

Roxadustat: ¿corrige la anemia en pacientes incidentes en hemodiálisis?

Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of anemia in incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.

Análisis crítico: **Almudena Vega, Soraya Abad, Juan M. López-Gómez**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2016;8(2):133-135

■ Introducción

El factor inducible por la hipoxia (HIF) está formado por un conjunto de factores de transcripción que regulan la expresión de los genes implicados en la eritropoyesis en respuesta a la presión parcial de oxígeno. En situaciones de normoxia se produce una inactivación del HIF mediante una prolil-hidroxilasa (PH), mientras que en casos de hipoxia tiene lugar una inhibición de la PH, con la consiguiente estabilización del HIF y la estimulación de la eritropoyesis.

En la actualidad se dispone de varios inhibidores farmacológicos de la PH, entre los que está roxadustat, cuyo mecanismo de acción es similar al que se produce fisiológicamente en situaciones de hipoxia y se están publicando los resultados de los ensayos clínicos en fase II.

■ Objetivo

Evaluar las necesidades de hierro oral o intravenoso (i.v.) en pacientes incidentes en diálisis, sin tratamiento previo con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), en los que se inicia tratamiento con roxadustat, y analizar el efecto sobre los valores séricos de hepcidina.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis *post hoc* de un ensayo clínico en fase II, abierto y aleatorizado, con cuatro grupos paralelos distribuidos en función de la modalidad de diálisis en la que inician tratamiento y de la feroterapia que reciben.

■ Fuente de datos o ámbito

Pacientes reclutados de Hong Kong, Rusia y Estados Unidos incidentes en diálisis. De una población de 123 pacientes, cumplieron criterios de inclusión y se enrolaron 60, de los que 53 completaron el tratamiento.

■ Pacientes

-  Pacientes anémicos con hemoglobina (Hb) < 10 g/dl, incidentes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal), que no han recibido previamente tratamiento con AEE.

■ Criterios de inclusión

Deben cumplir todos los siguientes requisitos:

- Pacientes incidentes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, que hubieran iniciado diálisis entre 2 semanas y 4 meses antes del reclutamiento.
- Niveles de Hb <10 g/dl.
- Sin tratamiento previo con AEE.
- Ferritina sérica entre 50-300 ng/ml.
- Índice de saturación de transferrina (IST) entre el 10 y el 30 %.
- Sin tratamiento con hierro i.v. 4 semanas antes de la aleatorización.
- Función hepática normal.

■ Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplieran alguno de los criterios de inclusión.

■ Intervención realizada

Se aleatoriza a los pacientes en cuatro grupos: tres de ellos en hemodiálisis (sin suplementos de hierro, con hierro oral o con hierro i.v.) y un cuarto grupo en diálisis peritoneal con suplementos de hierro oral.

■ Variables de resultados

Cambios en los valores de Hb durante el estudio, en la cinética del hierro y en los valores séricos de hepcidina, junto con un análisis de seguridad con roxadustat.

■ Tamaño muestral

De los 123 pacientes seleccionados, 60 entraron en el estudio:

- 24 pacientes en hemodiálisis y sin tratamiento con hierro.
- 12 pacientes en hemodiálisis y con suplementos de hierro oral.
- 12 pacientes en hemodiálisis con tratamiento con hierro i.v.
- 12 pacientes en diálisis peritoneal y tratamiento con hierro oral.

■ Estadística realizada

Para evaluar los cambios en las variables se utilizó la t de Student para datos pareados o pruebas no paramétricas similares. Para ver los cambios de Hb durante el

período de estudio y su relación con el resto de parámetros se utilizó un modelo de covarianza dependiente del tiempo. Valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. No se realizó ajuste para las comparaciones múltiples. Los datos de eficacia y seguridad se realizaron mediante un análisis combinado.

■ Promoción y conflicto de intereses

Se trata de un ensayo clínico promovido y patrocinado por la industria, en el que la gran mayoría de los investigadores firmantes son empleados de FibroGen y son poseedores de acciones de la empresa; el resto de los investigadores firmantes han recibido ayudas económicas del patrocinador.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características de los pacientes

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos, en las características demográficas. La Hb media de la población era de $8,3 \pm 1,0$ g/dl.

Dosis de roxadustat

La dosis media semanal total es de 4,3 mg/kg administrados tres veces por semana. Sin diferencias entre los grupos.

- Los pacientes con hierro oral, 4,3 mg/kg.
- Los pacientes con hierro i.v., 4,1 mg/kg.
- Los pacientes sin tratamiento con hierro, 4,5 mg/kg.

La adherencia al tratamiento fue del 99 %.

Cambios en la hemoglobina

La Hb media subió en todos los grupos: en el grupo de pacientes que no recibieron tratamiento con hierro subió hasta 10 g/dl, en los grupos restantes la Hb media final fue de 11,2 g/dl, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

Proteína C reactiva y respuesta a roxadustat

No se encontraron diferencias en la respuesta a roxadustat en relación con los valores basales de proteína C reactiva (PCR).

Hepcidina

Al final del tratamiento se observó una reducción de los valores de hepcidina en todos los grupos, siendo esta reducción mayor en los que no recibían aportes de hierro.

Cinética del hierro

El IST y el recuento de reticulocitos aumentaron en los grupos que recibieron tratamiento con hierro, sin cambios en los valores de ferritina.

Seguridad

Roxadustat mostró una buena tolerancia en todos los pacientes. El efecto secundario más frecuente fue la hipertensión arterial en un 10 % de los casos y la disminución del IST en cuatro pacientes (tres de ellos no recibían tratamiento con hierro). La incidencia de efectos adversos fue menor del 5 %. Hubo doce efectos adversos graves en siete pacientes (11,7 %) y dos fallecimientos por insuficiencia cardíaca, que no se relacionaron con el tratamiento con roxadustat.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Roxadustat aumenta los valores de Hb en pacientes incidentes en diálisis sin tratamiento previo con otros AEE. El efecto beneficioso se produce de forma progresiva durante las primeras 7 semanas de tratamiento, independientemente de los valores basales de Hb,

del tratamiento con hierro, del estado inflamatorio y de la modalidad de diálisis empleada. Sin embargo, a las 12 semanas de tratamiento, los pacientes en hemodiálisis sin ferrotterapia oral o i.v. presentan una respuesta claramente inferior.

No se precisa repleción completa de los depósitos de hierro.

El tratamiento con roxadustat reduce los valores de hepcidina, independientemente del tratamiento o no tratamiento con hierro, tanto oral como i.v.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El artículo es complicado de leer dado el diseño del estudio y, al estar basado en un ensayo clínico con roxadustat, los autores dan por conocidos datos en la metodología y en el diseño del estudio, no explicando con claridad ciertos aspectos.

El estudio presenta una serie de limitaciones importantes como son el pequeño tamaño muestral, el corto período de seguimiento, el elevado porcentaje de fracaso de selección y la ausencia de grupo control con otros AEE suficientemente evaluados en el tratamiento de la anemia de pacientes en diálisis.

Sin embargo, el estudio tiene las fortalezas de ser de los primeros publicados con el empleo de inhibidores farmacológicos de la PH (PHI) en pacientes con enfermedad renal crónica y los resultados mostrados son prometedores no solo por la corrección de la anemia en sí, sino por la capacidad que tienen para reducir los valores de hepcidina sin estar asociado al tratamiento con hierro.

Aunque los autores concluyen que los valores de hepcidina disminuyen en todos los grupos, es evidente que la respuesta está influenciada por la ferrotterapia. Los resultados muestran que en el grupo de pacientes en hemodiálisis con hierro i.v., los valores de ferritina no cambian significativamente, pero es necesario tener en cuenta que se trata de un grupo con solo nueve pacientes. Con mayor tamaño muestral, los mismos resultados del estudio tendrían un análisis estadístico diferente.

Roxadustat induce un aumento de los valores de Hb, independientemente de los valores de PCR, lo que abre una ventana muy interesante en el tratamiento de la anemia de pacientes con enfermedad renal crónica asociada a inflamación y con pobre respuesta a otros AEE.

Los autores muestran un buen perfil de seguridad con roxadustat y en la discusión comparan los datos con los resultados de algunas publicaciones con gran número de pacientes tratados con darbepoetina o con epoetina alfa, en los que los efectos adversos graves son más frecuentes. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados que comparen los efectos adversos de los PHI frente a los encontrados en el tratamiento con eritropoyetina recombinante y sus análogos. Los resultados de los ensayos en fase III con los PHI, actualmente en marcha, pueden dar respuesta a estos interrogantes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Anemia

Subtema: Diálisis

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Anemia. Diálisis. Hpcidina. Hierro. Roxadustat

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:1225-33.
2. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de anemia en enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2016;36:232-6.
3. Macchi RL. *Introducción a la Estadística en Ciencias de la Salud.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2013.