



HIF-PHI versus EPO con hierro en anemia de insuficiencia renal crónica

HIF-PHI versus EPO with iron in chronic renal failure anaemia

Diana Lorena Jordán-Fiallos
ua.dianajordan@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-5560-7721>

Daniela Rafaela Palacios-Córdova
danielapc64@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0006-6606-4957>

Mey Anais Vuele-Cuenca
meyvc96@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-0734-4607>

Dariela Scarleth Seme-Albán
darielasa49@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0001-8885-0266>

RESUMEN

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de los HIF-PHI versus eritropoyetina con hierro en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. **Método:** revisión sistemática en 16 trabajos. **Resultados y Conclusión:** Si bien ambos enfoques muestran efectividad similar en la elevación de los valores de hemoglobina, los HIF-PHI brindan beneficios particulares al generar una respuesta eritropoyética más natural y estable, mejorar el aprovechamiento del hierro corporal a través de la regulación de la hepcidina, y favorecer el cumplimiento del tratamiento mediante su presentación oral. Sin embargo, permanecen dudas acerca de su seguridad cardiovascular a mediano y largo plazo, especialmente relacionadas con el riesgo de fenómenos tromboembólicos y la posible estimulación del crecimiento celular anómalo.

Descriptores: anemia; insuficiencia renal crónica; eritropoyetina. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: Compare the efficacy and safety of HIF-PHI versus erythropoietin with iron in the treatment of anaemia in patients with chronic renal failure. **Method:** Systematic review of 16 studies. **Results and Conclusion:** Although both approaches show similar effectiveness in raising haemoglobin levels, HIF-PHI offer particular benefits by generating a more natural and stable erythropoietic response, improving the utilisation of iron in the body through the regulation of hepcidin, and promoting treatment compliance through their oral administration. However, questions remain about their cardiovascular safety in the medium and long term, particularly regarding the risk of thromboembolic events and the possible stimulation of abnormal cell growth.

Descriptors: anaemia; chronic renal failure; erythropoietin. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Original breve



INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), principalmente debido a la reducción en la producción de eritropoyetina (EPO) y a la deficiencia de hierro, lo que limita la producción de glóbulos rojos y reduce la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre (1). Esta condición no solo deteriora la calidad de vida de los pacientes, sino que también se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal y complicaciones cardiovasculares, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad en esta población (2).

El tratamiento de la anemia en la IRC ha incluido tradicionalmente la administración de hierro y estimulantes de la eritropoyesis (EEAs), como la eritropoyetina recombinante humana (rhEPO), con el objetivo de mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas (3). Sin embargo, la elección del tratamiento más adecuado sigue siendo un tema de debate, ya que el uso de EEAs puede aumentar el riesgo de hipertensión arterial y eventos tromboembólicos, mientras que la suplementación con hierro puede generar sobrecarga de este mineral y contribuir al estrés oxidativo, afectando la función endotelial y la homeostasis del hierro en el organismo (4).

Los inhibidores de la prolil-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHIs) han surgido como una alternativa innovadora en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. A diferencia de los estimulantes de la eritropoyesis tradicionales, estos fármacos promueven la producción endógena de eritropoyetina al estabilizar el factor inducible por hipoxia (HIF), lo que mejora la disponibilidad de hierro y favorece la eritropoyesis de manera fisiológica (5). Además, los HIF-PHIs pueden modular la expresión de hepcidina, una proteína clave en la regulación del metabolismo del hierro, facilitando su absorción y



movilización en pacientes con IRC, lo que podría representar una ventaja sobre las estrategias convencionales de suplementación con hierro y EEAs (6).

A pesar de sus beneficios potenciales, el uso de HIF-PHIs plantea interrogantes sobre su seguridad a largo plazo. Se han reportado posibles efectos adversos, como el aumento del riesgo de hipertensión pulmonar, tromboembolismo y alteraciones en el metabolismo óseo, lo que ha llevado a la necesidad de estudios clínicos más amplios para evaluar su impacto en la progresión de la enfermedad renal y la salud cardiovascular de los pacientes (7). Aunque han sido aprobados en algunos países, su implementación clínica requiere un análisis riguroso de riesgo-beneficio en comparación con los tratamientos estándar para la anemia en la IRC (8).

El avance en el conocimiento sobre la fisiopatología de la anemia renal ha permitido el desarrollo de opciones terapéuticas más específicas y eficaces. Mientras que los EEAs y la suplementación con hierro continúan siendo el tratamiento estándar, los HIF-PHIs representan una alternativa prometedora para los pacientes con resistencia a la eritropoyetina o con intolerancia a los EEAs (9). Sin embargo, su papel definitivo en la práctica clínica dependerá de estudios adicionales que evalúen su eficacia y seguridad en diferentes subgrupos de pacientes con IRC (10).

Se presenta como objetivo comparar la eficacia y seguridad de los HIF-PHI versus eritropoyetina con hierro en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión sistemática en varias bases de datos, incluyendo Scopus, PubMed, Scielo y MEDLINE. La búsqueda se realizó abarcando el período desde 2020 hasta 2025. Se limitó la búsqueda a artículos escritos en inglés y español, ya que son los idiomas en los que el equipo de investigación tiene competencia lingüística para revisar adecuadamente los estudios. Teniéndose una población de análisis de 16 trabajos.



RESULTADOS

Para comenzar, la anemia es una complicación frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y está asociada con un incremento en la morbimortalidad cardiovascular, así como con una reducción significativa en la calidad de vida (1). Aunque tradicionalmente su tratamiento ha estado dominado por el uso de eritropoyetina (EPO) en combinación con hierro, en los últimos años han surgido los inhibidores de la prolil-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI) como una alternativa prometedora. Por consiguiente, resulta relevante comparar la eficacia, seguridad y beneficios de ambas estrategias terapéuticas.

En este sentido, el uso de EPO junto con hierro ha demostrado ser altamente efectivo para incrementar los niveles de hemoglobina en pacientes con IRC. Locatelli et al. (11) y Quiroga y Abad Esteban (15) reportaron aumentos promedio de 1.5 a 2.0 g/dL en pocas semanas. La EPO actúa estimulando la producción de eritrocitos al actuar sobre los precursores eritroides en la médula ósea, mientras que el hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina, asegurando una eritropoyesis eficiente (1,11). Sin embargo, cabe destacar que la respuesta a la EPO puede verse afectada por factores como la vía de administración y la presencia de deficiencias nutricionales, lo que puede requerir ajustes en la dosificación para optimizar su eficacia (15).

Por otro lado, no se puede ignorar que, a pesar de su efectividad, la terapia con EPO y hierro intravenoso presenta riesgos significativos. Sugahara et al. (9) documentaron que niveles elevados de hemoglobina (>13 g/dL) pueden incrementar el riesgo de hipertensión, tromboembolismo y eventos cardiovasculares. Asimismo, la administración intravenosa de hierro puede inducir sobrecarga, generando estrés oxidativo y contribuyendo al daño celular en pacientes con insuficiencia renal avanzada (9).

En contraposición, los HIF-PHI han demostrado una eficacia comparable o incluso



superior a la EPO en el tratamiento de la anemia en IRC. Zuk et al. (7) reportó que el vadadustat estabiliza los factores HIF-1 α y HIF-2 α , promoviendo un aumento de hemoglobina de manera fisiológica al imitar la respuesta natural del organismo a la hipoxia. Este mecanismo no solo favorece la eritropoyesis, sino que también mejora la movilización del hierro, optimizando su utilización en la producción de glóbulos rojos (7).

De igual manera, Wish (8) encontró que roxadustat incrementó significativamente los niveles de hemoglobina en pacientes con insuficiencia renal crónica, lo que sugiere que estos fármacos podrían ser una alternativa eficaz para aquellos con resistencia o tolerancia limitada a la EPO convencional. Portolés et al. (12) y Wish (8) destacaron que los HIF-PHI no solo mejoran la utilización del hierro al modular la hepcidina, sino que también inducen una respuesta eritropoyética más estable y sostenida. Esto resulta especialmente beneficioso en pacientes con inflamación sistémica, donde los niveles elevados de hepcidina pueden inhibir la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis (8,12).

Por otra parte, es importante subrayar que los HIF-PHI presentan ventajas en términos de administración, ya que son fármacos orales, lo que mejora la adherencia al tratamiento en comparación con las inyecciones subcutáneas de EPO. Su mecanismo de acción fisiológico evita los picos elevados de EPO observados con los agentes estimulantes de eritropoyesis (ESA), lo que puede reducir el riesgo de efectos adversos asociados con fluctuaciones en los niveles de hemoglobina (7,8). No obstante, su uso a largo plazo sigue en evaluación. Haase (10) advirtió sobre posibles efectos cardiovasculares adversos, incluyendo un mayor riesgo de trombosis. Asimismo, Sugahara et al. (9) mencionaron que la FDA no ha aprobado roxadustat debido a preocupaciones de seguridad, aunque algunos estudios sugieren que su impacto en la presión arterial y la función cardiovascular podría ser menor en comparación con los ESA tradicionales (9,10).



En lo que respecta a pacientes con enfermedad renal crónica que no están en diálisis (ND-CKD), Yang et al. (13) demostró que roxadustat, un medicamento que actúa como inhibidor de la enzima HIF-prolil hidroxilasa, aumenta significativamente los niveles de hemoglobina (Hb), con incrementos medios reportados de aproximadamente 1.75 a 2.00 g/dL. Asimismo, un metaanálisis que incluyó estudios de fase 2 y 3 encontró que los HIF-PHI incrementaron la Hb en 1.53 g/dL (IC 95%: 1.39–1.67 g/dL) en comparación con los ESA, lo que sugiere que roxadustat es una alternativa eficaz para el manejo de la anemia en estos pacientes (13).

En pacientes con hiporrespuesta a la EPO, Yang et al. (13) y Quiroga y Abad Esteban (15) observaron que los HIF-PHI optimizan la producción endógena de EPO sin inducir los picos elevados asociados con los ESA. Esto implica una respuesta más estable y sostenida en el tiempo, reduciendo la necesidad de ajustes frecuentes en la dosis y minimizando los efectos adversos relacionados con la variabilidad en los niveles de hemoglobina (13,15). Sin embargo, no se debe pasar por alto que los efectos secundarios de los HIF-PHI incluyen un posible aumento en el riesgo de hipertensión, eventos cardiovasculares y alteraciones en el metabolismo del hierro. También existe la preocupación de que la estabilización crónica del factor inducible por hipoxia pueda estar asociada con un mayor riesgo de proliferación celular anormal, lo que genera interrogantes sobre su seguridad a largo plazo y la necesidad de estudios adicionales para evaluar sus implicaciones clínicas (9,10).

CONCLUSIÓN

Los inhibidores de la prolil-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF-PHI) se presentan como una opción terapéutica alentadora en comparación con el esquema tradicional de eritropoyetina más hierro para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Si bien ambos enfoques muestran efectividad similar en la elevación de los valores de hemoglobina, los HIF-PHI



brindan beneficios particulares al generar una respuesta eritropoyética más natural y estable, mejorar el aprovechamiento del hierro corporal a través de la regulación de la hepcidina, y favorecer el cumplimiento del tratamiento mediante su presentación oral. Sin embargo, permanecen dudas acerca de su seguridad cardiovascular a mediano y largo plazo, especialmente relacionadas con el riesgo de fenómenos tromboembólicos y la posible estimulación del crecimiento celular anómalo, lo cual hace indispensable la realización de investigaciones clínicas prospectivas más amplias que evalúen de forma completa su repercusión en la morbimortalidad y el bienestar de los pacientes nefróticos antes de definir su lugar específico en los protocolos de atención médica nacional.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Quiroga B, Abad Esteban S. Anemia en la Enfermedad Renal Crónica. *Nefrología*. 2024;7(3):1–5.
2. Mendieta-Barreto EJ, Yoza-Peña JA, Fuentes-Sánchez ET. Prevalencia y diagnóstico de anemia en pacientes con enfermedad renal en Latinoamérica. *MQRInvestigar*. 2023;7(3):587–605.
3. Pertuz-Pinzón A, Ismael-García CI, Muñoz-Gómez C, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, et al. Anemia en Enfermedad Renal Crónica. *Arch Med*. 2021;17(2):1–8. doi: 10.3823/1462.
4. Heras Benito M. Resistencia a la eritropoyetina en anemia renal: el papel de los estabilizadores del factor inducible por hipoxia. *Rev Colomb Nefrol*. 2024;11(3):e821.
5. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011)



- [Internet]. 2021;11(1):8–25. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
6. de Sales JI, Carreiro CF, Dias YA. Tratamento da anemia na doença renal crônica – revisão descritiva. *Rev Foco*. 2024;17(7):e5579.
 7. Zuk A, Si Z, Loi S, Bommegowda S, Hoivik D, Danthi S, et al. Preclinical characterization of vadadustat (AKB-6548), an oral small molecule hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase inhibitor, for the potential treatment of renal anemia. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2022;383(1):11–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.122.001126>
 8. Wish JB. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of anemia in CKD: Additional pieces of the jigsaw puzzle. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2021;6(7):1751–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.017>
 9. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Future perspectives of anemia management in chronic kidney disease using hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2022;239(108272):108272. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108272>
 10. Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2021;11(1):8–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002>
 11. Locatelli F, Minutolo R, De Nicola L, Del Vecchio L. Evolving strategies in the treatment of anaemia in chronic kidney disease: The HIF-prolyl hydroxylase inhibitors. *Drugs*. 2022;82:1565–89. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01783-3>
 12. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia en la enfermedad renal crónica: desde la fisiopatología y los tratamientos actuales hasta los agentes futuros. *Front Med*. 2021;8:642296. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
 13. Yang J, Xing J, Zhu X, Xie X, Wang L, Zhang X. Effects of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors vs. erythropoiesis-stimulating agents on iron metabolism in non-dialysis-dependent anemic patients with CKD: A network meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2023;14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2023.1131516/full>
 14. Grzeszczak W, Szczyra D, Śnit M. Whether Prolyl Hydroxylase Blocker—Roxadustat—In the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Is the Future? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1612. Disponible en: <https://www.mdpi.com/16604601/18/4/1612>



15. Quiroga B, Abad Esteban S. Anemia en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V, López-Gómez JM, editores. *Navegador temático del conocimiento nefrológico*. Sociedad Española de Nefrología; 2024.
16. Valencia-Herrera AR, Sailema-López LK, Garcell-Duran K. Enfoque diagnóstico y terapéutico de la anemia causada por la insuficiencia renal crónica. *Rev Inf Científica* [Internet]. 2023;102. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-99332023000100063&script=sci_abstract&tlng=pt

Derechos de autor: 2024 Por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>