

Originales

# Análisis de los factores que influyen en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis en enfermedad renal crónica

Rev. OFIL 2017, 27;2:171-178

Fecha de recepción: 16/05/2016 - Fecha de aceptación: 26/10/2016

PÉREZ-DIEZ C<sup>1</sup>, NAVARRO-AZNÁREZ H<sup>1</sup>, LOU-ARNAL LM<sup>2</sup>, ABAD SAZATORNIL MR<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia

2 Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza (España)

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinación de la dosis media de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) entre 10,0-12,5 g/dl en pacientes en prediálisis y análisis de los factores implicados en la respuesta.

**Métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron pacientes con ERC que iniciaron tratamiento con AEEs entre enero-diciembre 2013. Periodo de seguimiento: 6 meses. Variables recogidas: demográficas; datos analíticos al inicio, 3 y 6 meses; comorbilidades, AEE dispensado y tratamientos farmacológicos. Fuente de datos: historia clínica y farmacoterapéutica (Farmatools®).

**Resultados:** 81 pacientes. Características medias basales: 59,3% hombres, 74 años (30-88), estadio 3 (29,7%), 4 (57,8%) y 5 (12,5%); Hb 10,13 $\pm$ 1,16 g/dl; 40,7% recibieron epoetina  $\beta$

(dosis media semanal: 7.718,18 $\pm$ 6.155,72 UI) y 59,3% darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal: 20,55 $\pm$ 10,30  $\mu$ g). El nivel de Hb aumentó a los 3 meses de tratamiento (incremento medio 1,52 g/dl,  $p<0,001$ ) y 6 meses (1,60 g/dl,  $p<0,001$ ); también aumentó el hematocrito (4,82 g/dl,  $p<0,001$ ) y (5,08 g/dl,  $p<0,001$ ) respectivamente. A los 3 meses, el 53,1% de los pacientes presentaban Hb 10,0-12,5 g/dl. Dosis medias semanales para alcanzar la Hb objetivo: 6.875,0 UI de epoetina  $\beta$  y 20,4  $\mu$ g de darbepoetina  $\alpha$ , lo que representa una relación entre ambas dosis: 337:1. Ser exfumador ( $p=0,004$ ), padecer IC ( $p=0,006$ ), recibir IECAs ( $p=0,043$ ) y epoetina  $\beta$  ( $p=0,003$ ) son factores que disminuyen la respuesta.

**Conclusiones:** A los 3 meses, el 50% de los pacientes obtienen respuesta con una relación de dosis entre epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  de 300 UI/1  $\mu$ g.

**Palabras clave:** Anemia, epoetina- $\beta$ , darbepoetina- $\alpha$ , insuficiencia-renal-crónica, prediálisis.

## Analysis of factors influencing the response of erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease

### SUMMARY

**Purpose:** Determination of epoetin  $\beta$  and darbepoetin  $\alpha$  average dose required to achieve hemoglobin (Hb) 10.0-12.5 g/dl in predialysis patients and analysis of factors involved in the response.

**Material and methods:** Retrospective study. CKD patients who started treatment with EAs between January-December 2013 were included. Follow-up period: 6 months. Data collected: demographics; baseline, 3 and 6 months data analysis; comorbidities, EA dispen-

sed and concomitant treatments. Data: medical and pharmacotherapeutic history (Farmatools®).

**Results:** 81 patients. Median baseline characteristics: 59.3% men, 74 years old (30-88), stage 3 (29.7%), 4 (57.8%) and 5 (12.5%); Hb 10.13 $\pm$ 1.16 g/dl; 40.7% received epoetin  $\beta$  (average weekly dose: 7,718.18 $\pm$ 6,155.72 UI) and 59.3% darbepoetin  $\alpha$  (average weekly dose: 20.55  $\pm$  10.30  $\mu$ g). Hb level increased after 3 months of treatment (1.52 g/dl average increase,  $p<0.001$ ) and 6 months (1.60 g/dl,  $p<0.001$ ); and he-

matocrit level also did (4.82 g/dl,  $p<0.001$ ) and (5.08 g/dl,  $p<0.001$ ) respectively. After 3 months, 53.1% of patients had Hb 10.0-12.5 g/dl. Average weekly dose to achieve Hb target range: 6,875.0 UI of epoetin  $\beta$  and 20.4  $\mu$ g of darbepoetin  $\alpha$ , which represent a relationship between both doses: 337:1. Being a nonsmoker ( $p=0.004$ ), suffering IC ( $p=0.006$ ), taking IECAs ( $p=0.043$ ) and epoetin  $\beta$  ( $p=0.003$ ) are factors which decrease the effectiveness of treatment with EAs.

**Conclusion:** At 3 months, 50% of patients get response with a dose ratio between epoetin  $\beta$  and darbepoetin  $\alpha$  of 300 IU/1  $\mu$ g.

**Key Words:** Anaemia, epoetin- $\beta$ , darbepoetin- $\alpha$ , chronic-renal-failure, predialysis

Correspondencia:

Cristina Pérez Díez

Hospital Universitario Miguel Servet

(Servicio de Farmacia)

Paseo Isabel la Católica, 1-3

50009 Zaragoza

Correo electrónico: cperezd9@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>1</sup> como una concentración de hemoglobina (Hb) <13,0 g/dl en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas y Hb <12,0 g/dl en mujeres premenopáusicas, es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) asociada con otras complicaciones clínicas, mayoritariamente de origen cardiovascular<sup>2</sup>. Casi el 90,0% de los pacientes con un filtrado glomerular (FG) <25-30 ml/min tienen anemia, muchos de ellos con un nivel de Hb <10 g/dl<sup>3</sup>.

La anemia asociada a ERC es habitualmente normocítica, normocrómica y de origen multifactorial. La principal causa es la deficiencia en la producción de eritropoyetina (EPO) endógena y la disminución de la vida media de los hematíes<sup>4</sup>.

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) incrementan los niveles de Hb permitiendo reducir el número de transfusiones necesarias de forma significativa<sup>5</sup>. Los AEEs actualmente disponibles en Europa para uso clínico son epoetina  $\beta$  (autorizada por la European Medicine Agency (EMA) en 1997), darbepoetina  $\alpha$  (2001), metoxi-polietilenglicol epoetina  $\beta$  (2007) epoetina  $\alpha$  y epoetina delta (2008), epoetina zeta (2009). Los AEEs que se están utilizando en el sistema sanitario de nuestra Comunidad tras la adjudicación por concurso son darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ .

Se define Hb objetivo como el valor clínicamente óptimo según las características de cada paciente. Las guías de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) de 2012<sup>6</sup> recomendaron iniciar el tratamiento con AEEs en prediálisis si la Hb  $\leq$ 10 g/dl ó incluso antes según los riesgos y la sintomatología del paciente. Las guías de la National Kidney Foundation (NKF) Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI) para el manejo de la anemia asociada a ERC se publicaron por primera vez en 1997<sup>7</sup>, con revisiones en 2001<sup>8</sup> y 2006<sup>9</sup>. La actualización del 2007<sup>10</sup> recomendaba niveles de Hb entre 11,0 g/dl-12,0 g/dl sin sobrepasar nunca los 13,0 g/dl, mientras que las guías NKF- KDOQI del 2001<sup>8</sup> no establecían ningún límite superior en los niveles de Hb. Las guías KDIGO<sup>6</sup> 2012 recomendaban en general no utilizar AEEs para mantener concentraciones de Hb >11,5 g/dl y las guías europeas<sup>11</sup> niveles de Hb >11,0 g/dl en prediálisis. Las fichas técnicas de epoetina  $\beta$ <sup>12</sup> y darbepoetina  $\alpha$ <sup>13</sup> recomiendan empezar el tratamiento con AEEs en prediálisis sólo cuando la Hb <10 g/dl y mantener niveles de Hb entre 10,0 g/dl-12,0 g/dl, debido al aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares o cerebrovasculares graves observados, incluido el infarto.

Entre las causas de resistencia al tratamiento con AEEs destacan el déficit absoluto o funcional de los depósitos corporales de hierro<sup>14</sup>; las pérdidas sanguíneas; procesos como la inflamación, infección o neoplasia; deficiencias vitamínicas y nutricionales; fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): IECAs y ARaII; e incumplimiento terapéutico. Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) tienen un índice de resistencia a la EPO (IRE) aumentado<sup>15</sup>.

Los objetivos que nos planteamos en el estudio fueron:

1. Evaluar la efectividad y seguridad de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  en la ERC.
2. Determinar la dosis media para alcanzar niveles de Hb adecuados y la relación entre la dosis de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ .
3. Estudiar los factores que pueden influir en la respuesta a dichos AEEs.

## MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Estudio observacional retrospectivo.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con ERC en prediálisis, que iniciaron tratamiento con AEEs entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2013.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron pacientes en terapia renal sustitutiva (TRS), trasplantados renales, así como aquellos con datos incompletos en su historia clínica o en los que no fue posible completar el seguimiento.

**Fuentes de datos:** Programa de dispensación a pacientes externos de la base de datos informatizada del Servicio de Farmacia (SF) (Farmatools®) y sistema informatizado de historias clínicas del hospital.

**Variables recogidas:**

- Sexo, edad, comorbilidades (HTA, diabetes *mellitus* (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dislipemia, IC, hiperuricemia, tratamientos farmacológicos concomitantes, obesidad (definida por índice de masa corporal (IMC)  $\geq$ 30), consumo habitual de alcohol (>40 g de etanol/día en varones y >24 g de etanol/día en mujeres) y tabaquismo.

- Estadio de ERC según la clasificación K/DOQI<sup>16</sup>. El FG estimado se determinó por la fórmula four-variable Modification of Diet in Renal Disease-(MDRD-4)<sup>17</sup>.

- Datos del tratamiento con AEEs: tipo de AEE (epoetina  $\beta$  ó darbepoetina  $\alpha$ ), dosis y frecuencia.

- Datos analíticos basales, a los 3 y 6 meses tras el inicio de tratamiento con AEEs: bicarbonato, hierro, ferritina, transferrina, saturación transferrina, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, HDL, LDL, albúmina, proteínas, cloro, sodio, potasio, fosfatasa, glutamato-oxalacetato transaminasa (GOT), glutamato-piruvato transaminasa (GPT), Hb, hematocrito, plaquetas, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D, calcio y fósforo.

**Variables generadas:** Equivalencia entre epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ : Relación entre las dosis medias para alcanzar niveles de Hb 10,0-12,5 g/dl, definida como el cociente entre UI de epoetina  $\beta$ :  $\mu$ g de darbepoetina  $\alpha$ .

**Selección del tipo de AEE:** El tipo de AEE de inicio se determinó según decisión del nefrólogo.

**Seguimiento:** 6 meses posteriores al inicio de tratamiento con AEEs. Al ser un estudio retrospectivo, la analítica no se realizó exactamente a los 3 y 6 meses de tratamiento, resultando ser a los 3,18 $\pm$ 1,03 meses y a los 6,57 $\pm$ 1,62 meses respectivamente.

**Análisis estadístico:** Se realizó la estadística descriptiva calculando las proporciones de las variables cualitativas y las medias con sus correspondientes desviaciones estándar en el caso de las variables cuantitativas. Para contrastar las variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado. En el caso de las variables cuantitativas se comprobó si seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando las variables eran normales y a igualdad de varianzas se compararon las medias utilizando el test de t-Student. En caso contrario se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. La comparación de medias se realizó con la prueba t para muestras relacionadas, ya que se trabajaba con variables medidas en los mismos casos en momentos temporales diferentes. El nivel de confianza fijada en las comparaciones fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de  $p \leq 0,05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.0.

## RESULTADOS

De los 103 pacientes en prediálisis que iniciaron tratamiento con AEEs en 2013, se perdieron 22 pacientes: 15 por falta de datos y 7 por no ser posible completar el seguimiento (5 por éxitus y 2 por inicio de TRS). Finalmente, se incluyeron un total de 81 pacientes. El 59,3% varones, edad media de 74±10 años (rango 30-88 años). Los estadios de ERC fueron 3a (24,7%), 3b (5,0%), 4 (57,8%) y 5 (12,5%). El 59,2% de los pacientes recibieron darbepoetina  $\alpha$  (dosis media basal: 20,55±10,30  $\mu\text{g}/\text{semana}$  (5-50  $\mu\text{g}$ )) y el 41,0% epoetina  $\beta$  (dosis media basal: 7.718,18±6.155,72 UI/semana (500-30.000 UI)).

No se encontraron diferencias significativas en los datos demográficos, analíticos basales, comorbilidades y tratamientos concomitantes según el tipo de AEEs de inicio (Tabla 1).

La Hb media basal fue de 10,13±1,16 g/dl; a los 3 meses, de 11,57±1,87 g/dl ( $p<0,001$ ), y a los 6 meses, de 11,68±1,65 g/dl ( $p<0,001$ ). El valor medio de hematocrito aumentó significativamente a los 3 y 6 meses de tratamiento con AEEs: 34,7% ( $p<0,001$ ) y 35,3% ( $p<0,001$ ) respectivamente respecto al valor basal de 30,2%. El valor de ferritina mostró diferencias estadísticamente significativas a los 3 meses de inicio del tratamiento con una media de 231,0 ng/ml respecto a 260,2 ng/ml al inicio ( $p=0,005$ ). El valor de plaquetas a los 6 meses de seguimiento descendió a 210,8±58,7  $10^3/\mu\text{l}$  respecto al valor basal de 223,53±85,45  $10^3/\mu\text{l}$  ( $p=0,015$ ). El valor de saturación de transferrina, niveles de PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, calcio, colesterol, HDL, LDL, proteínas totales en suero, sodio, potasio y enzimas hepáticas no mostraron diferencias estadísticamente significativas a los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento con AEEs (Tabla 2). En cuanto a la seguridad, a los 3 y 6 meses de tratamiento con AEEs, el 20,3% y el 18,7% de los pacientes, respectivamente, presentaron niveles de Hb  $\geq 13,0$  g/dl (Tabla 3).

Al inicio del tratamiento con AEEs, el 47,0% de los pacientes presentó niveles de Hb  $\leq 10$  g/dl. A los 3 meses, el 53,1% alcanzó niveles de Hb 10,0-12,5 g/dl, con una dosis media semanal de 6.875,0 UI de epoetina  $\beta$  y 20,4  $\mu\text{g}$  de darbepoetina  $\alpha$ , resultando una relación entre ambas dosis de 337:1. A los 6 meses, el 62,7% logró el objetivo de Hb 10,0-12,5 g/dl con una dosis media semanal de 7.035,0 UI de epoetina  $\beta$  y 18,70  $\mu\text{g}$  de darbepoetina  $\alpha$ , resultado una equivalencia de 376:1.

Ser exfumador, padecer IC y estar en tratamiento concomitante con IECAs influyó en una menor respuesta al tratamiento con AEEs ( $p=0,004$ ;  $p=0,006$  y  $p=0,043$ , respectivamente) (Tabla 4). El 67,5% de los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  frente al 29,2% que recibió epoetina  $\beta$ , alcanzó valores de Hb entre 10,0-12,5 g/dl ( $p=0,003$ ) (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

En nuestra serie, la utilización de AEEs fue mayor en varones (59,3%) y la edad media elevada (74 años). El estudio EPIRCE<sup>18</sup> y otras referencias bibliográficas<sup>19-21</sup> mostraron que la ERC afecta con mayor frecuencia a mujeres, aunque este dato podría justificarse por la tendencia de la fórmula MDRD a subestimar en ellas el FG. La edad de los pacientes concuerda con los datos del estudio EPIRCE<sup>18</sup> (el 21,4% de los pacientes con ERC era

>64 años) y más aún con el EROCAP<sup>22</sup> (el 50% de la población con ERC en prediálisis tenía edades >65 años). Los pacientes con ERC presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. Por ejemplo, los pacientes del estudio EPIRCE<sup>18</sup> presentaron dislipemia (29,3%), obesidad (26,1%), tabaquismo activo (25,5%), HTA (24,1%) y DM (9,2%). Esta prevalencia es todavía mayor en pacientes en prediálisis incluidos en los estudios de Guerreo-Riscos *et al.*<sup>19</sup> y Rodríguez-Villareal *et al.*<sup>3</sup>: HTA 96% y 97,4% y DM 29,4% y 33,0%, respectivamente.

La evolución de ferritina y hematocrito en los pacientes de nuestro estudio fue similar a la observada por Padullés-Zamora *et al.*<sup>2</sup> y a la recogida en ficha técnica<sup>13</sup>, que describen la disminución de los valores séricos de ferritina simultáneamente con el aumento del hematocrito. Sin embargo, el aumento dosis-dependiente moderado en la cifra plaquetaria durante el tratamiento con AEEs descrito en ficha técnica<sup>12-13</sup>, no se corresponde con nuestro estudio, en el que se observa una disminución significativa del número de plaquetas ( $p<0,05$ ) a los 6 meses de tratamiento con EPO.

La ferropenia es frecuente en prediálisis. Según la bibliografía disponible, la concentración óptima de ferritina debe ser superior a 100 mg/ml (nivel mínimo exigido para iniciar tratamiento con AEEs) ó a 300 mg/ml, aunque existe un consenso para niveles entre 200 mg/ml-500 mg/ml<sup>20</sup>. En nuestro estudio, un 63,0% de los pacientes presentó niveles basales de ferritina >100 mg/ml y el 40,7%, valores >200 mg/ml. Se recomienda que el índice de saturación de transferrina (IST) sea mayor del 20% para obtener una buena respuesta con EPO<sup>12-13</sup>, siendo la media basal del IST de nuestros pacientes del 24±18%. Además de la deficiencia de hierro, algunas carencias de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico pueden contribuir a empeorar el grado de anemia. Sin embargo, este tipo de carencias es muy infrecuente en la población en prediálisis. De hecho, los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron niveles plasmáticos basales de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub> normales.

Los distintos ensayos randomizados en pacientes con ERC en prediálisis no acaban de establecer el nivel óptimo de Hb (CREATE en Europa, CHOIR en EE.UU., TREAT en DM tipo 2)<sup>21-24</sup>. Estos trabajos recomiendan mantener a los pacientes en general con Hb entre 11,0-12,5 g/dl, sin sobrepasar los 13,0 g/dl, y dejando los niveles más elevados para casos seleccionados<sup>25-26</sup>. La Food and Drug Administration (FDA) y la EMA emitieron advertencias de seguridad sobre el uso de AEEs y los valores de Hb, concluyendo ambas que niveles superiores a 13,0 g/dl podrían ser perjudiciales para los pacientes. La FDA recomendó usar la dosis más baja posible de AEEs e incrementarla de forma gradual para evitar la necesidad de transfusiones sin superar concentraciones de Hb >12,0 g/dl. La EMA en un informe postautorización, informó de que valores de Hb >12,0 g/dl en pacientes con ERC se asociaban con un aumento de las complicaciones graves cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa. En nuestra serie, el 20,3% y 18,7% de pacientes a los 3 y 6 meses respectivamente presentaron valores de Hb >13,0 g/dl, disminuyéndose la dosis de AEE semanal en 5 y 4 pacientes respectivamente.

**Tabla 1**  
**Variabes demográficas, estadios ERC, comorbilidades, determinaciones analíticas y tratamientos farmacológicos**

Variable	Global (n=81)	Grupo darbepoetina $\alpha$ (n=48)	Grupo epoetina $\beta$ (n=33)
Edad (años)	74 $\pm$ 10	72,3 $\pm$ 11	75,2 $\pm$ 8
Sexo varón	59,3%	52,1%	69,7%
<i>Estadios ERC</i>			
- 3	23,5%	18,8%	30,3%
- 4	45,7%	58,3%	27,3%
- 5	9,9%	12,5%	6,1%
HTA	84%	79,2%	90,9%
DM	40,7%	50,0%	27,3%
Dislipemia	40,7%	45,8%	33,3%
IC	33,3%	25,0%	45,5%
Exfumadores	21,0%	14,6%	30,3%
Hiperuricemia	14,8%	18,8%	9,1%
EPOC	14,8%	16,7%	12,1%
Obesidad	14,8%	14,6%	15,2%
Depresión	8,6%	8,3%	9,1%
Osteoporosis	7,4%	6,3%	9,1%
Tabaquismo	7,4%	6,3%	9,1%
Enolismo	3,7%	4,2%	3,0%
Ferritina ( $\mu$ g/l)	260,2 $\pm$ 263	261,1 $\pm$ 247	258,3 $\pm$ 302
Transferrina (mg/dl)	204,1 $\pm$ 57	200,9 $\pm$ 62	211,1 $\pm$ 45
ST (%)	24,0 $\pm$ 18	25,5 $\pm$ 19	20,9 $\pm$ 16
Hb (g/dl)	10,1 $\pm$ 1	10,1 $\pm$ 1	10,3 $\pm$ 1
MDRD-4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	23,2 $\pm$ 8	22,2 $\pm$ 6	25,9 $\pm$ 11
PTH (pg/ml)	124,7 $\pm$ 70	117,4 $\pm$ 67	143,9 $\pm$ 77
Ca <sup>2+</sup> (mg/dl)	9,2 $\pm$ 0,6	9,3 $\pm$ 0,6	9,1 $\pm$ 0,6
P <sup>-</sup> (mg/dl)	9,7 $\pm$ 39	4,0 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,5
Colesterol (mg/dl)	171,7 $\pm$ 56	171,0 $\pm$ 63	172,9 $\pm$ 42
Albúmina (g/dl)	3,7 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,6	3,7 $\pm$ 0,5
<i>Tratamientos asociados:</i>			
Hierro	40,7%	41,7%	39,4%
ARAI	42,0%	50%	30,3%
IECAs	23,5%	18,8%	30,3%
Diuréticos	79%	81,3%	75,8%
Estatinas	46,9%	50,0%	42,4%
Betabloqueantes	21,1%	14,6%	24,2%
Hipouricemiantes	23,5%	27,1%	18,2%

<sup>a</sup>. Comparación de los datos demográficos, analíticos y clínicos de los pacientes según el tipo de AEE al inicio. ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; DM: diabetes *mellitus*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. MDRD: four-variable Modification of Diet in Renal Disease; ST: saturación de transferrina.

**Tabla 2**  
Evolución de parámetros analíticos durante el período de estudio

Determinación	Basal	3 meses	p	6 meses	p
Fe (µg/dl)	63,9±38	55,9±29	0,313	71,6±33	0,179
Ferritina (mcg/l)	260,2±263	231,0±359	0,050*	241,2±250	0,468
Transferrina (mg/dl)	204,1±57	216,4±62	0,691	209,3±47	0,975
Saturación de transferrina (ST) (%)	24,0±18	18,6±9	0,183	23,7±11	0,514
Hemoglobina (g/dl)	10,1±1	11,6±2	<0,001*	11,7±2	<0,001*
Hematocrito (%)	30,2±3	34,7±6	<0,001*	35,3±5	<0,001*
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /µl)	223,5±85	215,5±70	0,067	201,8±59	0,015*
MDRD-4 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	23,2±8	22,3±9	0,539	24,8±9	0,922
PTH (pg/ml)	124,7±70	139,1±115	0,606	128,0±90	0,117
Glucosa (mg/dl)	115,2±60	122,0±56	0,047	116,6±60	0,762
Urea (mg/dl)	115,0±45	107,6±46	0,338	109,2±44	0,034
Creatinina (mg/dl)	2,6±1	2,6±1	0,959	2,7±1	0,671
Ácido úrico (mg/dl)	7,4±2	8,1±2	0,469	7,2±2	0,737
Colesterol (mg/dl)	171,7±56	179,4±44	0,442	201,3±220	0,378
HDL (mg/dl)	46,8±18,6	45,6±21	0,487	48,2±21	0,291
LDL (mg/dl)	96,4±47	103,3±36	0,526	99,3±41	0,364
Albumina (g/dl)	3,7±0,5	3,8±0,6	0,723	3,9±0,6	0,087
Proteínas (g/dl)	6,6±0,8	22,2±10,4	0,771	8,4±1,3	0,311
Cl <sup>-</sup> (mEq/l)	103,7±5	103,2±5	0,381	103,2±4	0,122
Na <sup>+</sup> (mEq/l)	137,9±5	137,6±6	0,968	137,6±5	0,900
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,7±0,7	4,8±0,5	0,200	4,7±0,7	0,339
Fosfatasa (U/l)	97,0±5,3	108,0±9,4	0,155	109,5±7,1	0,108
GOT (U/l)	19,2±6	22,9±18	0,946	20,6±12	0,611
GPT (U/l)	16,5±12	17,1±11	0,421	15,7±13	0,387
Ca <sup>2+</sup> (mg/dl)	9,2±0,6	9,2±0,6	0,079	9,4±0,6	0,124
P <sup>-</sup> (mg/dl)	9,7±3,9	7,8±2,4	0,314	7,8±2,7	0,329
Vitamina D	42,7±24,3	60,9±4,0	0,153	43,2±3,0	0,171

<sup>b</sup>. Comparación de los valores a los 3 y 6 meses con los valores basales. Los resultados se muestran como media ± desviación estándar (m ± ds). \*p ≤ 0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). 3 meses: 3,18±1,03 meses; 6 meses: 6,57±1,62 meses. GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: transaminasa glutámico pirúvica; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad; MDRD-4 (filtrado glomerular calculado con la fórmula MDRD-4); PTH: hormona paratiroidea.

**Tabla 3**  
Factores demográficos y analíticos que influyen para alcanzar valores de Hb entre 10-12,5 g/dl

Variable	3 meses		p	6 meses		p
Hombres/Mujeres (%)	56,4	48,0	0,511	60,9	65,5	0,685
<75 años/≥75 años (%)	54,8	51,5	0,790	56,2	67,4	0,322
Epoetina β/darbepoetina α (%)	29,2	67,5	0,003*	68,8	58,1	0,347
Ferritina<100/ferritina>200 (%)	60,0	55,6	0,771	68,4	70,0	0,470
ST<20/ST>20 (%)	60,0	59,1	0,952	58,3	68,0	0,483
Ferritina<100 y ST<20 Ferritina>100 y ST>20	47,9	68,8	0,148	60,7	68,4	0,548

<sup>c</sup> Porcentaje de pacientes que alcanzan a los 3 y 6 meses de tratamiento con eritropoyetina (EPO) valores de hemoglobina (Hb) entre 10-12,5g/dl respecto al total de pacientes con las características demográficas y analíticas recogidas que iniciaron tratamiento con EPO. \*p ≤ 0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). 3 meses: 3,18±1,03 meses; 6 meses: 6,57±1,62 meses. ST: saturación de transferrina.

**Tabla 4**  
**Influencia de comorbilidades para alcanzar valores de Hb entre 10-12,5 g/dl**

Variable	3 meses	p	6 meses	p
HTA (%)	49,1	0,152	60,9	0,455
EPOC (%)	55,6	0,875	41,7	0,101
IC (%)	28,6	0,006*	50,0	0,120
Hiperuricemia/gota (%)	87,5	0,058	45,5	0,201
DM (%)	46,2	0,355	61,3	0,836
Dislipemia (%)	45,8	0,365	60,0	0,697
Extabaco (%)	15,4	0,004*	66,7	0,720
Tabaquismo (%)	75,0	0,616	50,0	0,504
Obesidad (%)	66,7	0,380	58,3	0,735
Depresión (%)	57,1	0,821	50,0	0,504
Osteoporosis (%)	33,3	0,482	33,3	0,284
Enolismo (%)	33,3	0,482	33,3	0,284

\*. Porcentaje de pacientes que alcanzan valores de hemoglobina (Hb) entre 10-12,5 g/dl a los 3 y 6 meses de tratamiento con eritropoyetina (EPO) respecto al total de pacientes que iniciaron tratamiento con EPO y reciben los tratamientos concomitantes descritos. \* $p \leq 0,05$  (intervalo de confianza (IC): 95%). ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Hb: hemoglobina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

En cuanto al análisis de los factores implicados en la respuesta al tratamiento, señalar en primer lugar, la influencia del tipo de AEE. La efectividad de darbepoetina  $\alpha$  para lograr valores de Hb entre 10,0-12,5 g/dl fue superior que la de epoetina  $\beta$  ( $p=0,003$ ). La relación entre las dosis medias utilizadas de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  para mantener valores de Hb estables en dicho intervalo resultó en 337:1, que difiere del ratio utilizado en los ensayos pivotaes de darbepoetina  $\alpha$ <sup>12</sup>: 200:1. Nuestro resultado concuerda con el de Andreas Bock *et al.*<sup>27</sup>, que obtuvieron una relación entre epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  de 336:1 para mantener una Hb media de  $11,8 \pm 0,6$  g/dl. También concluyeron que el factor de conversión 200:1 es apropiado para pacientes que han recibido previamente dosis bajas de epoetina  $\beta$  ( $<5.000$  UI/semana), mientras que para aquellos tratados con dosis de epoetina  $\beta \geq 5.000$  UI/semana es más adecuado un factor de conversión 250:1-350:1. En el estudio de Arrieta *et al.*<sup>28</sup>, el factor de conversión 300:1 fue apropiado para pacientes en hemodiálisis que recibieron dosis de epoetina  $\alpha \leq 200$  UI/kg/semana y 350:1 para pacientes tratados con dosis mayores. Los resultados obtenidos en relación al factor de conversión entre los dos AEE deben ser confirmados en estudios posteriores con mayor tamaño muestral, valorando si las características de los dos grupos de pacientes son homogéneas y no hay diferencias en algún factor que pueda influir en la efectividad de los mismos, como la comorbilidad. En pacientes en los que coinciden simultáneamente la disminución de la disponibilidad de hierro, HTA e IC, (síndrome reno-cardíaco crónico IV y V) es de esperar que la resistencia a EPO ocurra con más frecuencia, precisando la administración de dosis mayores para mantener niveles de Hb similares<sup>14</sup>. La coexistencia de ambas enfermedades condiciona una situación de inflamación con aumento de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, interferón, etc.), que inducen apoptosis de los proge-

nitores eritroides y, al estimular la producción de hepcidina, disminuyen la disponibilidad del hierro.

El tratamiento con inhibidores del SRAA influye en una menor respuesta al tratamiento con AEEs. López-Gómez *et al.*<sup>29</sup> también concluyeron mayor resistencia a EPO en pacientes en tratamiento concomitante con IECAs. Fernández Gallego *et al.*<sup>14</sup> sugirieron la necesidad de dosis mayores de EPO en pacientes en prediálisis tratados con IECAs al compararlos a los no tratados. Algunos de los productos del metabolismo de los IECAs podrían actuar inhibiendo la eritropoyesis en fases precoces, dando lugar a una disminución en la respuesta a la EPO. Los IECAs producen una disminución de la secreción de EPO a nivel renal, pudiendo agravar la anemia de pacientes con IRC, portadores de trasplante renal<sup>25</sup> o en hemodiálisis<sup>14</sup>. Además, en un artículo reciente en enfermos con IRC avanzada, Ahmed *et al.*<sup>30</sup> concluyeron que la retirada de los fármacos inhibidores del SRAA se asociaba a una mejoría relevante y persistente de la función renal, con un aumento de la TFG superior al 25% en el 61,5% de los casos estudiados.

Nuestro estudio tiene como principales limitaciones ser un estudio retrospectivo, con un periodo de seguimiento corto de 6 meses, un tamaño de muestra reducido y limitado a un centro. El diseño del estudio no está planteado para calcular el factor de conversión, a pesar de que los grupos son homogéneos ya que no presentan diferencias significativas en datos demográficos, comorbilidades, valores analíticos, ni fármacos concomitantes según el tipo de AEE de inicio y nuestros resultados concuerdan con trabajos que plantean este objetivo. Por otra parte, nuestra serie aporta datos de efectividad y seguridad obtenidos en condiciones reales de práctica clínica que pueden ser útiles para optimizar el tratamiento con EPO.

**Tabla 5**  
**Influencia de tratamientos farmacológicos concomitantes para alcanzar Hb 10-12,5 g/dl**

Variable	3 meses	p	6 meses	p
IECA	31,3	0,043 *	55,6	0,474
ARA II	63,0	0,178	65,6	0,648
Antidiabéticos orales	33,3	0,199	68,8	0,571
Insulina	25,0	0,052	66,7	0,720
Diuréticos	52,8	0,917	55,9	0,210
β bloqueantes	46,2	0,807	57,1	0,421
Antagonistas de calcio	57,9	0,349	65,0	0,896
IBP	45,2	0,326	61,7	0,220
Suplementos de calcio	62,5	0,386	53,3	0,403
Suplementos de hierro	61,5	0,265	53,3	0,172
Vitamina D	75,0	0,265	66,7	0,755
Antiparatiroides	71,4	0,433	62,5	0,992
Bicarbonato	50,0	0,850	55,6	0,638
Estatinas	50,0	0,659	62,9	0,807

«. Porcentaje de pacientes que alcanzan valores de hemoglobina (Hb) entre 10-12,5 g/dl a los 3 y 6 meses de tratamiento con eritropoyetina (EPO) respecto al total de pacientes que iniciaron tratamiento con EPO y reciben los tratamientos concomitantes descritos. \*p ≤0,05 (intervalo de confianza (IC): 95%). ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; Hb: hemoglobina; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

## CONCLUSIONES

1. Se comprueba la efectividad del tratamiento con AEEs, ya que los valores medios de Hb y hematocrito aumentan de forma significativa a los 3 y 6 meses de tratamiento con respecto a los valores de Hb y hematocrito basales. En cuanto a la seguridad, el 20,3% y 18,7% de pacientes a los 3 y 6 meses respectivamente presentaron niveles de Hb >13,0 g/dl.

2. La efectividad conseguida con darbepoetina α es mayor que con epoetina β en cuanto a la consecución de lograr valores de Hb entre 10,0-12,5 g/dl. Además, darbepoetina α permite una frecuencia de administración más cómoda para el paciente y una relación entre dosis más coste/efectiva que lo que supondría la relación 1:200 referida en ficha técnica.

3. En cuanto a los factores modificadores de la respuesta, ser exfumador y padecer IC influyen de forma significativa en una menor respuesta al tratamiento con AEEs. Los requerimientos de EPO se modifican por la administración concomitante de IECAs, por lo que hay que valorar la relación coste-beneficio de estos antihipertensivos en el tratamiento de la anemia con EPO.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: Switzerland: World Health Organization, 1968.
- Rodríguez Villareal I, Ortega O, Gallar P, Sánchez M, Ca-

llejas R, Gracia C, et al. Características clínicas y bioquímicas de pacientes en prediálisis con respecto a los niveles de 25-hidroxivitamina D. *Nefrología*. 2011;31(2):185-91. doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10560.

- Sarrias Lorenz X, Bardón Otero E, Vila Paz ML. El paciente en prediálisis: toma de decisiones y libre elección terapéutica. *Nefrología [Internet]*. 2008 [citado 30 diciembre 2014]; Supl.3: 119-122: [aprox. 4 p.]. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
- Molina M, Sevillano AM, Ramos-Estévez LE. Anemia en paciente con enfermedad renal crónica: "no todo es insuficiencia renal". *Nefrología Sup Ext*. 2012;3(5):8-13. doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre.2012. Sep.11709.
- Jauréguy M, Choukroun G. Factors affecting the response to erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Ther*. 2006 Sep;2 Suppl 4:S274-82. PubMed: PMID 17373270.
- KDIGO clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int [Internet]*. Suppl 2012 [citado 4 noviembre 2014]; 2:288: [aprox 12 p.]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 1997 [citado 4 noviembre 2014]; 30:S192: [aprox 12 p.]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2001 [citado 4 noviembre 2014]; 37:S182: [aprox 12 p.]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2006 Suppl 4 [citado 4 noviembre 2014]; 47:S1: [aprox 12 p.]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

10. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of haemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. [Internet]. 2007 [citado 4 noviembre 2014]; 50:471: [aprox 12 p.]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
11. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-84. Ref.(4) en López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2008 [citado 5 diciembre 2014]; Supl.3:63-6: [aprox 4p.]. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
12. Ficha técnica de Neorecormon®. Breda: Amgen; 2012.
13. Ficha técnica de Aranesp®. Welwyn Garden City: Roche; 2011.
14. Fernández-Gallego J, Ramos B, Ruiz A, Contreras J, Alvarez Bustos G, López de Novales E. Estudio de algunos factores que pueden influir en el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en hemodiálisis. *Nefrología*. 2000;20(2):164-70.
15. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 (Supl.2):1-47. Ref.(1) en López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2008 [citado 5 diciembre 2014]; Supl.3:63-6: [aprox 4p.]. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
16. Jofré R. Factores que afectan a la calidad de vida en pacientes en prediálisis, diálisis y trasplante renal. *Nefrología*. 1999;19 (Supl.1):84-90.
17. Levey AS, Greene T, Kusek JW. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:155A.
18. Otero González A, De Francisco A, Ganoso P, García F. Prevalencia de la IRC en España: resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
19. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Nefrología* [Internet]. 2012 [citado 13 diciembre 2014]; 32(3):343-52: [aprox 10p.]. Disponible en: [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com).
20. Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, et al. Asociación entre fósforo sérico y progresión de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* [Internet]. 2011 [citado 13 diciembre 2014]; 31(6):707-15: [aprox 9p.]. Disponible en: [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com).
21. Alcázar R, Tato A, García F, Barrios V, Quereda C. ¿Cambiará la prescripción de agentes estimulantes de la eritropoyesis en prediálisis tras los resultados del estudio TREAT? *Revista Nefrología* [Internet]. 2010 [citado 13 diciembre 2014]; 30(1):114-8: [aprox 5p.]. Disponible en: [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com).
22. De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M, Egocheaga MI, Górriz JI, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología*. 2007;27(3):300-6.
23. López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* [Internet]. 2008 [citado 5 diciembre 2014]; Supl.3:63-6: [aprox 4p.]. Disponible en: [www.senefro.org](http://www.senefro.org).
24. Locatelli F and Del Vecchio L. Haemoglobin levels and health-related quality of life; a neglected hard end point. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1272-1274. doi: 10.1093/ndt/gfu059.
25. Goeij de M, Meuleman Y, Van Dijk S, Grootendorst DC, Dekker FW, Halbesma N, et al. Haemoglobin levels and health-related quality of life in Young and elderly patients on specialized predialysis care. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1391-1398. doi:10.1093/ndt/gft533.
26. Anaya S, Rivera F, Sánchez de la Nieta MD, Carreño A, Vozmediano C, Alcalde MP, et al. Relación entre comorbilidad, anemia y respuesta a derivados eritropoyéticos en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódicas. *Nefrología*. 2008;28(2):186-92.
27. Andreas Bock H, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, Von Albertini B. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin  $\alpha/\beta$ . *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:301-08. doi:10.1093/ndt/gfm579.
28. Arrieta J, Moína I, Molina J, Gallardo I, Muñiz ML, Robledo C, et al. Switch from epoetin to darbepoetin alfa in hemodialysis: dose equivalence and hemoglobin stability. *International journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2014;353-359.
29. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int. Suppl* 2008; (111):75-81. PubMed: PMID 19034333.
30. Ahmed AK, Kamarth NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the renin-angiotensin system in patients with advance chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3977-82. Ref.(1) en Díaz-Domínguez ME, Fernández-Lucas M, Gomis-Couto A. Efectos de la suspensión de IECA y ARA II en enfermedad crónica avanzada. [carta] *Nefrología* 2012;32(3):400-1.