

Daprodustat para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

Xavier Sánchez Sáez

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El día 1 de febrero de este año, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) aprobó el uso del daprodustat, como tratamiento para la anemia causada por enfermedad renal crónica en adultos sometidos a diálisis (1). Tras superar las preocupaciones previas en cuanto a la seguridad asociada a esta clase de medicamentos, esta aprobación supone un avance significativo en el manejo de esta enfermedad.

La anemia es una complicación frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica que se someten a terapia de diálisis. Hasta ahora, el tratamiento estándar ha consistido en la administración de eritropoyetina, sin embargo, algunos pacientes no responden adecuadamente a este enfoque terapéutico, lo que ha llevado a la necesidad de buscar alternativas efectivas.

El daprodustat es el primer inhibidor oral de las proil hidroxilasas PHD1, PHD2 y PHD3 encargadas de la proteólisis de las subunidades alfa de factores inducibles por hipoxia (HIF) (1). Concretamente, las enzimas PHD1, PHD2 y PHD3 proteolizan la subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia (HIF1A) y la subunidad alfa del factor 2 inducible por hipoxia (HIF2A) (2). Dichas subunidades forman heterodímeros junto con su subunidad beta, formando un factor de transcripción que permite dar una respuesta celular y sistémica a las situaciones de hipoxia (2). La regulación de esta respuesta mediante el daprodustat es especialmente relevante en la enfermedad renal crónica, ya que dichos pacientes no producen eritropoyetina en respuesta a la hipoxia o anemia. Cuando se administra daprodustat, esta pequeña molécula inhibe las proil hidroxilasas que degradan HIF1A y HIF2A por lo que los niveles de estas proteínas se mantienen estables y pueden actuar como factores de transcripción induciendo la eritropoyesis (3).

La biodisponibilidad oral de este compuesto es del 65%, siendo compatible con dietas altas en grasa o hipercalóricas. Su semivida de eliminación es de una a cuatro horas. Su volumen de distribución es de 14.3 l. El daprodustat se metaboliza mediante el Citocromo P450 2C8 (CYP2C8) en diferentes metabolitos, de los cuales se han podido describir seis, aunque no se conoce la contribución farmacológica de cada uno de ellos (4). El 74% del fármaco se elimina por heces y el 21% en la orina, prácticamente en su totalidad en forma de metabolitos oxidados. La concentración plasmática en equilibrio del daprodustat se alcanza a las 24 horas tras su administración.

El daprodustat fue desarrollado por la empresa farmacéutica Glaxo SmithKline y se ha demostrado eficaz en un ensayo clínico de fase 3 (NCT02879305) en pacientes con enfermedad renal crónica que han recibido diálisis (5). En el ensayo se le suministró aleatoriamente a un grupo de entre un total de 2.964 pacientes daprodustat por vía oral y a otro grupo, agentes estimulantes de la eritropoyesis, mediante inyección. Como resultado se observó que en los pacientes tratados con daprodustat, los niveles de hemoglobina no fueron inferiores a los que presentaron los pacientes tratados con estimulantes de la eritropoyesis. Además, lo mismo ocurrió con la primera aparición de un evento cardiovascular adverso.

Cronológicamente, el daprodustat fue aprobado primero en Japón (junio de 2020) para el tratamiento de la anemia renal (3). Tras esto, en octubre del 2022 el Comité Asesor de Medicamentos Cardiovasculares y Renales (CRDAC) de la FDA lo propuso para el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica, y más adelante fue totalmente aprobado por el mismo organismo debido a sus efectos beneficiosos similares a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (aunque en este caso pudiéndose administrar de forma oral), siempre y cuando fuera para pacientes a los que se les hubiera sometido a diálisis. Esto es debido a que los pacientes a los que sin diálisis presentan un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos adversos y aun no se demostrado la seguridad de este tratamiento en este grupo de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mullard, A. (2023). FDA approves first hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor. *Nature reviews. Drug Discovery*.
2. Appelhoff, R. J., Tian, Y. M., Raval, R. R., Turley, H., Harris, A. L., Pugh, C. W., ... & Gleadle, J. M. (2004). Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. *Journal of Biological Chemistry*, 279(37), 38458-38465.
3. Dhillon, S. (2020). Daprodustat: first approval. *Drugs*, 80(14), 1491-1497.
4. Mahar, K. M., Caltabiano, S., Andrews, S., Ramanjineyulu, B., Chen, L., Young, G., ... & Cobitz, A. R. (2021). Clinical Pharmacokinetics of Daprodustat: Results of an Absorption, Distribution, and Excretion Study With Intravenous Microtracer and Concomitant Oral Doses for Bioavailability Determination. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 10(12), 1419-1431.
5. Singh, A. K., Carroll, K., Perkovic, V., Solomon, S., Jha, V., Johansen, K. L., ... & McMurray, J. J. (2021). Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2325-2335.