

## Roxadustat: nueva molécula para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal con o sin diálisis

Dra. Esther Montero Hernández. Médico Adjunto. Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

**PALABRAS CLAVE:** roxadustat, anemia, enfermedad renal crónica

**KEYWORDS:** *roxadustat, anemia, chronic kidney disease*

**Especialidades:** Nefrología, Hematología, Medicina General.

**Enlace a la revista original:** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1813599>

### ABSTRACT

Roxadustat es un inhibidor oral de la enzima prolil hidroxilasa del factor inducible por hipoxia que estimula la eritropoyesis y regula el metabolismo del hierro. Presentamos 2 ensayos clínicos en pacientes con enfermedad renal crónica. Ambos muestran resultados positivos, tanto en pacientes en diálisis como en pacientes no dializados.

Roxadustat is an oral inhibitor of hypoxia-inducible factor (HIF) prolyl hydroxylase that stimulates erythropoiesis and regulates iron metabolism. We present two trials in patients with chronic kidney disease. Both show positive results, in patients undergoing dialysis and also in those not on dialysis program.

### ARTÍCULO

Presentamos un estudio chino con ROXADUSTAT, un inhibidor oral de la enzima prolil hidroxilasa del HIF (hypoxia-inducible factor) encargado de estabilizar una subunidad del HIF. Inhibiendo esta enzima se aumenta la transcripción del HIF, un estímulo de eritropoyetina, de sus receptores, de enzimas de la síntesis del grupo hemo y de proteínas que promueven la absorción y el transporte de hierro.

La anemia asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de elevada prevalencia y el no tratarla adecuadamente se relaciona con mayor tasa de hospitalización, necesidad de transfusión y muerte. Este es un problema muy prevalente en China, motivo por el que se desarrolla este ensayo clínico en dicho país, el primero de ellos en pacientes con ERC sin diálisis en estadios 3 a 5, con Hb entre 7 y 10 gr/dl, comparando roxadustat (70 mg o 100 mg según peso < o > 60 kg) vs placebo 3 dosis/semana x 8 semanas. El estudio se diseñó con doble ciego las 8 primeras semanas, después de lo cual se continuaba con un estudio abierto en la rama de tratamiento durante 18 semanas con todos los pacientes.

Un total de 154 pacientes completó las 8 semanas de periodo de tratamiento, con características basales similares con Hb media de 8,9 mg/dl y resultados esperanzadores a favor de roxadustat:

- Aumento de Hb en las semanas 7 y 9 en el grupo de tratamiento (1,9 gr/dl de media)
- Aumento en el porcentaje de pacientes con una respuesta al tratamiento mayor de 1 gr/dl de Hb y pacientes que no precisaron terapia de rescate
- Niveles de hierro similares antes y después del tratamiento en el grupo de roxadustat
- Menores niveles de hepcidina y colesterol

Estos resultados se mantuvieron en la fase abierta del estudio en el grupo de tratamiento y se repitieron en el grupo de pacientes inicialmente aleatorizados a placebo y que tras las 8 semanas pasaron a recibir roxadustat

Existieron más eventos adversos en el grupo tratamiento, siendo la hiperpotasemia y la acidosis metabólica los efectos secundarios más descritos. Ninguno revistió gravedad. No se registró ninguna muerte.

La conclusión del ensayo en pacientes con ERC sin diálisis es que roxadustat es más efectivo que placebo en la corrección de la anemia de estos pacientes, manteniéndose la Hb estable tras el periodo de seguimiento.

En el mismo número se publica un estudio similar, con pacientes con ERC en hemodiálisis, comparando roxadustat (dosis de 100 o 120 mg en < 60 kg y > 60 kg respectivamente) vs eritropoyetina (<8000 UI ó > 8000 UI) durante 26 semanas. En pacientes con anemia < 8 gr o disminución de más de 1 gr su valor de Hb se permitía terapia de rescate con trasfusión, hierro iv o factores estimulantes de eritropoyesis a criterio del investigador. Incluyeron en este caso 305 pacientes (204 en roxadustat vs 101 Epo) y realizaron análisis por grupos de intención de tratar y por protocolo. De la misma forma que el estudio previo las características basales fueron similares y la Hb media fue de 10,4 gr/dl. De nuevo se reprodujeron los resultados favorables con roxadustat analizados en la semana 27 de tratamiento:

- Aumento en niveles de Hb (0,7 gr/dl vs 0,5 gr/dl de media)
- Porcentaje de pacientes con respuesta adecuada la Hb (entendida con aumento mayor de 1 gr/dl respecto al basal); diferencia de 0,2% entre ambos grupos.
- Disminución en niveles de hepcidina
- Estabilidad en niveles de hierro sérico y aumento de ferritina algo mayor que en el grupo de Epo
- Mayor descenso en las cifras de colesterol
- Niveles similares de marcadores de inflamación (PCR)

Los eventos adversos fueron mayores en grupo tratamiento, con especial descripción de infecciones respiratorias. Un 14% desarrolló eventos catalogados como graves. Asimismo hubo mayor tasa de hiperpotasemia

En este caso roxadustat mostró no inferioridad respecto a eritropoyetina alfa en el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC en diálisis (independientemente del tipo de la misma).

## COMENTARIO

Existen limitaciones en ambos estudios, referidos en el editorial que acompaña a los artículos. En primer lugar el estudio se realiza en población asiática con las características genéticas intrínsecas a dicha raza, sin saber si se pueden extrapolar los resultados a las demás razas. Además, la hiperpotasemia como efecto secundario es de vital importancia en pacientes que de por sí ya tienden a niveles elevados de potasio en sangre. Por último, se necesitan estudios de mayor tiempo de evolución para confirmar estabilidad en las mejorías analíticas demostradas.