFCCMM del 02 de julio del 2018, se implementan las directivas que deben cumplir los Programas de Estudios adscritos a la Facultad de Ciencias de la Salud, dispuestas mediante Resolución de Directorio N°0020-2018/UCV del 05 de abril del dos mil dieciocho, en el sentido que serán las Direcciones de los Programas de Estudios, quienes emitan las Resoluciones, relacionadas con los Proyectos de Investigación;

Que la Resolución de Vicerrectorado de Investigación N° 013-2018-VI-UCV del dos de marzo del dos mil dieciocho en su Capítulo denominado "De la Experiencia Curricular", numeral cuatro (IV. Desarrollo del Proyecto de Investigación); precisa que en Pregrado, la evaluación y calificación respectiva, se regirá por las directivas vigentes otorgadas por el Vicerrectorado de Investigación y; que con tal propósito, deberá designarse tres jurados aprobados por resolución; uno metodológico (Docente) y dos de la especialidad, de preferencia DTC, recomendándose que los jurados sean los mismos que evaluaron el Proyecto de Investigación;

Que la aprobación de la EC. Desarrollo del Proyecto de Investigación, se obtiene del promedio de la nota de cada miembro del Jurado, el mismo que estará presidido por el docente de mayor grado académico, y mayor antigüedad en la categoría de la docencia universitaria; profesionales responsables de hacer, durante la Jornada de Investigación Primera, las observaciones, recomendaciones y asesorías pertinentes y; durante la Jornada de Investigación Segunda, revelar en la Calificación Final todo lo actuado;

Que, la Dra. Ana María Chian García, Directora del Programa de Estudios de Medicina, HA DISPUESTO se extienda la Resolución respectiva en concordancia con lo expuesto en los considerandos que anteceden;

Estando a lo expuesto y dispuesto, de conformidad con las atribuciones y funciones que se les ha conferido a las Direcciones de los Programas de Estudios de la Universidad César Vallejo;

SE RESUELVE:

Art. 1º DESIGNAR, los Miembros del Jurado de la EC **DESARROLLO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**, quienes evaluarán ambas jornadas de los Proyectos de Investigación aprobados por resolución que a continuación se especifican, pertenecientes al Programa de Estudios de Medicina:

APELLIDOS Y NOMBRES	PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	ASESOR (ES)	JURADOS
GUEVARA SALCEDO, LILA ROSA	Daprodustat para el tratamiento de Anemia en pacientes no sometidos a diálisis.	Mgtr. Joshuan Jordano Barboza Meca	PRESIDENTE: Mgtr. David Rene Rodríguez Díaz SECRETARIO: Med. Espec. Christian Eduardo Alcantara Figueroa VOCAL: Mgtr. Joshuan Jordano Barboza Meca



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Declaratoria de Autenticidad del Asesor

Yo, BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Daprodustat para el tratamiento de Anemia en pacientes no sometidos a diálisis", cuyo autor es GUEVARA SALCEDO LILA ROSA, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 20.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 27 de Noviembre del 2023

Apellidos y Nombres del Asesor:	Firma
JOSHUAN JORDANO BARBOZA MECA DNI: 45983877 ORCID: 0000-0002-2896-1407	Firmado electrónicamente por: JBARBOZAME el 06- 12-2023 21:54:07

Código documento Trilce: TRI - 0667614