

## EDITORIAL

# TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: ¿UNA REVOLUCIÓN EN MARCHA?

## TREATING ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE. ¿AN ONGOING REVOLUTION?

Alberto Ortiz<sup>1</sup>; María Dolores Sánchez-Niño<sup>2</sup>

<sup>1</sup> IIS-Fundación Jiménez Díaz-UAM, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

<sup>2</sup> IIS-Fundación Jiménez Díaz-UAM, Departamento de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema mayor de salud cuya carga de enfermedad no cesa de crecer. Se estima que para 2040 se convertirá en la quinta causa de muerte en el mundo (1). El 16% de los españoles tiene ERC y el número de personas en tratamiento sustitutivo de la función renal ha crecido en España un 22% en los últimos 6 años. Es más, la esperanza de vida de una persona de 20 años en diálisis es un 70% menor (en torno a 40 años menos) que el de una persona con función renal normal (2). Las manifestaciones de la ERC dependen de dos factores. Por una parte, el acúmulo de toxinas urémicas que deberían eliminarse por el riñón y que al disminuir el filtrado glomerular no se eliminan. Pero, además, los riñones producen diversas hormonas y proteínas con propiedades protectoras tisulares. Así, por ejemplo, la falta de síntesis renal de Klotho produce un envejecimiento cardiovascular acelerado (3). Es mejor conocida la capacidad del riñón para producir eritropoyetina. Los riñones están especialmente preparados para identificar la falta de oxígeno y reaccionar ante ella. Así, reciben un 20% del gasto cardíaco y la circulación renal tiene una doble red capilar: la red capilar glomerular seguida de la red capilar tubular.

Tras extraer las células tubulares proximales, unas de las células metabólicamente más activas del organismo, el oxígeno que necesitan, la sangre prosigue hacia la red capilar de la médula renal, el sitio del organismo que tiene la presión parcial de oxígeno más baja. Se trata pues de una localización idónea para sentir y reaccionar ante la falta de oxígeno. La producción de eritropoyetina es una de las múltiples respuestas a la falta de oxígeno. La eritropoyetina actúa a distancia promoviendo la producción de glóbulos rojos en la médula ósea y por lo tanto aumentando la capacidad de transporte de oxígeno.

La ERC se caracteriza por el desarrollo de anemia que es más frecuente y grave al bajar el filtrado glomerular (3). En ausencia de tratamiento los pacientes en diálisis tienen cifras de hemoglobina de 5 a 6 g/dl y dependen de transfusiones periódicas. Desde la década de los 90 disponemos de diversas formas de eritropoyetina humana recombinante y sus derivados que se administran de forma parenteral y tratan eficazmente la

anemia en la mayor parte de los casos. Sin embargo, existen problemas no resueltos (4). El primero es la necesidad de administración parenteral y de una cadena del frío que puede ser difícil de conseguir en ambientes menos desarrollados. Además, no es posible corregir por completo la anemia urémica mediante la administración de eritropoyetina ya que en diversos ensayos clínicos esto se ha asociado a un posible aumento de eventos cardiovasculares. En tercer lugar, hay pacientes con resistencia a la acción de eritropoyetina que puede tener varias causas. La más frecuente es la ferropenia para la cual es preciso administrar hierro oral o parenteral con frecuencia. La segunda es la inflamación. La ERC se asocia a un estado de inflamación sistémica que puede ser más grave en pacientes con patologías concomitantes. La inflamación causa un aumento de la síntesis de hepcidina que limita la absorción intestinal de hierro y la salida del hierro de los depósitos, disminuyendo la biodisponibilidad global de hierro (5). Finalmente, y en raros casos, algunos pacientes desarrollan anticuerpos anti-eritropoyetina recombinante. El no poder corregir la anemia por completo tiene consecuencias adversas. Dada la variabilidad de la hemoglobina a lo largo del tiempo y su tendencia a disminuir durante procesos intercurrentes, la limitación de los niveles de hemoglobina diana se ha asociado a un mayor uso de transfusiones sanguíneas, lo que estresa a los bancos de sangre y favorece la alo sensibilización de los pacientes que las reciben, dificultando un eventual trasplante renal.

En 2019 se concedió el premio Nobel de Medicina y Fisiología a los descubridores del factor inducible por hipoxia (HIF), entre los cuales se encontraba un nefrólogo. HIF es un factor de transcripción dimérico que se activa ante la falta de oxígeno (6). Consta de una cadena alfa, muy regulada y de una cadena beta, de ambas, hay varias formas. En presencia de oxígeno unas enzimas llamadas prolin-hidroxilasas de HIF hidroxilan residuos prolina de la subunidad alfa o regulada de HIF, lo que la marca para degradación por el proteasoma. Es decir, en condiciones de presencia de oxígeno, las células no expresan HIF. Cuando falta oxígeno, las prolin-hidroxilasas de HIF no hidroxilan a HIF alfa lo cual le permite migrar al núcleo, unirse a HIF beta y promover la transcripción de genes

### Autor para la correspondencia

Alberto Ortiz

IIS-Fundación Jiménez Díaz-UAM, Dpto. de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Av Reyes Católicos 2 · 28040 Madrid

Tlf.: +34 655 538 941 | E-Mail: aortiz@fjd.es

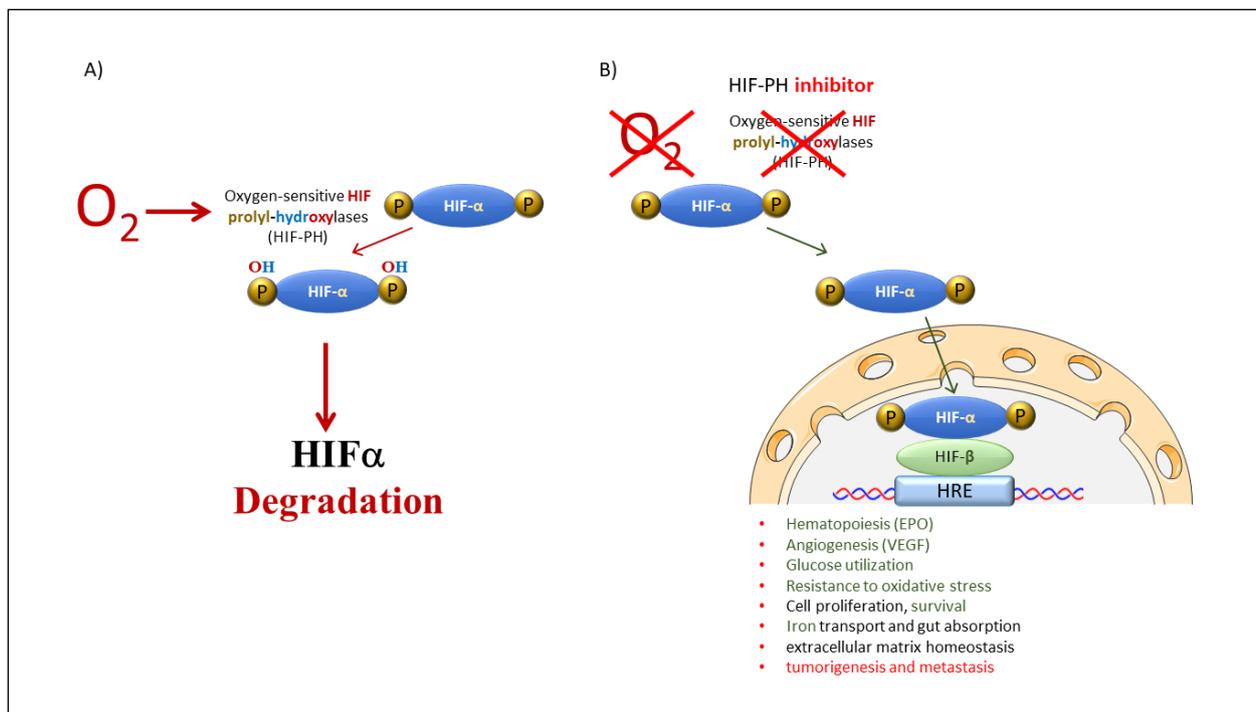


Figura 1. Regulación de la actividad de HIF. A) En presencia de oxígeno, las protil-hidroxilasas de HIF, hidroxilan las subunidades alfa de HIF, lo que las marca para degradación por el proteasoma. B) En ausencia de oxígeno, o cuando las protil-hidroxilasas de HIF se inhiben por fármacos, aumenta la disponibilidad de las subunidades alfa que forman un heterodímero con las subunidades beta y promueve la transcripción de un conjunto de genes que codifican proteínas protegen de la hipoxia, entre los que se encuentra la eritropoyetina y proteínas que aumentan la biodisponibilidad de hierro, entre otros. HIF también se ha implicado en la patogenia de diversos tumores, aunque en los ensayos clínicos de inhibidores de protil-hidroxilasas de HIF (estabilizadores de HIF) no han aparecido señales de alarma en este sentido.

que ayudan a combatir la hipoxia (Figura). Entre estos destaca la eritropoyetina. Los inhibidores de protil-hidroxilasa de HIF impiden la hidroxilación de HIF y por lo tanto impiden la degradación de HIF (7). Se deben considerar pues estabilizadores de HIF. Estos fármacos simulan una hipoxia leve, como la que se podría producir en alta montaña, y activan diversas respuestas dependientes de hipoxia, como la producción de eritropoyetina. Existen varios estabilizadores de HIF en uso clínico en China y Japón y que o bien están siendo estudiados en ensayos clínicos en Europa y Estados Unidos o bien están siendo evaluados por la European Medicines Agency (EMA) y la Federal Drug Administration (FDA) (8). En concreto, Roxadustat está siendo evaluado por ambas agencias para una indicación de tratamiento de la anemia renal (9, 10). ¿Qué ventajas tendrían estos fármacos sobre la eritropoyetina? En primer lugar, son fármacos orales, lo que elimina la necesidad de administración parenteral, así como la necesidad de una cadena de frío. En segundo lugar, activan una respuesta global frente a la hipoxia. Esto es, aumentan la producción de eritropoyetina, pero también aumentan la absorción intestinal de hierro y aumentan la biodisponibilidad de hierro en condiciones de inflamación, al disminuir los niveles de hepcidina. En ensayos clínicos se han mostrado eficaces y seguros en subir los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis o en diálisis (9, 10). Además, inducen una mejor respuesta eritropoyética que la eritropoye-

tina recombinante humana en pacientes con niveles de hierro más bajos o inflamados, reduciendo las necesidades de administración de hierro. En los próximos meses sabremos si la EMA aprueba el Roxadustat y cuáles serían las condiciones de uso. Probablemente dispongamos de este nuevo fármaco para su uso en España en los dos próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Perez-Gomez MV, Bartsch LA, Castillo-Rodriguez E, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. Clin Kidney J. 2019;12(2):258-261.
2. Kramer A, Boenink R, Stel VS, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2018: a summary. Clin Kidney J. 2020;14(1):107-123.
3. Sanchez-Niño MD, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Klotho, the elusive kidney-derived anti-ageing factor. Clin Kidney J. 2019;13(2):125-127.
4. Babitt JL, Eisenga ME, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int. 2021;99(6):1280-1295
5. Del Vecchio L, Ekart R, Ferro CJ, et al. Intravenous iron therapy and the cardiovascular system: risks and benefits. Clin Kidney J. 2020;14(4):1067-1076.

6. Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(10):641-659
7. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021;11(1):8-25
8. Dhillon S. Daprodustat: First Approval. *Drugs.* 2020;80(14):1491-1497
9. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001-1010
10. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001-1010

#### AGRADECIMIENTOS

Sources of support: FIS/Fondos FEDER (PI18/01366, PI19/00588, PI19/00815, DTS18/00032, ERA-PerMed-JTC2018 (KIDNEY ATTACK AC18/00064 and PERSTIGAN AC18/00071, ISCIII-RETIC REDinREN RD016/0009), Sociedad Española de Nefrología, FRIAT, Comunidad de Madrid en Biomedicina B2017/BMD-3686 CIFRA2-CM.

#### OTROS DATOS

AO has received consultancy or speaker fees or travel support from Astellas, Astrazeneca, Amicus, Amgen, Fresenius Medical Care, Bayer, Sanofi-Genzyme, Menarini, Kyowa Kirin, Alexion, Otsuka and Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma and is Director of the Catedra Mundipharma-UAM of diabetic kidney disease and the Catedra Astrazeneca-UAM of chronic kidney disease and electrolytes.

#### DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica: ¿una revolución en marcha?. *An RANM.* 2021;138(02): 111–113. DOI: 10.32440/ar.2021.138.02.ed01