

CARTAS AL EDITOR

## Papel de los IPH-HIF para mejorar la adherencia y la seguridad en el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica

### *Role of HIF-PHD inhibitor in improving adherence and safety in the treatment of anemia in chronic kidney disease*

I. Lorenzo Ferris<sup>1</sup>, M. Serrano Alonso<sup>2</sup>

Sr. Editor:

La anemia es una de las principales complicaciones de la enfermedad renal crónica (ERC) que, además, se ha relacionado con una menor calidad de vida en este grupo de pacientes y es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>. El manejo de la anemia asociada a la ERC se basa en el tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE), suplementos de hierro y transfusión de hemoderivados.

La aparición de los AEE en la década de los 90 supuso un importante avance en el tratamiento de la anemia, logrando un mejor control de los niveles de hemoglobina, mejorando la sintomatología anémica y disminuyendo los requerimientos de trasfusiones sanguíneas<sup>2</sup>. Pero los AEE no están exentos de efectos adversos, tales como el incremento de la presión arterial, la trombosis venosa y la posible asociación con eventos neoplásicos<sup>3</sup>. Esto hace que la normalización de los niveles de hemoglobina con AEE no esté claramente recomendada en pacientes con ERC, debido principalmente al potencial aumento del riesgo cardiovascular en relación a la dosis<sup>4,6</sup>.

La administración por vía subcutánea de los AEE dificulta la continuidad y adhesión al tratamiento,

especialmente en pacientes de edad avanzada y frecuentemente polimedicados<sup>7-9</sup>. En 2020, Pérez Díez y col evaluaron la adherencia a AEE de forma retrospectiva en una cohorte de 198 pacientes con ERC que iniciaron tratamiento con epoetina beta o darbepoetina alfa<sup>8</sup>. La tasa media de adherencia global fue del 89,6%, un resultado favorable al compararlo con los valores de referencia utilizados en otras enfermedades crónicas (que rondan el 80-90%) y que los autores explicaron por la mejoría sintomática asociada a la corrección de la anemia que experimentan los pacientes<sup>8</sup>. Pese a estos datos de adherencia favorables, cabe destacar que los pacientes con ERC, especialmente aquellos de edad avanzada, requieren con frecuencia soporte para la administración de AEEs, lo que implica visitas frecuentes a su centro de salud o a la consulta de atención especializada<sup>10</sup>. Existen otros estudios con resultados menos favorables en cuanto a la adherencia terapéutica de los AEEs, como el de Wazny y col en 2002, que evaluó la adherencia a los AEE en pacientes en diálisis peritoneal, con resultados entre el 45 y 65%<sup>7</sup>. Esta discordancia con el dato anterior podría explicarse por el seguimiento estrecho que reciben los pacientes de prediálisis en las consultas de ERC avanzada y por el distinto momento de realización de los estudios<sup>11</sup>.

1. Servicio de Nefrología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.
2. Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. España.

**Correspondencia:**

Ignacio Lorenzo Ferris  
Servicio de Nefrología  
Clínica Universidad de Navarra  
Avda. Pío XII, 36  
31008 Pamplona  
España  
E-mail: [i.lorenzoferris@gmail.com](mailto:i.lorenzoferris@gmail.com)

Recibido: 09/12/2021 • Aceptado: 10/01/2022



© 2022 Gobierno de Navarra. Artículo Open Access distribuido bajo Licencia Creative Commons Atribución-Compartirigual 4.0 Internacional. Publicado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas de AEE como darbepoetina alfa o epoetina beta pegilada, que permiten una administración menos frecuente favoreciendo la adherencia al tratamiento. Más recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico los inhibidores de la prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (IPH-HIF), fármacos que se administran por vía oral y que, como su nombre indica, en respuesta a la hipoxia regulan la expresión de genes implicados en la eritropoyesis y en el metabolismo del hierro. Por un lado, estimulan la síntesis de eritropoyetina a nivel renal y hepático y, por otro, favorecen la absorción y el transporte de hierro bloqueando el efecto de la hepcidina<sup>10</sup>, hormona hepática que regula el metabolismo del hierro.

En 2019, Chen y col publicaron dos trabajos que evaluaban la eficacia y seguridad de los IPH-HIF en el manejo de la anemia asociada a ERC<sup>9,10</sup>. El primero de ellos incluyó 154 pacientes con ERC en estadios 1 a 5 sin requerimientos de diálisis, que recibieron roxadustat frente a placebo. Los resultados mostraron un incremento en los niveles de hemoglobina en el grupo tratado con el IPH-HIF, siendo los efectos adversos más frecuentes hiperpotasemia y acidosis metabólica<sup>12</sup>. El segundo incluyó 305 pacientes con ERC en diálisis que recibieron roxadustat frente a epoetina alfa. Los resultados mostraron la no inferioridad de roxadustat en el aumento de los niveles de hemoglobina, siendo los efectos adversos más frecuentes hiperpotasemia e infecciones respiratorias de vías altas; en el grupo de pacientes que recibió epoetina alfa se observó mayor frecuencia de hipertensión arterial<sup>13</sup>.

Tras estos hallazgos, el interés por el estudio de los IPH-HIF como alternativa terapéutica por vía oral a los AEE en el manejo de la anemia asociada a la ERC ha ido en aumento. En abril de 2021 se publicaron dos trabajos<sup>11,12</sup> que comparan el IPH-HIF vadadustat con darbepoetina alfa. El primero de ellos, el *PROTECT trial*<sup>11</sup>, engloba dos ensayos clínicos que incluyeron 3.476 pacientes con ERC sin requerimientos de diálisis. Su objetivo primario fue evaluar la no inferioridad de vadadustat en el aumento de los valores de hemoglobina y en la no aparición de eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE). Los resultados del estudio demostraron la no inferioridad de vadadustat frente a darbepoetina alfa en el aumento de hemoglobina pero no en la no aparición de MACE<sup>14</sup>. El segundo estudio, el *INNO2VATE trial*, comprende a su

vez dos ensayos clínicos que evaluaron vadadustat frente a darbepoetina alfa en pacientes con ERC en diálisis, demostrando la no inferioridad de vadadustat tanto en el control de la anemia como en la seguridad cardiovascular<sup>15</sup>.

Los AEE constituyen actualmente la piedra angular del tratamiento de la anemia en los pacientes con ERC, junto con los suplementos de hierro. A pesar de su eficacia, parece razonable buscar nuevas alternativas con un mejor perfil de seguridad, con el objetivo de mejorar la adherencia terapéutica y facilitar su administración. Los IPH-HIF han mostrado ser eficaces en el aumento de los niveles de hemoglobina, tanto en pacientes dependientes como no dependientes de hemodiálisis. Además, su administración por vía oral podría facilitar la adherencia terapéutica y disminuir el consumo de recursos sanitarios que requiere el tratamiento con AEE. Esto plantea a los IPH-HIF como una alternativa eficaz a los AEE, siendo necesarios nuevos estudios que permitan evaluar su posible beneficio a nivel de la seguridad cardiovascular y la adherencia al tratamiento.

---

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

---

#### Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación externa para la realización de este estudio.

---

#### Agradecimientos

No aplica.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. BABITT JL, LIN HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1631-1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
2. PALMER SC, SAGLIMBENE V, MAVRIDIS D, SALANTI G, CRAIG JC, TONELLI M et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD010590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010590.pub2>
3. THAVARAJAH S, CHOI MJ. The use of erythropoiesis-stimulating agents in patients with CKD and cancer: a clinical approach. *Am J Kidney Dis* 2019; 74: 667-674. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.022>

4. 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* 1998; 339: 584-590. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808273390903>
5. SINGH AK, SZCZECZ 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* 2006; 355: 2085-2098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065485>
6. DRÜEKE T, LOCATELLI F, CLYNE N, ECKARDT K-U, MACDOUGALL IC, TSAKIRIS D et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2015; 687-696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062276>
7. FOLEY RN, PARFREY PS, MORGAN J, BARRE PE, CAMPBELL P, CARTIER P et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325-1335. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00289.x>
8. WEBSTER AC, NAGLER EV, MORTON RL, MASSON P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238-1252. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335. <https://kdigo.org/guidelines/anemia-in-ckd/>
10. DÍEZ CP, AZNÁREZ HN, ARNAL LML. Adherence to treatment with erythropoiesis stimulating agents. *An Sist Sanit Navar* 2020; 43: 81-85. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0858>
11. WAZNY LD, STOJIMIROVIC BB, HEIDENHEIM P, BLAKE PG. Factors influencing erythropoietin compliance in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 623-628. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.34925>
12. CHEN N, HAO C, PENG X, LIN H, YIN A, HAO L et al. roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1001-1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
13. CHEN N, HAO C, LIU B-C, LIN H, WANG C, XING C et al. Roxadustat treatment for anemia in patients undergoing long-term dialysis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1011-1022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901713>
14. CHERTOW GM, PERGOLA PE, FARAG YMK, AGARWAL R, ARNOLD S, BAKO G et al. Vadadustat in patients with anemia and non-dialysis-dependent CKD. *N Engl J Med* 2021; 384: 1589-1600. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035938>
15. ECKARDT K-U, AGARWAL R, ASWAD A, AWAD A, BLOCK GA, BACCI MR et al. Safety and efficacy of vadadustat for anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021; 384: 1601-1612. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025956>