

¿Cuál es la pauta más eficaz y segura de hierro intravenoso en el tratamiento de la ferropenia en pacientes en hemodiálisis?

Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2019;380:447-58.

Análisis crítico: José Portolés Pérez, Leyre Martín Rodríguez

Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. REDInREN RETIC 016/009/009 ISCI III RETYC. Madrid. Grupo de Anemia de la SEN

NefroPlus 2019;11(2):26-30

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, ciego para eventos finales. Realizado entre noviembre de 2013 y junio de 2018. EudraCT 2013-002267-25.

■ Asignación

- Aleatoria, no enmascarada. Estratificación según acceso vascular (fistula arteriovenosa [FAV] nativa/protésica/catéter), diabetes (sí/no) y tiempo en diálisis (mayor/menor de 5 meses).

■ Enmascaramiento

- Abierto para investigadores y pacientes, ciego para asignación de eventos, realizado por un comité independiente.

■ Ámbito

- Multicéntrico (50 centros) en un único país (Reino Unido), con período de reclutamiento entre noviembre de 2013 y junio de 2018.

■ Pacientes

- Pacientes mayores de 18 años, que hubieran iniciado hemodiálisis periódica dentro de los 12 meses antes de la visita de inclusión, con índice de saturación de transferrina (IST) \leq 30%, con niveles de ferritina \leq 400 μ g/l, que estuvieran recibiendo algún tipo de agente estimulador de la eritropoyetina (AEE). Cualquier terapia de hierro que se hubiera prescrito previamente debía estar discontinuada en la visita de inclusión. Se excluyeron los pacientes con esperanza de vida menor a 12 meses, pacientes con un trasplante de donante vivo programado en los siguientes 12 meses, pacientes con proteína C reactiva $>$ 50 mg/l, con infección activa, neoplasia maligna activa, hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca avanzada (NYHA IV), embarazo o lactancia, antecedentes de sobrecarga férrica adquirida o hipersensibilidad grave a compuestos de hierro.

■ Intervenciones

Aleatoria, no enmascarada. Estratificación según acceso vascular (FAV nativa, FAV protésica o catéter), diagnóstico de diabetes (sí/no) y tiempo en diálisis (mayor o menor de 5 meses).

Régimen proactivo o de dosis alta

Recibían 400 mg de hierro sacarosa mensual, siempre que no superasen los límites de seguridad: ferritina, 700 μ g/l o IST del 40%. En ese caso, el tratamiento con hierro intravenoso (i.v.) se suspendía hasta la analítica mensual siguiente.

Régimen reactivo o de dosis baja

Recibieron una dosis de entre 0 y 400 mg de hierro sacarosa con el objetivo de mantener un nivel de ferritina mínimo de 200 μ g/l y un IST del 20%.

■ Variables de resultado

Variable de resultado principal

Muerte por todas las causas o un agregado de eventos cardiovasculares (CV) no fatales (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV] y hospitalización por insuficiencia cardíaca [ICC]).

Variables de resultado secundario de eficacia

- Muerte por cualquier causa.
- Incidencia de infarto de miocardio no fatal, incidencia de ACV no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Como eventos recurrentes añadidos al primer evento que era evento principal.
- Necesidad de uso y dosis de AEE.
- Requerimientos de transfusión.
- Calidad de vida percibida, según resultados en los cuestionarios EQ-ED QOL y KDQOL.

Variables de resultado secundario de seguridad

- Trombosis de acceso vascular.
- Hospitalización por cualquier causa.
- Hospitalización por causa infecciosa.
- Eventos de infección.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ Tamaño muestral



El estudio se diseñó como de no inferioridad, con una *hazard ratio* (HR) con límite de no inferioridad de 1,25, para una potencia estadística del 80%.

Los autores asumieron una tasa de aparición de eventos a 3 años de un 40% en el grupo de dosis baja y un 10% de pérdidas de seguimiento, incluyendo las pérdidas por trasplante renal. El estudio requería un tamaño muestral de 2.080 pacientes con estimación de 631 eventos (variable de resultado principal) para demostrar no inferioridad de la terapia de dosis alta frente a dosis baja. En caso de demostrar no inferioridad, se realizaría un test de superioridad de 2 colas (estadístico de Wald), sin penalización en lo que respecta al valor de p.

■ Promoción

El diseño del ensayo fue impulsado por investigadores académicos. Se auspició desde Kidney Research UK, con financiación sin restricción de Vifor-FMC-Renal-Pharma. El producto en investigación, hierro sacarosa, lo proporcionó sin coste la compañía. La compañía fue notificada del desarrollo del ensayo a través de informes y cartas de actualización. No se establecieron acuerdos de confidencialidad.

La vigilancia en seguridad y análisis de datos la realizó un comité independiente.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

Se aleatorizaron un total de 2.141 pacientes a los grupos de dosis alta (n = 1.093) y dosis baja (n = 1.048). Esta constituye la población por intención de tratar. Los subgrupos fueron homogéneos, excepto respecto a la hemoglobina (Hb) basal, algo más alta en el grupo de dosis alta (10,6 ± 1,4 frente a 10,5 ± 1,4 g/dl; p = 0,04) y al hábito tabáquico (fumadores activos más numerosos en el grupo de dosis alta: el 13,3 frente al 9,9%; p = 0,03).

Los pacientes del grupo de dosis alta recibieron, como era de esperar, mayor dosis mensual (mediana, 264 frente a 145 mg), que representa 2.000 mg de hierro sacarosa más que el grupo control a 12 meses.

El ascenso de los niveles de ferritina y de IST fue notablemente mayor y más rápido en el grupo de dosis alta.

En cuanto a las dosis acumuladas de AEE, estas fueron menores en el grupo de dosis alta en todo momento tras la aleatorización (mediana, 29.757 UI de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), rango intercuartílico (RIQ), 18.673-48.833 frente a 38.805 UI, RIQ, 24.377-60.620; mediana de diferencia de -7.539 UI mensual, IC del 95%, -9.485-5.582]). Si bien el objetivo de Hb se alcanzó antes en el grupo de dosis alta, el grupo de dosis baja lo alcanzó igualmente más tarde.

■ Variable principal

Grupo I, dosis alta: n = 1.093, y grupo II, dosis baja: n = 1.048.

Al final del seguimiento, en el grupo de dosis alta se detectó un evento de resultado primario en 320 pacientes (29,3%), frente a 338 (32,3%) en el grupo de dosis baja.

Esto supuso una HR de 0,85 (IC del 95%, 0,73-1,0; p < 0,001 para no inferioridad y p = 0,04 para superioridad).

Este efecto se mantuvo en todos los subgrupos predefinidos en proyecto y tras censurar por los pacientes que discontinuaron la terapia de hierro i.v.

Reducción absoluta del riesgo (RAR), 3,0% (IC del 95%, 0,9-6,9); reducción relativa del riesgo (RRR), 9% (IC del 95%, 3-20); número de pacientes que es necesario tratar (NNT), 34 (IC del 95%, 15-107).

■ Variables secundarias

- Muerte: similar incidencia en ambos grupos: 246 frente a 269 (HR: 0,84; IC del 95%, 0,71-1,0).
- Evento agregado de IAM no fatal, ACV no fatal, hospitalización por ICC: fue menor en el grupo de dosis alta (HR: 0,80; IC del 95%, 0,64-1,0).
- Transfusiones de sangre: menor en el grupo de dosis alta (HR: 0,79; IC del 95%, 0,65-0,95).
- Calidad de vida EQ-5D o KDQL score: no se observaron diferencias significativas.

Variables de seguridad

- Trombosis de acceso vascular: hubo una tendencia no significativa hacia mayor incidencia en el grupo de dosis alta, el 24,0 frente al 20,8% (razón de tasas: 1,15; IC del 95%, 0,96-1,38; $p = 0,12$).
- Hospitalización por cualquier causa: no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tasa de eventos de infecciones

La incidencia fue menor en el grupo de dosis alta, aunque sin alcanzar significación (63,3 frente a 69,4 eventos por cada 100 pacientes-año; razón de tasas: 0,91; IC del 95, 0,79-1,05).

Es de resaltar que los resultados aquí analizados no son los que se publicaron inicialmente como artículo de NEJM (original disponible en la *web* de la revista como anexo). En ese primer artículo, se concluía que la estrategia proactiva de dosis alta no era inferior respecto a la dosis baja, pero sin alcanzar superioridad para la variable principal de evento compuesto ($p = 0,11$).

Posteriormente se publicó una fe de errores (DOI:10.1056/NEJMX180044), en el que señalaban que habían analizado erróneamente los eventos (IAM no fatal, ACV no fatal y hospitalización por ICC) por adjudicación a juicio del investigador (abierto) y no según el comité de asignación, que era ciego y estaba así predefinido en protocolo. Tras este reanálisis, los resultados pasaron a ser de superioridad.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del Grupo de Estudio PIVOTAL concluyen que la pauta de hierro i.v. proactiva a dosis altas demostró superioridad frente a la pauta reactiva a dosis bajas para reducir la tasa de evento combinado CV y muerte por cualquier causa en pacientes anémicos con tratamiento AEE en HD. Se alcanzaron antes los objetivos de Hb, se redujo la dosis de AEE y no se asoció a un aumento de riesgo de trombosis de acceso, infecciones ni otros eventos de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica, y prácticamente constante en los pacientes en hemodiálisis, y se asocia a morbilidad importante¹.

Actualmente, el tratamiento disponible incluye AEE y suplementos de hierro. En estudios previos se mostró evidencia sobre la eficacia de AEE, y en ellos también se observó la importancia de no corregir por completo los niveles de anemia, por asociarse con morbilidad fundamentalmente CV (TREAT, CHOIR)^{2,3}. A partir de estos estudios se comenzó a vislumbrar la importancia de los suplementos de hierro sobre el efecto en la reducción de necesidades de AEE y, posteriormente, se demostró una asociación entre la corrección de los parámetros de ferrocínica y la disminución de insuficiencia cardíaca y mejoría en calidad de vida⁴.

Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia científica sólida que permita generar un consenso sobre la posología, ni sobre los objetivos para los parámetros de ferrocínica de dichos suplementos en pacientes en hemodiálisis^{1,5}.

El objetivo de este estudio es el de evaluar la eficacia y la seguridad de 2 pautas diferentes de hierro i.v. (hierro sacarosa) en pacientes en hemodiálisis. Se compara una prescripción proactiva de 400 mg mensuales, limitada por los márgenes superiores de seguridad en los rangos objetivos (ferritina < 700 $\mu\text{g/l}$ e IST < 40%) en comparación de una prescripción reactiva, en que se pretende minimizar los aportes de hierro i.v., con la administración de entre nada y 400 mg mensuales, para superar el límite inferior que define el déficit de hierro con ferritina < 200 $\mu\text{g/l}$ e IST < 20%. El objetivo de Hb fue el mismo en ambos grupos (10-12 g/dl).

Los pacientes reclutados fueron seguidos durante una mediana de 2,1 años y se analizaron eventos duros como muerte y eventos CV, así como resultados de seguridad como las infecciones y las trombosis de acceso vascular.

Se trata de un planteamiento novedoso enfocado a una estrategia global de ferroterapia que incluye dosificaciones y límites de ferrocínica y que no se había explorado previamente en ningún ensayo clínico aleatorizado.

Así, según los resultados de este estudio, el grupo proactivo alcanzó una mejoría inicial de Hb más rápida; habiendo partido ambos grupos de cifras similares, la media de Hb a los 3 meses fue de 11,2 g/dl en el grupo proactivo, respecto a 10,6 g/dl en el grupo reactivo. Durante el primer año, las cifras de Hb se mantuvieron estables y similares en ambos grupos, pero se hizo a costa de una

dosis mayor de AEE en el grupo reactivo, que además requirió más transfusiones. La dosis media de AEE fue de aproximadamente 7.400 UI/semana en el grupo proactivo frente a 9.700 UI/semana en el grupo reactivo.

Se demuestra que una pauta de dosis alta proactiva de hierro i.v. es eficaz para prevenir eventos CV no fatales y muerte por cualquier causa, permite usar dosis menores de AEE y, por otra parte, no aumenta los riesgos de eventos adversos, incluyendo los infecciosos.

Quedaría la duda de si el efecto beneficioso es directamente por el hierro o si lo es por la reducción de dosis de AEE, en la línea que sugieren los análisis post-hoc de otros estudios, como el TREAT o el CHOIR, que asocian dosis elevadas de AEE con eventos fatales. Las guías nefrológicas siempre han considerado el hierro i.v. como un coadyuvante en el abordaje de la anemia, pero las recientes guías de la sociedad europea de cardiología establecen la ferrocínica como un objetivo en sí mismo, que debe corregirse independiente de la existencia de anemia o no. No olvidemos que el hierro es un cofactor importante en el metabolismo muscular que mejora el funcionamiento muscular y miocárdico⁴.

En cuanto a las *limitaciones* del estudio, algunos podrían desear un seguimiento más prolongado (mediana de 2,1 años), para descartar totalmente efectos a largo plazo de una potencial sobrecarga de hierro o para demostrar beneficios aún mayores en mortalidad. Sin embargo, dada la incidencia de eventos recogida, sería difícil justificar un estudio con un período de observación mayor. Además, las situaciones de hemocromatosis están asociadas a niveles ostensiblemente más altos de ferritina y de IST.

Por otra parte, el estudio no es ciego para el investigador, pero sí lo es para el comité de asignación de eventos, que en realidad es lo más relevante.

Existen también ciertas limitaciones para la extrapolación de resultados a pacientes en hemodiálisis que no cumplan los criterios de selección del estudio o en diálisis peritoneal. En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis, ya hay estudios que demuestran resultados similares⁶. Por otra parte, el estudio incluyó pacientes de un único país, por lo que habría que ser cautelosos con respecto a este aspecto, dado que, además, no se detallan las características de la terapia de hemodiálisis (pauta y técnica utilizada, incidencias con la técnica, etc.).

En cuanto a la enmienda al artículo publicado inicialmente, los autores explican que se debió a un problema informático con el análisis estadístico. Se tomó en cuenta para la asignación de los eventos CV lo imputado por el investigador (no cegado), y no la adscripción del comité independiente de imputación de eventos, que sí era ciego. Al repetir el análisis de acuerdo a las condiciones predefinidas en el protocolo y de forma más correcta desde el punto de vista metodológico, se evidenciaron diferencias mayores entre los 2 grupos, demostrando la superioridad de la estrategia proactiva.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio puede hacer cambiar los patrones de tratamiento de la anemia y de suplementación de hierro en hemodiálisis.

Parece beneficioso adoptar una pauta proactiva de suplementación de hierro i.v., evitando descender por debajo de los límites inferiores de los parámetros de ferrocínica (ferritina e IST), con el fin de mejorar morbilidad CV y mortalidad global, sin que esto aumente riesgos para el paciente anémico en tratamiento con eritropoyetina (EPO) y en hemodiálisis.

Si este beneficio se debe a un efecto protector del hierro o a la reducción de las dosis de AEE no está aún claro.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Anemia en ERC en diálisis

Tipo de artículo: Tratamiento

Subespecialidad: Anemia

Palabras clave: Anemia enfermedad renal crónica. Hemodiálisis. Hierro intravenoso. Hierro sacarosa

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada según GRADE; nivel 2 según CEBM

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

Conflicto de intereses

Los Dres. José Portolés Pérez y Leyre Martín Rodríguez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al; Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89:28-39.
2. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363:1146-55.
3. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008;74:791-8.
4. Cases A, Ojeda R, Portolés J. Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal y déficit de hierro: importancia de la ferroterapia. *Nefrología.* 2017;37:587-91.
5. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:457-67.
6. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2075-84.