

Artículos Originales · Original Articles

# 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

Effectiveness and Safety Study of the Stimulating Agents of Erythropoiesis in the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Analysis of the Factors that Influence the Response

## Información

### Fechas:

Recibido: 2021.03.05

Aceptado: 2021.07.07

Publicado: 2021.08.15

### Correspondencia:

Cristina Pérez Diez  
cperezd9@gmail.com

### Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

### Financiación:

En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

## Autorías

Cristina Pérez Diez<sup>1</sup>  0000-0001-6075-3803

Herminia Navarro Aznárez<sup>1</sup>  0000-0002-5455-4194

Luis Miguel Lou Arnal<sup>2</sup>  0000-0002-9836-2629

M<sup>a</sup> Reyes Abad Sazatornil<sup>1</sup>  0000-0001-5527-9668

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

### Cómo citar este trabajo

Pérez Diez 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. 2021;23(4):6-18.

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  en la anemia asociada a ERC y estudiar los factores que influyen en la respuesta.

**Métodos:** Estudio observacional, de cohortes, retrospectivo. Pacientes  $\geq 18$  años con ERC que iniciaron tratamiento con AEE entre el 1 de enero 2014 y el 31 de diciembre 2015. Periodo máximo de seguimiento: 24 meses. Variables sociodemográficas, analíticas; de efectividad y relacionadas con la causa de fin de seguimiento. Análisis estadístico: modelos de regresión logística multivariante, regresión lineal múltiple. El estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

**Resultados:** 198 pacientes: 59,1% varones, edad media:  $75,3 \pm 12,4$  años, 60% ERC estadio 4, Hb media basal:  $10,2 \pm 1,3$  g/dL. El 71,2% inició darbepoetina  $\alpha$  (dosis mediana: 18,7 (4,7-100,0)  $\mu\text{g}$ /semanal), el 28,8% epoetina  $\beta$  (6000,0 (466,7-20.000,0) UI/semanal). Los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  presentaban estadios de ERC más avanzados ( $p < 0,001$ ); los que recibieron epoetina  $\beta$  más insuficiencia cardíaca (IC) ( $p = 0,002$ ) y cardiopatía isquémica ( $p = 0,028$ ). El 54,5% de los pacientes alcanzó el objetivo terapéutico a los 3 meses. El tratamiento con estatinas (OR: 0,4 (IC<sub>95%</sub>: 0,174-0,996)) e insulina (OR: 2,6 (IC<sub>95%</sub>: 1,1-5,2)) se relacionaron con alcanzar la respuesta terapéutica. La Hb basal (Hb<sub>b</sub>) y el Fe basal (Fe<sub>b</sub>) influyeron en el  $\Delta\text{Hb}$  (%) ( $p < 0,001$  y 0,007 respectivamente). El 2,5% presentó un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en los 24 meses de seguimiento. El 35,9% ( $n = 71$ ) continuaba tratamiento con AEE a los 24 meses: 40,4% con darbepoetina  $\alpha$  vs 24,6% con epoetina  $\beta$  ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los AEE corrigen y mantienen la concentración de Hb de forma segura con dosis moderadas de AEE.

**Palabras clave:** Epoetina beta; Darbepoetina alfa; Anemia; Enfermedad renal crónica; Tratamiento.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of darbepoetin  $\alpha$  and epoetin  $\beta$  in anemia associated with CKD and to study the factors that influence the response.

**Methods:** It was carried out an observational, group and retrospective study. Patients  $\geq 18$  years of age with CKD who started treatment with ESA between January 1, 2014 and December 31, 2015. Maximum period of follow-up: 24 months. Sociodemographic, analytical, effectiveness and related to the cause of end of follow-up variables. Statistical analysis: multivariate logistic regression models, multiple linear regression. The study obtained a favorable opinion from the Aragón Clinical Research Ethics Committee (CEICA).

**Results:** 198 patients: 59.1% men, mean age:  $75.3 \pm 12.4$  years, 60% stage 4 CKD, mean baseline Hb:  $10.2 \pm 1.3$  g / dL. 71.2% started darbepoetin  $\alpha$  (median dose: 18.7 (4.7-100.0)  $\mu\text{g}$  / weekly), 28.8% epoetin  $\beta$  (6000.0 (466.7-20,000.0) IU /weekly). The patients treated with darbepoetin  $\alpha$  had more advanced stages of CKD ( $p < 0.001$ ); those who received epoetin  $\beta$  plus heart failure (HF) ( $p = 0.002$ ) and ischemic heart disease ( $p = 0.028$ ). 54.5% of the patients reached the therapeutic objective at 3 months. Treatment with statins (OR: 0.4 (95% CI: 0.174-0.996)) and insulin (OR: 2.6 (95% CI: 1.1-5.2)) were related to achieving the therapeutic response. Baseline Hb (Hb<sub>b</sub>) and basal Fe (Fe<sub>b</sub>) influenced  $\Delta\text{Hb}$  (%) ( $p < 0.001$  and 0.007, respectively). 2.5% had an ischemic cerebrovascular accident (CVA) in the 24-month follow-up. 35.9% ( $n = 71$ ) continued treatment with ESA at 24 months: 40.4% with darbepoetin  $\alpha$  vs 24.6% with epoetin  $\beta$  ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** ESAs safely correct and maintain Hb levels with moderate doses of ESAs.

**Key Words:** Epoetin beta; Darbepoetin alfa; Anemia; Kidney failure; chronic Treatment.

## Introducción

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) asociada con una disminución en la calidad de vida de los pacientes <sup>(1-4)</sup>. El tratamiento se basa en la terapia con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)<sup>(3)</sup>. Los AEE están incluidos dentro del grupo de fármacos de dispensación hospitalaria y se dividen según su tiempo de acción y fecha de comercialización en distintas generaciones, siendo la tercera generación la de más reciente creación y de acción más prolongada<sup>(4)</sup>. En el sistema sanitario de la Comunidad Autónoma (CA) de Aragón, los dos AEE que se estaban utilizando en el momento del estudio eran epoetina  $\beta$  (AEE sintético de primera generación), que presenta semividas cortas y un régimen de administración óptimo de 2-3 veces/semana por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC)<sup>(5)</sup>; y darbepoetina  $\alpha$  (AEE sintético de segunda generación), que fue el primer AEE autorizado con una semivida prolongada, siendo el régimen óptimo de administración de 1-2 veces cada 2 semanas en pacientes estables<sup>(6)</sup>. Las guías KDIGO (2012) recomiendan elegir el tipo de AEE a utilizar según el perfil farmacocinético, coste y disponibilidad<sup>(1)</sup>. Las conclusiones obtenidas en estudios previos que comparan darbepoetina  $\alpha$  con otras opciones de tratamiento similares son escasas, poco concluyentes y no proporcionan información suficiente para la elección del tipo de AEE a utilizar <sup>(7-9)</sup>. Los beneficios y riesgos del tratamiento con AEE deberán valorarse en el paciente anémico con ERC, individualizando el objetivo de Hb en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas, sin alcanzar valores de Hb  $\geq 13,0$  g/dL de forma intencionada <sup>(3,5,6,10,11)</sup>. La variabilidad en los niveles de Hb durante el tratamiento con AEE exige una búsqueda de sus causas y requiere una reevaluación tanto de la indicación como de la Hb objetivo <sup>(12-14)</sup>, ya que la hiporrespuesta a AEE se relaciona con un aumento significativo de la morbilidad, mortalidad y del gasto sanitario<sup>(15)</sup>.

Por todo ello, en este estudio nos planteamos evaluar la efectividad y seguridad de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  en el tratamiento de la anemia asociada a ERC; determinar las dosis medias necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico según recomendaciones de ficha técnica (FT) <sup>(5-6)</sup> y estudiar los factores que influyen en la respuesta a AEE.

## Métodos

Estudio observacional, de cohortes, retrospectivo. Población a estudio: pacientes con diagnóstico clínico establecido de ERC, atendidos en las consultas externas del Servicio de Nefrología del hospital, que iniciaron tratamiento con epoetina  $\beta$  o darbepoetina  $\alpha$  entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015 dispensado desde la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia (SF). El Servicio de

Nefrología ofrece atención nefrológica integral a la población de los Sectores Zaragoza II y I (más de medio millón de personas). Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edad  $\geq 18$  años y sin límite superior de edad. Se excluyeron pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) mediante hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP), portadores de trasplante renal (TxR) funcional, pacientes que no cumplieron un mínimo de tres meses de tratamiento con un AEE y aquellos que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de estudio. El seguimiento se realizó desde el inicio del tratamiento con AEE hasta el 31 de diciembre de 2017, inicio de TRS, realización de TxR, éxitus o suspensión del tratamiento.

Se estudiaron variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos farmacológicos concomitantes; variables analíticas basales, a los 3, 6 12 y 24 meses: bioquímica general, hemograma, parámetros de metabolismo férrico, definiéndose ferropenia como niveles de ferritina  $< 100$  ng/mL y/o índice de saturación de transferrina (ISAT)  $< 20\%$ ; variables relacionadas con la terapia de estudio: AEE, dosis de AEE/semanal, frecuencia de administración, cambios de posología. Variables de efectividad: evolución de los parámetros hematológicos (valores medios de Hb y hematocrito (Hto)); porcentaje (%) de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cada periodo de seguimiento según FT: Hb: 10,0-12,0 g/dL<sup>(5-6)</sup>; incremento de Hb con respecto a la Hb basal por periodo de seguimiento ( $\Delta$ Hb), que se calculó como:  $(\text{Hb final} - \text{Hb basal}) / \text{Hb basal} * 100$ ; y tiempo para conseguir el objetivo terapéutico (meses): tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con AEE hasta conseguir objetivo de Hb. Variables relacionadas con la causa de fin de seguimiento: éxitus, inicio TRS, evento adverso (EA), intolerancia, alta médica y pérdida de seguimiento. Variables clínicas de resultado: EA y tipo de EA; % de pacientes con valores de Hb  $> 12,0$  g/dl y Hb  $> 13,0$  g/dl.

*Fuentes de información:* programa de pacientes externos de la base de datos informatizada del SF (Farmatools®) y sistema informatizado de historias clínicas de la CA de Aragón.

*Análisis estadístico.* Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se aportan proporciones (frecuencias relativas y porcentajes); para las cuantitativas: media y desviación estándar (DE); mediana y valores mínimos y máximos (min-máx). Para contrastar las variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado que fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplían los criterios de aplicación. Para comparar medias entre grupos independientes (grupos de estudio), se utilizó el test t-Student o test U Mann-Whitney. Para comparar medias entre dos grupos relacionados (misma variable evaluada en momentos temporales diferentes, evolución de los parámetros hematológicos) se utilizó el test t-Student o test de Wilcoxon. Se realizó análisis bivalente para evaluar la asociación de las variables estudiadas con el tipo de respuesta: Hb  $< 10,0$  g/dL; Hb: 10,0 -12,0 g/dL y Hb  $> 12,0$  g/dL; y modelos de regresión logística multivariante para analizar las variables

predictoras de alcanzar el objetivo de Hb por periodo de seguimiento calculándose la odds ratio (OR). Se estudió la correlación lineal entre el  $\Delta$ Hb y variables basales cuantitativas (Hb, edad, índice de Chilson, MDRD, patrón férrico y dosis de EPO) y, en su caso, se calculó la recta de regresión (regresión lineal simple). Como medida de asociación se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) o coeficiente de Spearman (rho). Se utilizó la regresión lineal múltiple para explicar la variable  $\Delta$ Hb a partir de las variables cuantitativas significativas en el análisis bivariado. Para analizar la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Komolgorow-Smirnov. El nivel de confianza fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de  $p \leq 0,05$ .

Este estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (reunión nº 05/2017 del 15/03/2017).

## Resultados

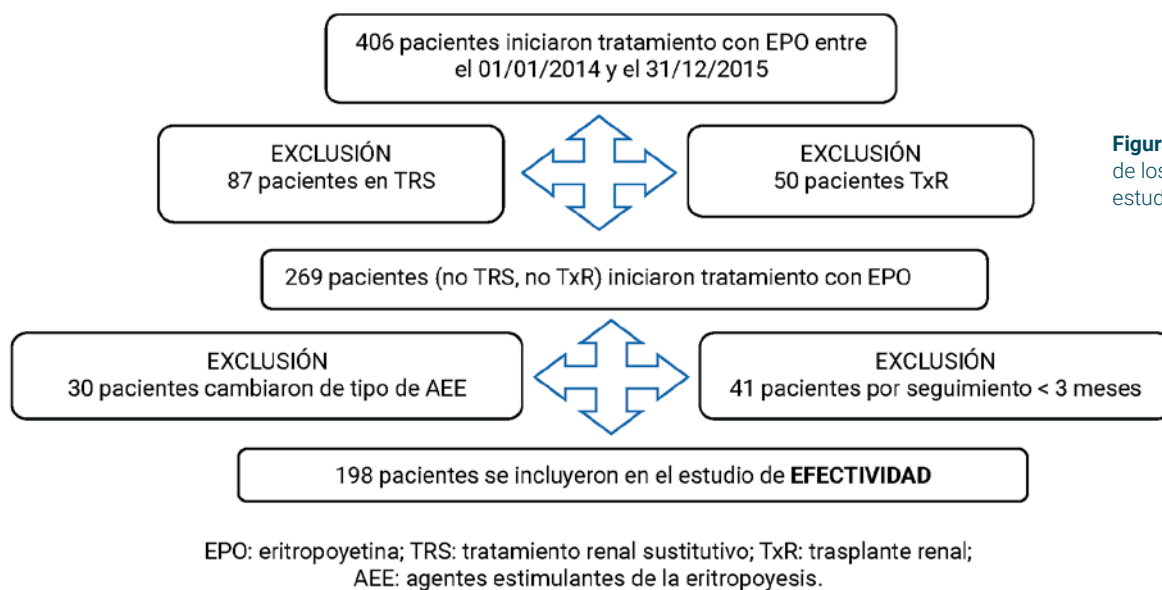


Figura 1. Selección de los pacientes del estudio.

De los 406 pacientes que iniciaron tratamiento con AEE entre el 1 de enero 2014 y el 31 de diciembre de 2015, se excluyeron 208 pacientes: 87 recibían TRS (22 y 65 pacientes mediante DP y HD, respectivamente), 50 eran portadores de un injerto renal funcional, 30 cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de estudio y en 41 pacientes no fue posible hacer un seguimiento mayor de 3 meses. Finalmente, se incluyeron un total de 198 pacientes en el estudio (Figura 1): 59,1% varones, edad media:  $75,3 \pm 12,4$  años, 60% con ERC estadio 4. Los pacientes que iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  presentaban estadios de ERC más avanzados que los que recibieron epoetina  $\beta$  (el 84,4% presentaba estadios 4-5 noD vs 57,1%,  $p < 0,001$ ). El grupo tratado con epoetina  $\beta$  presentaba más comorbilidad cardiovascular concomitan-

te (IC (p=0,010), cardiopatía isquémica (p=0,049)) y niveles medios basales de Hb y Hto superiores (p=0,028 y 0,009, respectivamente) (Tabla 1). La Hb media basal fue de 10,2±1,2 g/dL, superando el 59,2% el margen inferior de Hb (Hb<10,0 g/dL). El 53,5% presentaba ferropenia y un 89,4% tomaba suplementos con hierro. El 71,2% (n=141) inició tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis mediana basal: 18,7 (4,7-100,0)  $\mu$ g/semanal) y el 28,8% (n=57) con epoetina  $\beta$  (dosis mediana basal: 6000,0 (466,7-20.000,0) UI/semanal). La administración quincenal fue la más frecuente para los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  (66,7%) y la semanal para los que recibieron epoetina  $\beta$  (61,4%) (p=0,001). Un 65,2% (n=129) requirió un cambio de dosis de AEE/semanal.

71 (35,9%) pacientes tuvieron un seguimiento completo de 24 meses. 157 (79,3%) y 115 (58,1%) pacientes continuaban tratamiento con AEE a los 6 y 12 meses de seguimiento, respectivamente.

<b>N=198</b>				
	<b>Global (n=198)</b>	<b>Darbepoetina <math>\alpha</math> (n=141)</b>	<b>Epoetina <math>\beta</math> (n=57)</b>	<b>p *</b>
<b>Sexo</b> (varón/mujer) (%/%)	59,1/40,9	61,7/38,3	52,6/47,4	0,310
<b>Edad al inicio del tratamiento</b> (años)	<b>media±DE</b> 75,3 ± 12,4	<b>media±DE</b> 75,3±13,2	<b>media±DE</b> 75,3±10,1	0,691
<b>Estadio ERC</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
3b	33 (18,6)	17 (13,3)	16 (32,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
4	107 (60,5)	87 (68,0)	20 (40,8)	
5	29 (16,4)	21 (16,4)	8 (16,3)	
<b>Etiología</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Nefropatía diabética	35 (17,7)	28 (19,9)	7 (12,3)	0,097
Nefroangioesclerosis	86 (43,4)	66 (46,8)	20 (35,1)	
Glomerulonefritis	10 (5,1)	6 (4,3)	4 (7,0)	
Nefropatía intersticial	12 (6,1)	10 (7,1)	2 (3,5)	
Poliquistosis hepatorenal	4 (2,0)	3 (2,1)	1 (1,8)	
No filiadas	29 (14,6)	16 (11,3)	13 (22,8)	
Otras	22 (11,1)	12 (8,5)	10 (17,5)	
<b>Índice de Charlson</b> (n=136/198)	<b>media±DE</b> 7,2 ± 2,8	<b>media±DE</b> 7,2±2,7	<b>media±DE</b> 6,9±2,8	0,851
<b>Comorbilidades</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
DM	96 (48,5)	69 (48,9)	27 (47,4)	0,966
IC	50 (25,3)	28 (19,9)	22 (38,6)	<b>0,010<sup>a</sup></b>
HTA	170 (85,9)	150 (86,2)	81 (85,3)	0,801
Dislipemia	99 (50,0)	86 (49,4)	38 (40,0)	0,530
EPOC	31 (15,7)	29 (16,7)	12 (12,6)	0,538
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
No	143 (72,2)	119 (68,4)	73 (76,8)	0,597
Fumador	14 (7,1)	15 (8,6)	6 (6,3)	
Ex- Fumador	41 (20,7)	40 (23,0)	16 (16,8)	
<b>Eventos previos cardiovasculares</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Cardiopatía isquémica	52 (26,3)	31 (22,0)	21 (36,8)	<b>1,000</b>
Isquemia cerebral	20 (10,1)	14 (9,9)	6 (10,5)	0,283
Isquemia extremidades	9 (4,5)	5 (3,5)	4 (7,0)	

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>N=198</b>				
<b>Tratamientos</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
IECA/ARA II	113 (57,1)	84 (59,5)	29 (50,9)	0,450
Antidiabéticos orales	44 (22,2)	33 (23,4)	11 (19,3)	0,725
Insulina	36 (18,2)	27 (19,1)	9 (15,8)	0,914
Diurético	151 (76,3)	106 (75,2)	45 (78,9)	0,857
Estatinas	101 (51,0)	73 (51,8)	28 (49,1)	1,000
Antiagregantes	67 (33,8)	48 (34,0)	19 (33,3)	1,000
AINEs	5 (2,5)	4 (2,8)	1 (1,8)	
<b>Ferrotterapia</b>				
Oral	94 (47,5)	52 (36,9)	31 (54,4)	<b>0,027<sup>a</sup></b>
Intravenoso	83 (41,9)	19 (13,5)	2 (3,5)	
<b>Bioquímica general</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	
Cr (mg/dL)	2,9 ± 1,2	3,0 ± 1,2	2,6 ± 1,3	<b>0,017<sup>a</sup></b>
MDRD-4 (mL/min*1,73 m2)	23,9 ± 13,1	22,5 ± 9,9	28,6 ± 19,1	<b>0,049<sup>a</sup></b>
<b>Hemograma</b>				
Hb (g/dL)	10,2 ± 1,2	10,0 ± 1,1	10,4 ± 1,2	<b>0,028<sup>a</sup></b>
Hematocrito (%)	30,6 ± 1,2	30,2 ± 3,	31,8 ± 3,9	<b>0,009<sup>a</sup></b>
<b>Patrón férrico</b>				
Fe (g/dL)	60,9 ± 36,1	60,7 ± 34,8	61,7 ± 32,3	0,793
Ferritina (ng/mL)	214,6 ± 197,8	224,0 ± 207,7	181,8 ± 157,7	0,625
Transferrina (mg/dL)	214,7 ± 58,5	209,9 ± 60,4	231,2 ± 49,0	<b>0,020<sup>a</sup></b>
ISAT (%)	21,6 ± 14,2	22,3 ± 15,2	19,4 ± 9,7	0,723

<sup>a</sup>p≥0,05. DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

<b>N=198</b>					
<b>AEE</b>	<b>Periodo de seguimiento (media±DE)</b>				
	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>24 meses</b>
Darbepoetina α	10,0 ± 1,1	11,1 ± 1,4	11,3 ± 1,6	11,4 ± 1,5	11,2 ± 1,1
Epoetina β	10,4 ± 1,2	11,7 ± 1,7	12,3 ± 1,5	11,8 ± 1,9	11,3 ± 1,3

Hb: hemoglobina; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; DE: desviación estándar.

**Tabla 2.** Evolución del valor medio de Hb (g/dl) durante el periodo de seguimiento en función del tipo de AEE.

Los valores medios de Hb y Hto aumentaron de forma significativa a los 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento con respecto a los valores medios basales ( $p < 0,001$ ), alcanzándose el objetivo terapéutico en el 54,5% de los pacientes a los 3 meses (Tabla 2). A los 6 meses de seguimiento, los pacientes en tratamiento con epoetina β vs darbepoetina α presentaron valores medios de Hb superiores ( $12,3 \pm 1,5$  g/dL vs  $11,3 \pm 1,6$  g/dl ( $p = 0,007$ )). El tiempo medio para alcanzar la respuesta objetivo fue de  $6,0 \pm 5,4$  meses (epoetina β:  $5,3 \pm 3,1$  meses vs darbepoetina α:  $6,2 \pm 5,9$  meses). El 66,7% vs 60,0% de los pacientes, respectivamente, mantuvieron concentraciones medias de Hb dentro del rango terapéutico durante los 24 meses de seguimiento. El ΔHb fue significativo para los pacientes tratados con darbepoetina α a los 12 meses de seguimiento ( $14,7 \pm 17,1\%$ ), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en el ΔHb por tipo de AEE.



Los factores relacionados con alcanzar la respuesta terapéutica fueron recibir tratamiento con estatinas a los 3 meses de seguimiento (OR:0,4 (IC<sub>95%</sub>: 0,174-0,996)) y con insulina a los 6 meses (OR:2,6 (IC<sub>95%</sub>:1,1-5,2)). A los 12 meses, la Hb basal (Hb<sub>b</sub>) y el Fe basal (Fe<sub>b</sub>) influyeron de forma estadísticamente significativa en el  $\Delta$ Hb (%) ( $p < 0,001$  y  $0,007$ , respectivamente), siendo la ecuación de la recta de regresión:  $\Delta$ Hb (%) =  $93,15 - 0,08 \text{ Fe}_b - 7,57 \text{ Hb}_b$ . Al año de tratamiento, el 20,9% de los pacientes presentó valores de Hb >12,0 g/dL y el 9,6% Hb >13,0 g/dL. El 2,5% (n=5/198) presentó un ACV isquémico a los 24 meses, sin apreciarse relación entre alcanzar valores de Hb >12,0-13,0 g/dL y la aparición de un EA.

Las principales causas de fin de seguimiento fueron éxitus (30,8%) e inicio de TRS (20,2%, n=40) mediante HD (n=27), DP (n=9) y TxR (n=4).

Los éxitus se produjeron a los  $15,2 \pm 8,6$  meses de seguimiento (edad media  $81,4 \pm 9,2$  años), por causas cardiovasculares (29,5%), infecciosas (16,4%) y neoplasias (11,5%), siendo la incidencia de éxitus mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con epoetina  $\beta$  vs darbepoetina  $\alpha$  (42,1% (n=24) vs 26,2% (n=37) ( $p=0,043$ )). A los 24 meses de seguimiento, el 35,9% (n=71) de los pacientes continuaba tratamiento con AEE: el 40,4% con darbepoetina  $\alpha$  vs el 24,6% con epoetina  $\beta$  ( $p=0,001$ ).

## Discusión

Este estudio está diseñado como un estudio post-autorización para evaluar la efectividad y seguridad de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ , por lo que los dos grupos de tratamiento que se comparan no son totalmente homogéneos en cuanto a sus características demográficas y clínicas. Hasta la fecha, se han realizado pocos estudios que comparen darbepoetina  $\alpha$  frente a eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) y solo tres de ellos, multicéntricos, randomizados y abiertos, incluyeron pacientes con ERC grados 3-5 no diálisis (no-D)<sup>(7-9)</sup>. En nuestro medio, la tendencia es iniciar tratamiento con epoetina  $\beta$  en pacientes con grados de ERC menos avanzados, concentraciones de Hb basales superiores y más comorbilidad cardiovascular concomitante, porque su manejo permite un mejor control de la anemia en pacientes con menor frecuencia de visitas al nefrólogo; y reservar darbepoetina  $\alpha$  para aquellos con peor función renal y menor comorbilidad cardiovascular concomitante. Esta elección podría deberse a que los pacientes con estadios de ERC más avanzados, tienen más frecuencia de visitas a las consultas de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) y por tanto un seguimiento más estrecho de la anemia. Una de las razones del mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  puede estar motivada porque corrige y mantiene las concentraciones de Hb estables con una menor frecuencia de administración que rHuEPO<sup>(3,16)</sup>, lo que supone un beneficio tanto para los



pacientes como para los facultativos encargados de su manejo, permitiendo espaciar más las visitas al nefrólogo.

El valor basal medio de Hb parece adecuado para iniciar tratamiento con EPO. El tratamiento con AEE en la ERC está indicado si tras descartar o corregir otras causas de anemia, el paciente presenta unos parámetros férricos adecuados y la Hb es  $\leq 10,0$  g/dl o  $< 11$  g/dL si el paciente es joven, activo o con síntomas de anemia<sup>(3)</sup>. El porcentaje de pacientes que superan el margen inferior de Hb establecido en las guías europeas sugiere el inicio de EPO antes de que la Hb caiga por debajo de 10,0 g/dL<sup>(2)</sup>. El motivo podría ser que en el momento del estudio había más preocupación por tener valores de Hb  $< 10,0$  g/dL y se iniciaba el tratamiento con EPO con valores de Hb más elevados para evitar que la Hb disminuyera hasta esta cifra. No obstante, las dosis medianas iniciales de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  se ajustan a las dosis recomendadas en ficha técnica (0,2-0,4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semanal}$ <sup>(5)</sup> y 50-100 UI/kg/semanal<sup>(6)</sup>, respectivamente) para mantener valores de Hb entre 10,0-12,0 g/dL y el control de la anemia se consigue con dosis de mantenimiento relativamente bajas respecto a otros trabajos previos realizados<sup>(7,16)</sup>, dado que la corrección total de la anemia durante el tratamiento con AEE no está indicada, por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento de efectos adversos<sup>(3,17)</sup>.

El incremento de Hb fue más rápido en los pacientes tratados con epoetina  $\beta$  y más progresivo en los que recibieron darbepoetina  $\alpha$ , de acuerdo con estudios previos<sup>(18)</sup>. La variabilidad observada a los 6 meses de tratamiento en los valores de Hb según el tipo de AEE podría deberse a factores intrínsecos y/o comorbilidades propias de los pacientes, ya que, como se comentó anteriormente, en estudios previos no existieron cambios significativos en las concentraciones de Hb ni en la respuesta en función del tipo AEE<sup>(19)</sup>. Los distintos ensayos clínicos randomizados en pacientes con ERC-no D (CREATE<sup>(20)</sup>, CHOIR<sup>(21)</sup> y TREAT en pacientes con DM tipo 2<sup>(16)</sup>) no acaban de establecer el nivel óptimo de Hb. Sin embargo, como norma general, en el paciente adulto con ERC deben buscarse objetivos de Hb entre 10,0 g/dL y 12,0 g/dL con el tratamiento con AEE, valorando síntomas y comorbilidades<sup>(3,5,6)</sup>. La corrección total de la anemia (Hb  $\geq 13,0$  g/dL) no está indicada durante el tratamiento con AEE, por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento de las complicaciones graves cardiovasculares y cerebrovasculares y de la mortalidad por cualquier causa<sup>(3,5,6,10)</sup>. El hecho de que un determinado porcentaje de nuestros pacientes alcance valores de Hb  $> 13,0$  g/dL, se debe a que pueden requerir niveles de Hb superiores<sup>(22,23)</sup>. No obstante, los porcentajes de pacientes que superaron los valores de Hb  $> 12,0$  g/dL y Hb  $> 13,0$  g/dL fueron inferiores en la cohorte MICENAS I<sup>(24)</sup>, por lo que podríamos pensar que somos prudentes en los niveles de Hb a alcanzar.

En relación a los factores que influyen en la respuesta, el tratamiento con estatinas influye en una mayor respuesta, lo que podría explicarse porque pro-

mueven acciones antiinflamatorias y disminuyen PCR<sup>(12,25)</sup>. En el estudio de *Sirken G et al*, el efecto del tratamiento con estatinas en los requerimientos de EPO se asoció con un aumento del 18% en los niveles de Hb y una disminución del 25% de los requerimientos de AEE<sup>(26)</sup>. Por otro lado, utilizar insulina constituye un riesgo para alcanzar la respuesta terapéutica. Los procesos complejos de malnutrición-inflamación, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), así como concentraciones bajas de prealbúmina, se han relacionado en estudios previos en una hiporespuesta al tratamiento con EPO<sup>(14)</sup>. Y hay que tener en cuenta que la DM está asociada con un exceso de masa grasa y una pérdida de masa muscular que lleva a una situación de inflamación sistémica de bajo grado<sup>(27)</sup>. De hecho, en el estudio de *Rosser J et al*, la diabetes como etiología principal de la ERC se asoció con un incremento del requerimiento de epoetina  $\alpha$  para normalizar las concentraciones de Hb en pacientes con ERC<sup>(28)</sup>. A los 12 meses de seguimiento, el AHb es menor cuanto mayor es el valor de Hb basal probablemente porque el objetivo terapéutico es mantener valores de Hb dentro del rango terapéutico sin superar el límite superior recomendado. Aunque la concentración basal de hierro reflejó una asociación significativa con la respuesta terapéutica, este efecto se consideró clínicamente irrelevante ya que no es un parámetro que se utilice para la valoración del patrón férrico para el manejo de la anemia.

Las causas cardiovasculares fueron el principal motivo de éxitus sin observarse diferencias significativas por tipo de AEE<sup>(17,29)</sup>. *Palmer et al* concluyeron que darbepoetina  $\alpha$  tiene efectos similares a epoetina  $\beta$  en cuanto a las causas de mortalidad y mortalidad cardiovascular<sup>(19)</sup>. A pesar de que la incidencia de éxitus fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron tratamiento con epoetina  $\beta$  que con darbepoetina  $\alpha$ , en el estudio de *Heras M et al*, la mortalidad global fue significativamente mayor en los pacientes con peor grado de función renal basal mientras que sobrevivieron los más estables<sup>(30)</sup>. Sin embargo, la principal etiología de la mortalidad en el paciente con ERC son las enfermedades cardiovasculares, lo cual podría explicar la mayor incidencia de éxitus de los pacientes tratados con epoetina  $\beta$ , que presentaron mayor prevalencia de IC y cardiopatía isquémica que los tratados con darbepoetina  $\alpha$ .

La principal limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo y unicéntrico. Incluye un subgrupo de pacientes en prediálisis, con anemia y varias comorbilidades concomitantes, por lo que los resultados no son extrapolables a la población global de pacientes. Como fortalezas, este estudio aporta datos de efectividad y seguridad obtenidos en condiciones reales de práctica clínica que pueden ser útiles en la optimización del tratamiento con EPO y las conclusiones se obtienen a partir de determinaciones analíticas en varios periodos de tiempo. No obstante, debido a las diferencias que existen entre nuestro estudio y otros previos en cuanto a diseño, características basales

de los pacientes y niveles de Hb objetivo, es difícil hacer una comparativa de la efectividad y seguridad a AEE.

## Conclusiones

- Los AEE corrigieron y mantuvieron la concentración de Hb de forma segura con dosis moderadas de AEE.
- El tratamiento con estatinas influyó en una mayor respuesta a los AEE y la utilización de insulina constituyó un riesgo para alcanzar la respuesta terapéutica.

## Bibliografía

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2:279–335. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>
2. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19 (Suppl 2):1–47. Acceso web: [https://doi.org/10.1093/nd/14.suppl\\_2.61](https://doi.org/10.1093/nd/14.suppl_2.61)
3. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología.* 2018; 38 (1):8-12. Acceso web: <https://doi.org/10.1016/j.negfro.2017.09.004>
4. Pertuz-Pinzón A, Ismael-García C, Muñoz-Gómez C, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, et al. Anemia en Enfermedad Renal Crónica. *Archivos de medicina.* 2021; 17 (2):1-9. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7848785>
5. Ficha técnica de Aranesp®. Breda: Amgen Europe. 2006. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185083/FT\\_01185083.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185083/FT_01185083.html)
6. Ficha técnica de Neorecormon®. Grenzach-Wyhlen: Roche Registration GmbH. 2012. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031026/FT\\_97031026.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031026/FT_97031026.html)
7. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, Gray SJ. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001; 60:741–7. Acceso web: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060002741.x>
8. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study. *Ther Apher Dial.* 2011;15(5):431–40. Acceso web: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00931.x>

- 9.** Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, et al. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(1):28–35. Acceso web: <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0212-4>
- 10.** European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. European Medicines Agency starts review of the safety of epoetins. 2007. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation>
- 11.** Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(3):302–16. Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>
- 12.** Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, Bellizzi V, Camocardi A, De Paola L, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2012; 27:2880–6. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs007>
- 13.** Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):823–34. Acceso web: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.040>
- 14.** Jauréguy M, Choukroun G. Factors affecting the response to erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Ther.* 2006;2 (Suppl 4): S274-82.
- 15.** Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology.* 2007; 12:321–30. Acceso web: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x>
- 16.** 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.* 2006; 361:2019–32. Acceso web: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>
- 17.** Locatelli F, Aljama P, Canaud B. Anemia Working group of European Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transpl.* 2010; 25:2846–50. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq336>
- 18.** Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. On behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European renal best practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:1346-59. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq033>
- 19.** Milovanov IuS, Milanova Llu. Long-acting erythropoetin efficacy in the treatment of nephrogenic anemia in patients with chronic kidney disease during predialysis stage. *Ter Arkh.* 2012;84(6):48–52.

- 20.** Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009297.pub2>
- 21.** CREATE Investigators. Scherhag A, Burger HU, Tsakiris D, Macdougall IC, Eckardt KU, Clyne N, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2071–84. Acceso web: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062276>
- 22.** CHOIR Investigators. Reddan D, Wolfon M, Sapp S, Barnahart H, Tang KL, Szczech L SA. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085–98. Acceso web: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065485>
- 23.** Parfrey PS. Erythropoietin-stimulating Agents in Chronic Kidney Disease: A Response to Hyporesponsiveness. *Semin Dial.* 2011;24(5):495–7. Acceso web: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139.2011.00949.x>
- 24.** Padullés-Zamora N, Comas-Sugrañes D, Pineda-Yuste MM, Jódar-Masanés R, Martínez-Castelao A. Utilización de eritropoyetina beta pegilada en enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 o 5 no-D. *Nefrología.* 2012;32(2):221–7. Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.10946>
- 25.** Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz MP, Vallés-Prats M, et al. Prevalencia de anemia y su manejo clínico en la enfermedad renal crónica estadios 3-5 no diálisis en Cataluña: estudio MICENAS I. *Nefrología.* 2014; 34(2):189-98. Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Dec.12261>
- 26.** Einerson B, Nathorn C, Kitiyakara C, Sirada M, Thamlikitkul V. The efficacy of ascorbic acid in suboptimal responsive anemic hemodialysis patients receiving erythropoietin: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai.* 2011; 94 (Supl 1): S134-46.
- 27.** Sirken G, Kung SC, Raja R. Decreased erythropoietin requirements in maintenance hemodialysis patients with statin therapy. *ASAIO J.* 2003; 49:422–5.
- 28.** Honda H, Kimata N, Wakai K, Akizawa T. Associations Among Epoetin Therapy, Inflammation, Nutritional Status and Mortality in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 24(5):322–9. Acceso web: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.03.009>
- 29.** Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetina hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2007; 22:794–800. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl716>
- 30.** Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Mortality Risk of Darbepoetin Alfa versus Epoetin Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):69–74. Acceso web: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.12.012>
- 31.** Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Molina A, Rodríguez MA, et al. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿qué ocurre a los cinco años de seguimiento? *Nefrología.* 2012;32(3). Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.10994>