





ARTICULO DE REVISIÓN

Terapia actual de la Anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

Current therapy of anemia in patients with chronic kidney disease

John Alexander Valencia-Meléndez ¹, Danny Stuart Bohórquez-Rviera ¹, Diego Esteban López-Illescas ¹, Alex Ramón Valencia-Herrera ¹

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato. Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ma.johnavm05@uniandes.edu.ec

Recibido: 28 de diciembre de 2024

Aprobado: 24 de febrero de 2025

RESUMEN

Introducción: la anemia es un trastorno acuñado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una cantidad de hemoglobina (Hb) <13,0 g/dl para hombres adultos y mujeres posmenopáusicas, para mujeres premenopáusicas se considera una Hb <12,0 g/dl. **Objetivo:** describir las nuevas terapias, impacto en la calidad de vida y la relación en pacientes con diagnóstico de anemia secundaria a enfermedad renal crónica. **Método:** se trata de una revisión bibliográfica mediante un diagrama PRISMA en el cual se analizaron 25 artículos. **Desarrollo:** se identificaron las principales opciones terapéuticas para la anemia de la ERC incluyen agentes estimulantes de la eritropoyesis: Epo exógena (Eritropoyetina humana recombinante (Epoetina) y análogos, Agentes EPO-miméticos), Agentes estimulantes de la EPO endógena (Inhibidores de la proil-Hidroxilasa (PHI), Inhibidores de GATA), Agentes con otros

mecanismos de acción (Agentes anti-hepcidina, Agentes anti-activina). **Consideraciones finales:** en individuos con enfermedad renal crónica, las alternativas terapéuticas principales para tratar la anemia están condicionadas por la gravedad de la afección y su causa subyacente.

Palabras clave: anemia, enfermedad renal crónica, eritropoyetina recombinante, estabilizadores del factor inducible por hipoxia, miméticos de la eritropoyetina

ABSTRACT

Introduction: anemia is a disorder defined by the World Health Organization (WHO) as a hemoglobin (Hb) level <13.0 g/dl for adult men and postmenopausal women; for premenopausal women, Hb <12.0 g/dl is considered. **Objective:** to describe new therapies, their impact on quality of life, and the relationship between patients

diagnosed with anemia secondary to chronic kidney disease. Method: this is a literature review using a PRISMA approach, in which 25 articles were analyzed. **Development:** the main therapeutic options for CKD anemia were identified, including erythropoiesis-stimulating agents: exogenous EPO (recombinant human erythropoietin (Epoetin) and analogues, EPO-mimetic agents), endogenous EPO-stimulating agents (prolyl-hydroxylase inhibitors

(PHI), GATA inhibitors), and agents with other mechanisms of action (anti-hepcidin agents, anti-activin agents). **Final considerations:** in individuals with chronic kidney disease, the main therapeutic alternatives for treating anemia depend on the severity of the condition and its underlying cause.

Key words: anemia, chronic kidney disease, recombinant erythropoietin, hypoxia-inducible factor stabilizers, erythropoietin mimetics.

Cómo citar este artículo:

Valencia-Meléndez JA, Bohórquez-Rviera DS, López-Illescas DE, Valencia-Herrera AR. Terapia actual de la Anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Gac Med Est Internet]. 2025 [citado día mes año]; 6(1): e627. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/627>

INTRODUCCIÓN

La anemia es un trastorno acuñado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una cantidad de hemoglobina (Hb) <13,0 g/dl para hombres adultos y mujeres posmenopáusicas, para mujeres premenopáusicas se considera una Hb <12,0 g/dl. Se caracteriza por una disminución de glóbulos rojos y/o hemoglobina, una proteína presente en los eritrocitos de la sangre y es crucial en el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo, y en el transporte de dióxido de carbono desde los tejidos de vuelta a los pulmones para eliminarse. Su función principal es facilitar el intercambio gaseoso necesario para el metabolismo celular. La molécula de hemoglobina puede unir hasta cuatro moléculas de oxígeno, y su color rojo característico se debe a la unión del oxígeno al hierro. ⁽¹⁾

Este trastorno es frecuente entre pacientes que padecen enfermedad renal crónica (ERC), se relaciona con síntomas de disfunción renal y con elevación de mortalidad y hospitalizaciones. La enfermedad renal crónica está definida como existencia de alteración estructural o funcional a nivel renal persistente por más de 3 meses con presencia o ausencia de disminución de la funcionalidad renal o un filtrado glomerular (FG) < 60/ml/min/1,73 m² sin otras manifestaciones de patología renal. La severidad de la ERC se ha organizado por 5 categorías o grados en relación con la FG y 3 categorías de albuminuria ya que la proteinuria es el factor pronóstico modificable más potente de progresión de ERC. La anemia en pacientes con ERC se define como la disminución de la concentración de hemoglobina en sangre por debajo de 2 desviaciones estándar ajustando la medida con respecto a los pacientes del mismo sexo y edad. ^(1, 2)



La anemia es una complicación común en pacientes con ERC, su avance es paulatino y según la reducción del FG, es más frecuente en pacientes con grado 4 y 5, en el 50 y 90 %, respectivamente, con una prevalencia dos veces mayor en personas con ERC, alcanzando el 15, 4 %, frente a la población con una prevalencia del 7,5 %. Además, la frecuencia de la anemia tiende a aumentar con la progresión de los estadios de la ERC, variando desde un 8, 4 % en el estadio 1 hasta un 53,4 % en el estadio 5. Según un estudio, aproximadamente el 22, 8 % de los pacientes con ERC que padecían anemia informaron haber recibido tratamiento para esta condición en los últimos 3 meses. Entre estos pacientes, el 14,6% se encontraba en estadios 1-2, mientras que el 26, 4 % estaba en estadios 3-4. La anemia puede ser secundaria a causas diversas, las más comunes son la insuficiencia de eritropoyetina y déficit de hierro. ^(2, 3)

La eritropoyetina corresponde a una glicoproteína producida en los capilares peritubulares de la vasa recta en respuesta a una reducción de la presión parcial de oxígeno lo que puede ocurrir, por ejemplo, en situaciones de baja concentración de oxígeno en el aire (hipoxia) o cuando hay una disminución en la cantidad de glóbulos rojos circulantes, cuyo objetivo es estimular la proliferación y maduración de los precursores de glóbulos rojos en la médula ósea, aumentando así la producción de eritrocitos y mejorando la capacidad del cuerpo para transportar oxígeno. Actualmente se conocen las células específicas productoras de esta glicoproteína. Sin embargo, este aumento compensatorio de eritrocitos inducido por eritropoyetina EPO en la ERC es ineficaz. ^(4, 5)

Por otro lado, la ferropenia puede deberse a múltiples causas como: pérdida de sangre por extracciones o hemodiálisis, reducción de la absorción a nivel intestinal, disminución de liberación desde tejidos mediado por inflamación y exceso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). La anemia ferropénica se puede clasificar en ferropenia absoluta y ferropenia relativa o funcional. La absoluta se refiere al agotamiento de los almacenes totales de hierro caracterizado por una ferritina < 100 ng/ml y un índice de saturación de transferrina. La ferropenia relativa o funcional pertenece a pacientes con cierto nivel de inflamación compatible con la existencia de depósitos aumentados de hierro imposibles de movilizar para la eritrocitosis. ⁽⁵⁾

La hepcidina es una proteína de origen hepático que tiene como función regular la absorción intestinal de hierro y su disponibilidad, junto a la ferroportina forma un complejo que permite la extracción de hierro. La estimulación de este complejo debido a la inflamación disminuye la absorción de hierro intestinal y liberación desde los tejidos que actúan como reservorio hasta los órganos que los usan. Se puede definir a la ferropenia relativa como ferritina 200-500 mg/ml e IST 20-30%. La anemia en la ERC involucra evolución de la enfermedad, incidencia aumentada de episodios cardiovasculares y disminución de la supervivencia. Se asocia esta condición con fatiga, debilidad, letargia, anorexia, disminución de capacidad cognitiva, trastornos del sueño y, por ende, un empeoramiento de la calidad de vida. No obstante, según investigaciones recientes, se sugiere que existen otros factores que contribuyen a la aparición de la anemia, tales como: 1) Disminución de la respuesta de la médula ósea a la eritropoyetina, asociada al

aumento de la concentración de toxinas urémicas y al estado inflamatorio constante en el que se encuentra el paciente con ERC; 2) Disminución en la disponibilidad de hierro; 3) Aumento de los niveles séricos de hepcidina; 4) Disminución de la vida media de los glóbulos rojos, asociada con déficit vitamínicos; 5) Hemolisis ; 6) Malnutrición; 7) Hipertiroidismo. ^(2,4,6)

La prescripción del hierro y AEE conforman el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal. Sin embargo, recientemente se ha añadido un nuevo pilar en el manejo farmacológico, los inhibidores de prolil-hidroxilasas del factor inducible por hipoxia (PHI-HIF) destacando su importancia debido a que aborda la alteración de la vía de detección de oxígeno o inflamación en pacientes con ERC junto con anemia. ⁽⁷⁾

La presente investigación tiene como objetivo: describir las nuevas terapias, impacto en la calidad de vida y la relación en pacientes con diagnóstico de anemia secundaria a enfermedad renal crónica.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en artículos publicados en el periodo de 2019-2024, en las bases de datos Uptodate, Pubmed, Elsevier, Scielo y otras fuentes de alto impacto como Nature Review.

La búsqueda se realizó en los meses de mayo a julio del 2024 mediante las palabras clave: anemia, enfermedad renal crónica, eritropoyetina recombinante, estabilizadores del factor inducible por hipoxia, miméticos de la eritropoyetina.

De los artículos obtenidos se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: Los criterios de inclusión que se establecieron; Publicaciones desde el año 2019 al 2024, publicaciones científicas en revistas indexadas y de alto impacto, revisiones bibliográficas sistemáticas, metaanálisis, y referencias clásicas de la literatura médica que abordan los tipos de terapia actual para pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica.

Para la selección de la literatura, se implementó el diagrama PRISMA, (Preferred Reporting Items for Systematic), flujograma que se diseñó para aumentar la calidad y transparencia en la elaboración y exposición de revisiones sistemáticas en una investigación científica la cual tiene una lista de verificación de revisiones sistemáticas de 27 ítems que ayudan a identificar, evaluar y sintetizar los artículos encontrados.

Se recolectaron 157 artículos, y luego de la eliminación de duplicados se contó con 91 revisiones, de las cuales se eliminaron 13 revisiones, luego de revisar fechas de publicación, títulos y resúmenes. Dentro de los artículos completos elegibles permanecieron 78 y luego de aplicar criterios de inclusión y exclusión, restaron 47 de los cuales se incluyeron para análisis y síntesis 31 artículos publicados.



Se recolectaron alrededor de 47 publicaciones, de los cuales se descartaron 16 por no cumplir los criterios de selección. Con respecto a la elegibilidad se recolectaron 31 artículos que cumplieron con los criterios de selección por lo que fueron tomados en consideración y citados.

DESARROLLO

Las principales opciones terapéuticas para la anemia de la ERC incluyen hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis: EPO exógena y los agentes estimulantes de la EPO endógena.

Manejo del hierro

El hierro es fundamental de la mioglobina, que transporta oxígeno en las células musculares, juega un papel importante en reacciones oxidativas que afectan al metabolismo intracelular, como la cadena de transporte de electrones o la fosforilación oxidativa y se considera un componente importante de la familia del citocromo P450. Por lo general los pacientes con ERC presentan una disminución de hierro por múltiples factores; Ingesta dietética inadecuada de hierro, pérdida de sangre ocultas y manifiestas sea por disfunción plaquetaria inducida por uremia y la pérdida iatrogénica de extracciones de sangre o problemas con el sitio de acceso y el circuito durante el procedimiento de diálisis^(18,25,26).

El hierro se puede administrar por vía oral o intravenosa. La vía de administración se elige en base a la gravedad de la anemia y la deficiencia de hierro, siendo el objetivo principal alcanzar niveles normales de Hemoglobina, la evidencia actual indica que corregir los niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dL proporciona un beneficio claro, pero también señala un aumento en el riesgo cuando los niveles superan los 13 g/dL. Por lo tanto, el objetivo para los niveles de hemoglobina parece situarse entre 10 y 12 d/dL^(18,25).

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Eritropoyetina humana recombinante (Epoetina)

La producción de EPO (Eritropoyetina) humana recombinante se lleva a cabo mediante la introducción de genes en una línea celular de mamífero apropiada^(12,18). Son fármacos que se administran por vía intravenosa o subcutánea en pacientes con niveles inferiores a la hemoglobina por su incapacidad para producir eritropoyetina endógena, incluyendo a pacientes con enfermedad renal crónica, dependientes de diálisis, infección por VIH. Este tipo de terapia ha demostrado eficacia para acelerar la eritropoyesis en cirugía, post-quimioterapia post- trasplante y mejora de la calidad de vida en casos de Anemia. Se clasifican en Epoetina de primera generación (Epoetina α y Epoetina β) y de segunda generación (AEE: Darbepoetina α , Metoxi Propilenglicol Epoetina β). La epoetina alfa y



beta constan de una cadena principal de 165 aminoácidos con una cadena de glicosilación y tres unidas a grupos nitrogenados. No obstante, es común que haya variaciones en el patrón de glicosilación entre distintas formulaciones recombinantes y la hormona endógena. ^(12, 18, 19)

La Epoetina Alfa es casi similar a la hormona endógena de eritropoyetina. La eritropoyetina se produce en las células peritubulares del riñón. Estas células detectan la anemia y la hipoxia, lo que desencadena una rápida liberación de EPO. Además, realiza funciones en la médula ósea, estimulando la producción de glóbulos rojos. El factor inducible por Hipoxia (HIF-1), que consiste en HIF α y HIF β , es un factor de transcripción que aumenta la expresión de eritropoyetina en condiciones de hipoxia. Durante la hipoxia, la prolil hidroxilasa está inactiva lo que conduce a la acumulación de HIF α y a la activación de expresión de eritropoyetina, estimulando la proliferación de los precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea. Entre sus principales funciones se consideran la estimulación de células formadoras de colonia eritroide, maduración de eritroblastos y el aumento de hematocrito y hemoglobina. La Epoetina β está formulada con polisorbato 20, junto con urea, cloruro de calcio y cinco aminoácidos excipientes, cumple funciones similares a la epoetina α . ^(12, 18, 19, 20)

Agentes estimuladores de la Eritropoyesis (AEE)

La llegada de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis ha disminuido notablemente la importancia de la anemia renal. Son fármacos que fueron producidos mediante biotecnología, su función es estimular de manera directa o indirecta el proceso de la eripoyesis, lo que se traduce como una mejoría para la anemia. Actualmente, existen cuatro generaciones de AEE en donde se centra sus estudios disponibles en la Darbeпоetina α , diferenciados por su vida media. Todos son considerados igualmente eficaces y seguros cuando se siguen las indicaciones prescritas. Cabe destacar que la administración subcutánea de epoetina resulta más eficaz que la intravenosa. La Darbeпоetina α es un AEE de segunda generación que es un análogo sustituido con aminoácidos de la EPO, posee dos cadenas de glicosilación unida a grupos nitrogenados adicionales. Su principal función es promover la supervivencia, proliferación y diferenciación de los eritrocitos. Su vía de administración puede ser; subcutánea o intravenosa, siendo recomendada la vía intravenosa debido a que su vida media se prolonga tres veces, lo que permite esquemas de dosificación semanal o quincenal con eficacia. ^(8, 9, 18, 21)

La adición más reciente al mercado, el Activador Continuo del Receptor de Eritropoyetina, comprende una variante de epoetina- β conjugada con polietilenglicol, lo que extiende su vida media y facilita la administración mensual en dosis única. Las principales ventajas de los AEE de acción prolongada son evidentes entre los pacientes en atención domiciliaria, que incluyen aquellos con enfermedad renal crónica (ERC) no sometidos a diálisis, hemodiálisis domiciliaria, diálisis peritoneal y pacientes anémicos con trasplantes renales funcionantes, generalmente administrados por vía subcutánea. Investigaciones recientes



han confirmado la equivalencia en seguridad y eficacia de los biosimilares en comparación con los productos originales, aunque en algunos casos se ha observado la necesidad de aumentar la dosis hasta un 40 %. A la vez, se realizan diversas fases de ensayos clínicos para investigar variantes de AEE alternativas con mecanismos de acción alternativas. ^(8,9)

Los potenciales beneficios que este tratamiento ofrece son numerosos, incluyendo la reducción en la sobrecarga de hierro, disminución del requerimiento de transfusión, evitar el contagio de enfermedades por vía hematológica y las reacciones asociadas a las transfusiones. Además, lo más importante es que existe una mejora de la sintomatología del paciente. Se deben considerar los riesgos de estos fármacos como empeoramiento de la hipertensión arterial diagnóstica, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolia pulmonar, trombosis en el acceso vascular, entre otros. Al igual que los efectos adversos como la disminución de la eficacia de la diálisis, aumento en la viscosidad de la sangre, incremento en la coagulación de los dializadores. Los riesgos y beneficios del tratamiento con AEE se deberán valorar con un enfoque individualizado en cada paciente con ERC teniendo en cuenta las características propias de cada paciente. ^(10, 11, 18, 21)

Metoxipropilenglicol epoetina b (ME- β)

La ME- β es el único agente estimulador de la eritropoyesis producido mediante el cambio químico de la eritropoyetina glicosilada mediante la incorporación de una sola cadena larga y lineal de polietilenglicol ⁽²²⁾. Además de ser considerada como un activador continuo del receptor de eritropoyetina (CERA), un derivado pegilado de la epoetina Beta. Es administrada por vía intravenosa o subcutánea, con una vida media de eliminación de 130 horas y debe administrarse cada 2 semanas para tratar la anemia y cada 4 semanas para mantener un nivel de hemoglobina estable después de la corrección. Entre sus principales funciones se destaca los efectos favorables sobre la concentración de hemoglobina en comparación con la darbepoetina alfa. ^(18, 22, 23, 24)

Agentes EPO-miméticos

Dentro de este conjunto se engloban las moléculas peptídicas que interactúan con los receptores de EPO de manera análoga a la EPO endógena. El primer EPO-mimético comercializado es el Peginesatide, se estima que su vida media es de aproximadamente 80 horas y puede administrarse en una inyección mensual, sin diferencias entre las vías intravenosa o subcutánea. La FDA lo aprobó en 2012 solo para uso en hemodiálisis, este fármaco es más económico que la epoetina porque no requiere tecnología genética para su producción. Estudios preliminares sugieren ventajas adicionales como la falta de inmunogenicidad, lo que podría ser útil en casos de aplasia pura de células rojas y su mayor eficacia en pacientes resistentes a otros AEE. ⁽¹²⁾



Agentes estimuladores de la EPO endógena

1. Inhibidores de la prolil-hidroxilasa (HIF-PHI)

Se ha observado una posible secreción hepática de EPO, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis, lo cual podría estar relacionado con episodios de hepatopatía, tal como se ha evidenciado en el pasado en pacientes en hemodiálisis. Asimismo, persisten células productoras de EPO a distintos niveles, lo que podría ser suficiente para mantener a algunos pacientes en hemodiálisis sin anemia y prescindir del uso de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE). Esta situación es más frecuente en casos de prolongado tratamiento renal sustitutivo, enfermedad poliquística renal y hepatopatía asociada al virus de la hepatitis C. ⁽¹⁴⁾

La baja presión de oxígeno induciría la expresión del factor inducible por la hipoxia (HIF), un factor de transcripción que regula la expresión de genes implicados en la eritropoyesis en respuesta a cambios en la presión parcial de oxígeno. HIF es una proteína heterodimérica que comprende subunidades como HIF-1, HIF-2 e HIF-3. Mientras que HIF-1 interviene en la síntesis de EPO en etapas embrionarias y en procesos de angiogénesis mediados por VEGF, HIF-2 es crucial para la adaptación en altitud y controla la síntesis de EPO en adultos, además de regular el metabolismo del hierro. Por otro lado, HIF-3 parece tener un efecto inhibitorio. En condiciones de normoxia, la prolil-hidroxilasa (PH) hidroxila y desactiva HIF-2, pero en hipoxia, HIF-2 se estabiliza y estimula la eritropoyesis. ^(14,15)

Los inhibidores de la prolil-hidroxilasa (PHI) constituyen una nueva clase de fármacos en desarrollo clínico que buscan incrementar la eritropoyesis al estabilizar HIF-2 y mejorar el metabolismo del hierro al bloquear la acción de la hepcidina. Estos fármacos imitan la respuesta fisiológica a la hipoxia y representan una posible alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento de la anemia en la ERC. Estudios preliminares con PHI han demostrado resultados alentadores en el aumento de los niveles de hemoglobina y reticulocitos, así como en la reducción de los niveles de hepcidina. Sin embargo, aún se requieren estudios a largo plazo para evaluar posibles efectos adversos, especialmente en relación con la angiogénesis. ⁽¹⁵⁾

Actualmente, se han obtenido los primeros resultados de ensayos clínicos que revelan avances prometedores en la terapia de la anemia. Por ejemplo, Molidustat ha mostrado en estudios experimentales la capacidad de estimular la producción de eritropoyetina (EPO) y reticulocitos sin ocasionar un aumento en la presión arterial. Su efecto es dosis-dependiente y puede administrarse por vía oral. Se ha observado que una dosis diaria de 2, 5 mg/kg produce un efecto equiparable a la administración de epoetina a una dosis de 100 UI/kg. Por otro lado, en un estudio controlado y aleatorizado con Roxadustat frente a placebo, se ha demostrado que una dosis de 1 mg/kg administrado dos veces por semana produce una respuesta similar en los días 1 y 29, alcanzando el pico máximo de los niveles plasmáticos de EPO endógena aproximadamente 8 horas después de la administración. Además, se ha observado que el efecto sobre los niveles de hemoglobina también es

dependiente de la dosis, con una dosis óptima de 1, 5 mg/kg, y no se han encontrado ventajas con dosis superiores. Se ha sugerido que la administración de Roxadustat tres veces por semana podría ser preferible en comparación con dos veces por semana. Estos hallazgos representan avances significativos en el desarrollo de tratamientos para la anemia, brindando nuevas opciones terapéuticas para los pacientes. ^(12, 15, 16)

Los inhibidores de la prolil-hidroxilasa (PHI) representan un innovador grupo terapéutico destinado al tratamiento de la anemia renal, ofreciendo una serie de ventajas destacadas. Estas incluyen la capacidad de elevar los niveles de hemoglobina al estabilizar el factor inducible por la hipoxia (HIF), lo que contribuye a evitar las fluctuaciones en dichos niveles. ^(12, 15)

Agentes con otros mecanismos de acción

1. Agentes anti-hepcidina

El desarrollo de fármacos anti-hepcidina representa un avance significativo en el campo de la terapia de la anemia asociada a la inflamación y ERC. La hepcidina es una hormona peptídica clave en la regulación del metabolismo del hierro, y su sobreexpresión está asociada con la anemia de enfermedades crónicas. Los fármacos anti-hepcidina buscan modular los niveles de hepcidina circulante para mejorar la disponibilidad de hierro en el organismo y así contribuir a corregir la anemia. Aunque aún están en etapas iniciales de investigación, estos fármacos muestran un gran potencial y podrían representar una alternativa terapéutica efectiva para pacientes con anemia crónica asociada a enfermedades inflamatorias. ⁽¹²⁾

Lexaptepid ha sido inicialmente evaluado en estudios con primates, pero ahora contamos con los primeros resultados publicados en humanos. Lexaptepid tiene la capacidad de incrementar los niveles séricos de hierro y el índice de saturación de transferrina en individuos que previamente han experimentado un aumento de la hepcidina inducido por endotoxemia. Los sujetos tratados con Lexaptepid mostraron una buena tolerancia al tratamiento. Por lo tanto, la terapia con fármacos anti-hepcidina emerge como una nueva perspectiva para el abordaje de la anemia asociada a la inflamación. ⁽¹²⁾

2. Los agentes anti-activina

Son una línea de tratamiento que ha surgido recientemente y que se enfoca en la regulación de la activina, una proteína compuesta por dos monómeros similares unidos por enlaces disulfuro, perteneciente a la superfamilia de los TGF- β . Esta proteína, producida principalmente en el folículo ovárico y gónadas, desempeña un papel crucial en la regulación del ciclo menstrual al controlar la secreción de FSH. Además de su función en la espermatogénesis y en procesos de cicatrización, la activina también influye en la regulación de la secreción de insulina. Sin embargo, en el contexto óseo, actúa como un



inhibidor del crecimiento óseo al estimular la actividad de los osteoclastos e inhibir la de los osteoblastos.⁽¹⁷⁾

La activina ejerce su acción a través de dos tipos de receptores, tipo I y tipo II. Recientemente, se ha desarrollado un antagonista específico de los receptores tipo IIA de la activina, conocido como Sotatercept. En un ensayo de fase 1 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, este fármaco demostró una mejora en los marcadores de formación ósea y una reducción en los de resorción ósea. Sin embargo, como efecto secundario, se observó un aumento en los niveles de hemoglobina y en el recuento de reticulocitos.^(12,17)

A raíz de estos resultados, se han iniciado numerosos ensayos clínicos para investigar el potencial de Sotatercept en el tratamiento de la anemia asociada a procesos neoplásicos, metástasis o enfermedad renal crónica anémica. Datos preliminares obtenidos en una muestra reducida de pacientes en hemodiálisis han revelado que Sotatercept produce una mejora dosis-dependiente en los niveles de hemoglobina, alcanzando la mejor respuesta con una dosis de 0, 7 mg/kg. Además, se observó una estimulación de la formación ósea, con mejoría en su estructura y densidad evaluadas mediante tomografía computarizada cuantitativa. Asimismo, se observó una mejora en la progresión de las calcificaciones vasculares evaluadas mediante el índice de Agatston. Estos hallazgos posicionan a Sotatercept como una molécula prometedora con potencial para abordar de manera favorable complicaciones comunes en pacientes con ERCA, como la anemia, las calcificaciones vasculares y las alteraciones óseas.^(10,12,17)

La anemia y la enfermedad renal crónica son temas de interés y relevancia. A medida que el deterioro de la función renal aumenta, este conjunto de condiciones podría afectar a más del 90 % de los individuos que reciben tratamientos de diálisis, lo que implica una significativa repercusión clínica al afectar directamente a diversos órganos. Para realizar un diagnóstico preciso de la anemia y la ERC, se requiere que los pacientes se sometan a los respectivos análisis de laboratorio. Las principales opciones terapéuticas para la anemia de la ERC incluyen hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis: Epo exógena (Eritropoyetina humana recombinante (Epoetina) y análogos, Agentes EPO-miméticos), Agentes estimulantes de la EPO endógena (Inhibidores de la prolil-Hidroxilasa (PHI), Inhibidores de GATA), Agentes con otros mecanismos de acción (Agentes anti- hepcidina, Agentes anti- activina).^(1,3)

La deficiencia de hierro se destaca entre los mecanismos que contribuyen al deterioro de la eritropoyesis en el contexto de una función renal reducida⁽²⁵⁾. El hierro puede ser administrado de forma oral o intravenosa. Se administra por vía oral a la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica sin diálisis que son seleccionados para recibir hierro^(25,26), por otro lado, se administra hierro intravenoso a pacientes que requieren una reposición más rápida de hierro y que no pueden tolerar el hierro oral, de forma general es aplicado en casos como; Deficiencia grave de hierro (Transferrina "TSAT" menor al 12 %), Anemia grave hemoglobina menor a 7 g/dL⁽²⁶⁾.



La elección de la vía de administración se lo corrobora en base al estudio FIND-CKD realizado por Macdougall C, et al. (2013) multicéntrico, abierto y aleatorizado de 56 semanas, analizando a 626 pacientes con anemia con déficit de hierro no dependiente de diálisis en donde se pretende realizar una comparativa en base a la vía de administración del hierro oral (sulfato ferroso oral, 200 mg de hierro/día) con la intravenosa (carboximaltosa férrica intravenosa con dosis inicial de 1000 mg), demostrando que ambas rutas fueron efectivas, pero la vía intravenosa aumenta la Hemoglobina más rápidamente (27). El estudio REVOKE trial realizado por Agarwal R, et al (2016), aleatorizado de 136 sujetos con anemia por deficiencia de hierro y enfermedad renal crónica que no estaban en diálisis con administración de sulfato de hierro oral (325 mg a 69 pacientes) o hierro sacarosa por vía intravenosa (200 mg a 67 pacientes cada 2 semanas), en donde se demostró igual efectividad del aumento de la hemoglobina pero se pudo evidenciar que la administración de hierro intravenoso se asoció con un aumento de frecuencia de eventos adversos graves en general, así como complicaciones cardiovasculares e infecciosas ⁽²⁸⁾.

La administración de hierro intravenoso ha demostrado beneficios tanto en pacientes con enfermedad renal crónica dependiente de diálisis o no dependiente de diálisis mostrando ser más eficaz en el aumento de los niveles de ferritina y hemoglobina. ^(25, 26) Hay varias opciones disponibles en donde incluye el gluconato férrico (125 mg en 1 h, repetir en siete sesiones siguientes para una dosis total de 1000 mg), Carboximaltosa férrica (750 mg sobre 15-30 min repetir en 7 días para una dosis total de 1500 mg), Ferumoxitol (510 mg en 17 segundos, repetir en 3-8 días para una dosis total de 1020 mg). (29)

Las diferentes generaciones de agentes estimulantes de la eritropoyesis AEE se han utilizado para la rectificación de la anemia en el paciente con ERC como es el caso del metoxipropilenglicol epoetina B (ME-B) que a través de Varios ensayos han confirmado su eficacia, como por ejemplo, el estudio ARCTOS, demostró que las inyecciones subcutáneas de este fármaco administrada cada 2 semanas fueron efectivas para tratar la anemia con enfermedad renal crónica ⁽²⁴⁾, además de sus principales efectos nefroprotectores y protectores cardiovasculares ⁽²³⁾.

Los agentes EPO-miméticos que son un tipo de AEE, también se han utilizado ampliamente en la práctica clínica como el Peginesatide. A inicio del año 2013, se realizaron los primeros dos estudios prospectivos, controlados y aleatorizados con Peginesatide en pacientes con ERC. El primero estudio "EMERALD" se llevó a cabo en EE. UU, sus criterios de inclusión fueron pacientes en hemodiálisis y comparándolos con la administración de EPO de 1 a 3 veces por semana. La conclusión principal fue que Peginesatide, administrado mensualmente, producía niveles de hemoglobina equivalentes a los obtenidos con epoetina. ^(12, 13)

El segundo estudio "Estudio PEARL" se realizó en EE. UU y comparó la eficacia de Peginesatide mensual con Darbepoetina quincenal en pacientes con ERC sin diálisis. Los resultados mostraron una eficacia similar entre ambos fármacos después de 52 semanas.

No obstante, se evidencio un aumento siete veces mayor de la mortalidad súbita en el grupo tratado con Peginesatide, y la mortalidad de causa desconocida fue el doble. Datos posteriores a la comercialización han revelado reacciones graves de hipersensibilidad con varios fallecimientos, lo que llevó a la FDA a retirar su aprobación. Por lo tanto, en un mercado tan competitivo como el de los AEE, el futuro de Peginesatide parece incierto. Actualmente, se están estudiando otras proteínas de fusión con propiedades EPO-miméticas en fases iniciales de investigación. ⁽¹³⁾.

El tratamiento de la anemia en la ERC consiste en eritropoyetina humana recombinante (EPO) o sus análogos estimulantes de la eritropoyesis (AEE), junto con suplementos de hierro, según las guías clínicas. Zheng Q, et al. (2020) en su artículo afirma que algunos estudios han instruido que usar dosis altas de AEE provocan el aumento de riesgo de episodios cardiovasculares y muerte. Únicamente la mitad de los pacientes que requieren diálisis en China alcanzaron un nivel de hemoglobina (Hb) de 10, 0 g/dL en el momento de administrar EPO recombinante. Los investigadores mencionados realizaron un metanálisis con el fin de verificar la eficacia y seguridad del roxadustat frente a placebo o epoetina alfa a través de la revisión de ensayos controlados aleatorios (ECA) con un total de 4 estudios en fase 2 y dos estudios en fase 3 con más de 1000 participantes donde los resultados arrojaron que en pacientes que no requieren diálisis las concentraciones de Hb y transferrina tuvieron un aumento relevante además de una reducción importante de los niveles de hepcidina, ferritina y saturación de transferrina TSAT en aquellos que conformaban el grupo de roxadustat versus placebo. ^(30,31)

Por otro lado, los pacientes dependientes de diálisis se demostraron que roxadustat provocó un aumento de Hb y transferrina, así como reducción de hepcidina superior al de aquellos que se les administró epoetina alfa. Estos resultados concuerdan con el estudio de Minutolo R, et al. (2024), donde a través de la revisión de ECA en fase 3 reveló un cambio en lo niveles de hemoglobina desde el inicio del tratamiento con HIF-PHI frente a AEE de corta duración, sin embargo, no hubo diferencia en AEE de acción prolongada. Los dos estudios también concuerdan en el efecto directo de los HIF-PHI en el metabolismo del hierro al disminuir la hepcidina, que aumenta la transcripción de transferrina y la expresión de ferroportina que se traduce en una movilización y utilización del hierro significativo frente a AEE o placebo por lo que con estos fármacos es necesario una dosis menor de hierro intravenoso lo que reduce la posibilidad de episodios cardiovasculares. Además, ambos estudios demostraron efectos cardioprotectores con los PHI-HIF porque se constató la reducción del colesterol LDL. ^(30, 31)

CONSIDERACIONES FINALES

En individuos con enfermedad renal crónica, las alternativas terapéuticas principales para tratar la anemia están condicionadas por la gravedad de la afección y su causa subyacente. Estas opciones terapéuticas abarcan desde el suministro de hierro hasta la administración de AEE y terapias nuevas, en casos excepcionales, transfusiones de glóbulos rojos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. PERTUZ, Adolfo, et al. Anemia en enfermedad renal crónica. Archivos de medicina, 2021, vol. 17, no 2, p. 1.
2. Jimenez Romero SA, Loo Vera CL, Mera Macias RC, Castro Jalca JE. Anemia de los Padecimientos Crónicos e Insuficiencia Renal en Adultos: un Impacto en la Salud Mundial. Higía [Internet]. 28 de diciembre de 2022 [citado 8 de abril de 2024];7(2). Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/740>
3. Aleix Cases, Elena González de Antona Sánchez, Giovanna Cadeddu, Maria Mata Lorenzo, Epidemiología y tratamiento de la anemia renal en España: estudio retrospectivo RIKAS, Nefrología, Volume 43, Issue 5, 2023, Pages 562-574, ISSN 0211-6995, <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.04.001>
4. Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR. Estudio de efectividad y seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica. Análisis de los factores que influyen en la respuesta. Pharm Care Esp [Internet]. 13 de agosto de 2021 [citado 8 de abril de 2024];23(4):6-18. Disponible en: <https://pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/639>
5. Valencia-Herrera Alex Ramón, Llerena-Cepeda María de Lourdes, Sailema-López Lilita Katherine, Garcell-Duran Katia. Enfoque diagnóstico y terapéutico de la anemia causada por la insuficiencia renal crónica. Rev. inf. cient. [Internet]. 2023 [citado 2024 Abr 05]; 102: e4312. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332023000100063&lng=es.
6. Braunstein E. Anemia en la enfermedad renal [Internet]. Manual MSD. 2018 [cited 2020 Aug 12]. p. 2. Available from: <https://www.msmanuals.com/es/professional/hematología-y-oncología/anemiascausadas-por-deficiencia-de-la-eritropoyesis/anemia-de-la-enfermedad-renal>
7. Heras-Benito M. Anemia renal: tratamientos actuales y moléculas emergentes. Rev Clin Esp [Internet]. 2023;223(7):433-9. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2023.04.005>
8. Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR. Estudio de efectividad y seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica. Análisis de los factores que influyen en la respuesta. Pharm Care Esp [Internet]. 13 de agosto de 2021 [citado 6 de abril de 2024];23(4):6-18. Disponible en: <https://pharmacareesp.com/index.php/PharmaCARE/article/view/639>



9. Masaomi Nangaku, Kazuoki Kondo, Kiichiro Ueta, Yoshimasa Kokado, Genki Kaneko, Hiroki Matsuda, Yutaka Kawaguchi, Yasuhiro Komatsu, Eficacia y seguridad de vadadustat en comparación con darbepoetina alfa en pacientes japoneses anémicos en hemodiálisis: un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble estudio ciego, Trasplante de diálisis en nefrología, volumen 36, número 9, septiembre de 2021, páginas 1731–1741, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab055>
10. GIL RIVERA, Elena, et al. Prevalencia de anemia y tratamiento farmacológico recibido en pacientes con enfermedad renal crónica que acuden al Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello en el primer semestre del año 2021. 2021. Tesis Doctoral.
11. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al., TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361:2019–32.
12. Portolés J, Quiroga B, López Gómez JM. Nuevos tratamientos estimuladores de eritropoyesis para corregir la anemia de la enfermedad renal. *Nefrología [Internet]*. 2016 [citado el 8 de abril de 2024]; 7:6–14. Disponible en: <https://revistanefrologia.com/es-relacionados-nuevos-tratamientos-estimuladores-eritropoyesis-corregir-anemia-enfermedad-renal-articulo-X2013757516595487>
13. López-Gómez JM, Abad S, Vega A. Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología [Internet]*. 2016;36(3):232–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.006>
14. Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.020>
15. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, Stead RB, Duliege AM, Froissart M, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361:1848-55.
16. Albiero E, Ruggeri M, Fortuna S, Finotto S, Bernardi M, Madeo D, et al. Isolated erythrocytosis: study of 67 patients and identification of three novel germ-line mutations in the prolyl hydroxylase domain protein 2 (PHD2) gene. *Haematologica.* 2012; 97:123-
17. Hawinkels LJ, De Vinuesa AG, Paauwe M, Kruithof-de Julio M, Wiercinska E, Pardali E, et al. Activin receptor-like kinase 1 ligand trap reduces microvascular density and improves chemotherapy efficiency to various solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2016; 22:96-106

18. Johnson RJ, Feehally J, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. 6a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2024.
19. Susantad T, Fuangthong M, Tharakaraman K, Tit-oon P, Ruchirawat M, Sasisekharan R. Modified recombinant human erythropoietin with potentially reduced immunogenicity. Sci Rep [Internet]. 2021;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-80402-1>
20. Patel S, Patel JB. Epoetin Alfa. 2024 [citado el 9 de abril de 2024]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32119434/>
21. Robinson DM, Easthope SE. Darbepoetin Alfa: Its use in anemia associated with chronic kidney disease. BioDrugs [Internet]. 2021;19(5):327–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2165/00063030-200519050-00006>
22. Abood SJ, Abdulsahib WK, Al-Radeef MY. The resistance to methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in anemic patients of end-stage renal disease. Heliyon [Internet]. 2023;9(2):e13747. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13747>
23. Bartnicki P, Stepien M, Rysz J. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta as a novel erythropoiesis stimulating agent with possible nephroprotective and cardiovascular protective effects in non-dialysis chronic kidney disease patients. Curr Pharm Biotechnol [Internet]. 2017;18(4):303–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2174/1389201018666170127104801>
24. Kessler, M.; Martínez-Castelao, A.; Siamopoulos, KC; Villa, G.; Spinowitz, B.; Dougherty, FC; Beyer, UCERA una vez cada 4 semanas en pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis: el estudio de extensión ARCTOS. Hemodiálisis Int., 2010, 14, 233-239
25. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: From pathophysiology and current treatments, to future agents. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2021;8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
26. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2020;31(3):456–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2019020213>
27. Macdougall IC, Bock A, Carrera F, Eckardt K-U, Gaillard C, Van Wyck D, et al. The FIND-CKD study—a randomized controlled trial of intravenous iron versus oral iron in non-dialysis chronic kidney disease patients: background and rationale. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2014;29(4):843–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft424>



28. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2015;88(4):905–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2015.163>

29. Bazeley JW, Wish JB. Recent and emerging therapies for iron deficiency in anemia of CKD: A review. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2022;79(6):868–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.017>

30. Zheng Q, Yang H, Sun L, Wei R, Fu X, Wang Y, et al. Efficacy And safety of HIF prolyl-hydroxylase inhibitor vs epoetin and darbepoetin for anemia in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a network meta-analysis. *Pharmacological Research* [Internet]. 2020; 16 (3): 1-13. Disponible en: [DOI:10.1002/14651858.CD010590]

31. Minutolo R, Liberti M, Vittorio S, Sasso F, Borrelli S, De Nicola L, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials.[Internet]. 2024; 7 (5): 1-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10765094/>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

JAVM, DSBR, DELI y ARVH: conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción-borrador original, redacción, revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

