



# Estudio de dos cohortes de pacientes para evaluar el índice de resistencia a epoetina alfa y a darbepoetin alfa en pacientes en hemodiálisis crónica

R. Pérez-García\*, P. Rodríguez Benítez\*, R. Jofre\*, J. M. López-Gómez\*, M.<sup>a</sup> T. Villaverde\*\*, A. Blanco\*\*, S. Blanco\*\*\* y M. Sánchez\*\*

\*Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. \*\*Dialcentro. \*\*\*Departamento Médico, Amgen, SA.

## RESUMEN

La efectividad de la respuesta en la estimulación eritropoyética se puede expresar por el índice de resistencia (IR) a los agentes estimuladores de la eritropoyesis, que expresa la relación entre la dosis administrada del agente y las concentraciones de hemoglobina mantenidas. El IR de una población en hemodiálisis se relaciona con una serie de parámetros clínicos y bioquímicos de la hemodiálisis, como la concentración de albúmina, la proteína C reactiva (PCR), el índice de la masa corporal (IMC) y el Kt/V y se presenta, por tanto, como un índice de valoración de un conjunto muy importante de parámetros que expresan la patología comórbida de los pacientes y la calidad del tratamiento recibido. Una proporción considerable de pacientes en hemodiálisis crónica presentan una resistencia relativa o respuesta subóptima a la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO), por lo que precisan dosis elevadas de esta proteína para alcanzar unas concentraciones de hemoglobina superiores a los 11 g/dl. Darbepoetin alfa es una nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis con un perfil farmacocinético caracterizado por una semivida mucho más prolongada que la de rHuEPO y una mayor actividad biológica in vivo, permaneciendo mucho más tiempo en plasma a concentraciones clínicamente eficaces en comparación con rHuEPO. El presente estudio evalúa el resultado de cambiar la administración de epoetina alfa a darbepoetin alfa sobre la efectividad y la calidad del tratamiento, determinadas mediante el IR, en pacientes en hemodiálisis que requieren un tratamiento a dosis altas (> 10.000 UI/sem) o bajas (< 4.000 UI/sem) de epoetina alfa por vía i.v., en comparación con un grupo control que siguió recibiendo epoetina alfa. En los dos grupos de pacientes que cambiaron a darbepoetin alfa, se registró una disminución del IR y de la dosis necesaria de darbepoetin alfa con relación a la dosis equivalente en el momento de la conversión, que no fue observada en los grupos control. En el grupo que precisó dosis altas, el IR a darbepoetin alfa (IRD) al final del estudio (semana 24), disminuyó un 23,9% respecto al IR a epoetina alfa (IRE) en el momento de la conversión (semana 0), una disminución que fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). De forma similar, en el grupo tratado con dosis bajas que cambió a darbepoetin alfa, se registró una disminución del IRD al final del estudio del 13,4% respecto al IRE en el momento de la conversión ( $p = NS$ ). En ambos grupos control el IRE final aumentó respecto al inicial. Las concentraciones de hemoglobina se mantuvieron estables en todos los grupos a lo largo de todo el período de seguimiento del estudio, con unos valores medios que oscilaron entre los 11,5 y los 13,3 g/dl. Los valores de la PCR al final del estudio (semana

**Correspondencia:** Dr. Rafael Pérez-García  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid  
E-mail: rperezgarcia@senefro.org

24) mostraron una relación significativa con las concentraciones de albúmina ( $p < 0,001$ ). En conclusión, la conversión de epoetina alfa a darbepoetina alfa en pacientes en hemodiálisis tuvo como resultado una mejoría significativa del IR al tratamiento en los pacientes con mayores necesidades de AEE.

Palabras clave: **Darbepoetina alfa. Índice de resistencia. Eritropoyetina. Hemodiálisis. Anemia.**

### RESISTANCE INDEX TO EPOETIN ALFA AND TO DARBEPOETIN ALFA IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS: A COHORT STUDY

#### SUMMARY

The effectiveness of the erythropoietic response can be evaluated using the resistance index (RI) to erythropoietic agents (EA) that measures the relationship between the dose administered and the hemoglobin levels attained. In a hemodialysis population, the RI is associated with several clinical and biochemical parameters, such as albumin levels, C-reactive protein (CRP), body mass index (BMI) and Kt/V. This index therefore reflects an important group of parameters that indicate comorbidities and measures the effectiveness of the treatment received. A substantial proportion of chronic hemodialysis patients show a relative resistance to human recombinant erythropoietin (rHuEPO) and require high doses to reach hemoglobin levels above 11 g/dl. Darbepoetin alfa is a new erythropoietic agent with a longer half-life than rHuEPO and greater biological activity in vivo. Furthermore, it remains at clinically effective plasma levels for much longer than rHuEPO. This study evaluated the effect on RI of switching from epoetin alfa to darbepoetin alfa in hemodialysis patients requiring iv rHuEPO at either high ( $> 10,000$  UI/w) or low ( $< 4,000$  UI/w) doses, compared to a control group receiving epoetin alfa. Unlike the control group, both groups of patients who switched to darbepoetin alfa showed a reduction in RI and a progressive reduction in the dose required of darbepoetin alfa with respect to the equivalent dose at treatment conversion. In the group requiring high doses, darbepoetin alfa RI (DRI) at week 24 was a significant 23.9% lower than epoetin alfa RI (ERI) at conversion (week 0) ( $p < 0.01$ ). In the group requiring low doses, DRI at week 24 was 13.4% lower than the ERI at conversion ( $p = NS$ ). In both control groups, ERI at week 24 was higher than ERI at week 0. All groups showed stable hemoglobin levels across the study, with mean levels between 11.5 and 13.3 g/dl. CRP at week 24 was significantly related to albumin levels ( $p < 0.001$ ). In conclusion, switching hemodialysis patients from epoetin alfa to darbepoetin alfa was associated with a significant improvement in RI in the group of patients with high doses of EA, which we consider to be an important indicator of the effectiveness and quality of the treatment administered.

Key words: **Darbepoetin alfa. Resistance index. Epoetin. Hemodialysis. Anemia.**

#### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la anemia con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) mejora la calidad de vida en los enfermos renales. Además, se ha señalado que la anemia constituye un factor independiente de mortalidad a largo plazo en estos pacientes y que el mantenimiento de unas cifras de hemoglobina de 11 g/dl o superiores es un factor indicativo de una mejor

supervivencia. Sin embargo, no todos los pacientes tratados con AEE logran este objetivo con la misma facilidad.

La efectividad de la respuesta a la estimulación eritropoyética se puede evaluar mediante el índice de resistencia (IR) a los agentes estimuladores de la eritropoyesis. Ésta expresa la relación existente entre la dosis administrada de AEE y las concentraciones de hemoglobina mantenidas. Los valores del IR en una

**Tabla I.** Características demográficas y basales (semana 0) de los pacientes del estudio expresados media (desviación estándar). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre cada parámetro entre los cuatro grupos

	Dosis bajas		Dosis altas	
	Conversión N = 12	Control N = 5	Conversión N = 12	Control N = 5
Sexo (H/M)	1,3 (0,5)	1,6 (0,5)	1,7 (0,5)	1,4 (0,5)
Edad (años)	63,5 (19,2)	55,6 (9,6)	60,4 (17,3)	68 (3,8)
Comorbilidad (índice de Charlson)	3,1 (1,6)	2,2 (4,5)	3,7 (1,6)	5,2 (0,8)
Ferritina (mg/ml)	343,9 (166,6)	262,8 (49,3)	370,3 (255,3)	380 (57)
IST (%)	37,3 (15,7)	37,7 (7,5)	34,8 (12,9)	26,6 (7,6)
Hb (g/dl)	12,8 (1,0)	13,3 (0,9)	12,2 (0,9)	11,5 (0,6)

misma unidad de hemodiálisis varían de un paciente a otro y también en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Estos valores pueden ir desde 0, en los pacientes capaces de mantener unas cifras de Hb adecuadas mediante la eritropoyetina de producción endógena, hasta valores superiores a 50 UI/kg/semana/g/dl, en pacientes a los que ni siquiera administrándoles dosis muy altas de AEE (más de 300 UI/kg/semana de eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO)) se logran las concentraciones de Hb deseadas<sup>1</sup>. Los valores medios de IR que hemos encontrado en nuestras unidades de hemodiálisis son de  $9,1 \pm 6$  UI/kg/sem/g/dl en la unidad del hospital (vía subcutánea)  $n = 56$  y  $8,6 \pm 5,7$  UI/kg/sem/g/dl (vía subcutánea)  $n = 159$  en una unidad extrahospitalaria<sup>1</sup>.

Se han identificado una serie de factores que actúan como condicionantes del IR y que pueden agruparse, en términos generales, como dependientes del paciente y dependientes del tratamiento administrado. Entre estos factores, enumerados en la guía 14 de las Guías Terapéuticas Europeas para el Manejo Óptimo de la Anemia en la Insuficiencia Renal Crónica<sup>2</sup>, destacan, especialmente, la deficiencia de hierro y la presencia de trastornos inflamatorios, así como la biocompatibilidad de la hemodiálisis, incluyendo la calidad del líquido de diálisis. El IR, por tanto, esta influido por un conjunto muy importante de parámetros que expresan la patología comórbida de los pacientes y la calidad del tratamiento dialítico recibido.

Darbepoetin alfa es una nueva proteína estimuladora de la eritropoyesis cuyas características bioquímicas, especialmente su mayor contenido en cadenas de hidratos de carbono y ácidos siálicos, le confieren una semivida mucho más prolongada que la de la rHuEPO y una mayor actividad biológica *in vivo*. Estas características confieren a darbepoetin alfa un perfil farmacocinético distinto al de rHuEPO, con una semivida

aproximadamente 3 veces superior (25,3 horas frente a 8,5 horas por vía iv) y un aclaramiento plasmático aproximadamente, 4 veces más lento. Esto permite una frecuencia de administración mucho más espaciada<sup>3,4</sup>.

Además, se ha observado en diversos estudios un incremento en las concentraciones de hemoglobina, a la vez que reducciones en los requerimientos de dosis de AEE, después del cambio de rHuEPO a darbepoetin alfa<sup>5-7</sup>. La relación de equivalencia establecida entre rHuEPO y darbepoetin alfa a partir del peso molecular de ambas proteínas es de 1:200<sup>8,9</sup>. Sin embargo, diversos autores han señalado que no se trataría de una relación de efectividad lineal, observándose un aumento de este factor de conversión cuanto mayores son las dosis requeridas de rHuEPO. Este hecho está, probablemente, relacionado con un aumento de la resistencia a la eritropoyetina<sup>5</sup>.

El presente estudio evalúa las consecuencias del cambio de epoetina alfa a darbepoetin alfa sobre la efectividad y la calidad del tratamiento en pacientes en hemodiálisis, determinada mediante el índice de resistencia.

## OBJETIVOS

El objetivo del estudio fue establecer el índice de resistencia correspondiente a epoetina alfa administrada por vía iv con una frecuencia de 3 veces a la semana (IRE: UI/kg/sem/g/dl Hb) y a darbepoetin alfa administrada por vía iv con una frecuencia de 1 vez a la semana (IRD:  $\square$ g/kg/sem x 200/g/dl Hb) y evaluar la relación IRE-IRD en el cambio del tratamiento con epoetina alfa tres veces por semana por vía iv a darbepoetin alfa semanal por vía iv. Así mismo, se determinó su variación en función de distintos parámetros

**Tabla II.** Valores de la hemoglobina (g/dl) en los grupos de pacientes del estudio. Valores expresados como media (desviación estándar)

Grupo	Semana 0 (inicio)	Semana 4	Semana 12	Semana 24 (final)	Variación (Semanas 0-24)	P
Conversión dosis altas	12,25 (0,9)	12,48 (1,1)	12,76 (1,7)	12,72 (1,1)	+0,47	NS
Conversión dosis bajas	12,87 (1)	12,96 (1,2)	12,94 (0,8)	13,30 (0,8)	+0,43	NS
Control dosis altas	11,54 (0,6)	11,50 (0,5)	11,56 (0,5)	11,64 (0,4)	+0,10	NS
Control dosis bajas	13,30 (1)	13,10 (1)	12,84 (0,7)	13,08 (0,8)	-0,22	NS

clínicos y bioquímicos como la edad, el sexo, el peso, la comorbilidad, la dosis de epoetina alfa, el tiempo en diálisis, el índice de la masa corporal (IMC), el Kt/V, la membrana y técnica de diálisis, la albúmina, la proteína C reactiva (PCR) y los tratamientos coadyuvantes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se trata de un estudio prospectivo realizado en pacientes en hemodiálisis crónica y con un tratamiento de la anemia estable con epoetina alfa por vía iv en pauta de tres veces por semana. La mitad de los pacientes precisaban altas dosis de epoetina alfa (Grupo con dosis altas) y la otra mitad tenían requerimientos bajos (Grupo dosis bajas). En cada grupo, unos pacientes fueron cambiados a darbepoetin alfa (Conversión), mientras que otros se mantuvieron con epoetina alfa (Control) (fig. 1).

Los 34 pacientes incluidos en el estudio se distribuyeron en dos grupos iguales, en función de si recibían una dosis semanal de epoetina alfa por vía iv alta (> 10.000 UI/sem de epoetina alfa [ $> 160$  UI/Kg/sem]) o baja (< 4.000 UI/sem de epoetina alfa [ $< 70$  U/Kg/sem]). Veinticuatro pacientes, 12 en cada uno de ambos grupos, cambiaron a un tratamiento con darbepoetin alfa una dosis semanal por vía iv. Los 10 pacientes restantes, 5 de cada grupo, siguieron recibiendo el tratamiento con epoetina alfa por vía iv durante todo el estudio (grupo control) (fig. 1). Todos los grupos de pacientes fueron equivalentes en edad, sexo e índice de la masa corporal (IMC).

La dosis semanal de darbepoetin alfa ( $\mu$ g/kg/semana) se calculó en función del factor de conversión 1:200\* a partir de la dosis semanal de epoetina alfa (U/kg/semana). Este factor de conversión corresponde a la relación de equivalencia establecida entre darbepoetin alfa y epoetina alfa basándose en la correspondencia de la masa proteica de ambas moléculas<sup>8,9</sup>. Se ajustaron las dosis de darbepoetin alfa, en caso nece-

sario, cada 15 días para mantener el mismo nivel de Hb dentro de las cifras recomendadas en las guías europeas de tratamiento<sup>10</sup>.

### Pacientes

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían ser mayores de 18 años, hallarse en tratamiento con hemodiálisis durante un período superior a tres meses y recibir tratamiento con epoetina alfa durante al menos los tres meses previos del inicio del estudio. Los criterios de exclusión del estudio fueron presentar una hemorragia activa, unas cifras de ferritina < 100 ng/ml o un índice de saturación de la transferrina IST < 20%, mieloma múltiple y la negativa a cambiar el tratamiento por darbepoetin alfa.

### Técnica de hemodiálisis

Los parámetros de diálisis se mantuvieron durante el estudio sin cambios en cada paciente, con un valor medio del Kt/V de  $1,46 \pm 0,16$  (Daugirdas 93). En la tabla IV se especifican los Kt/V iniciales y finales en

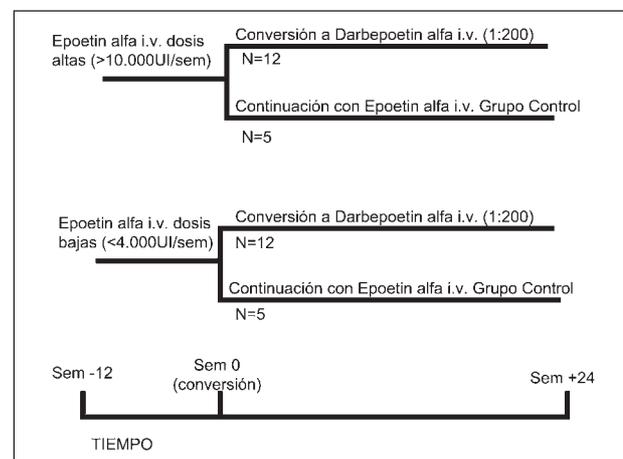


Fig. 1.— Diseño del estudio.

**Tabla III.** Dosis iniciales y finales de epoetina alfa y darbepoetin alfa en los grupos del estudio (las dosis equivalentes están entre paréntesis) y Valores del IRE (UI epo sem/kg/g/dl) inicial y el IRD final ( $\mu\text{g}$  darbepoetin alfa sem/kg/g/dl  $\times$  200) en los grupos del estudio. En los dos grupos que cambiaron a darbepoetin alfa se observó una disminución de la dosis necesaria que no se dio en los grupos de control

Grupo	Inicio (semana 0)	Final (semana 24)	Variación (Valor absoluto) (%)
Conversión dosis altas			
Dosis Epoetina alfa (UI)	14.520		(-3.188)
Darbepoetin alfa ( $\mu\text{g}$ )*	72,60*	56,7	-15,94%
<b>IRD: Grupo dosis altas</b>	<b>20,9</b>	<b>15,8</b>	<b>-4,9</b>
Conversión dosis bajas			
Dosis Epoetina alfa (UI)	2.875		(-376)
Darbepoetin alfa ( $\mu\text{g}$ )*	14,4*	12,5	-1,9%
<b>IRD: Grupo dosis bajas</b>	<b>3,6</b>	<b>3,1</b>	<b>-0,5</b>
Control dosis altas			
Dosis Epoetina alfa (UI)	13.200	14.800	+1.600 (+8,0%)
<b>IRD: Control dosis altas</b>	<b>18,2</b>	<b>20,0</b>	<b>+1,8</b>
Control dosis bajas			
Dosis Epoetina alfa (UI)	3.400	4.000	+600 (+3,0%)
<b>IRD: Control dosis bajas</b>	<b>4,4</b>	<b>5,4</b>	<b>+0,9</b>

(\*) Con el objetivo de poder comparar la evolución de dosis se calcula la dosis semanal de darbepoetin alfa en función del factor de conversión 1:200 a partir de la dosis semanal de epoetina alfa, que corresponde a la relación de equivalencia establecida entre darbepoetin alfa y epoetina alfa basándose en la correspondencia de la masa proteica de ambas moléculas.

los 4 grupos. Se utilizó el mismo tipo de dializador, la misma técnica de diálisis y se mantuvo, asimismo, el uso de un líquido de diálisis ultrapuro durante todo el estudio. Se utilizaron dializadores de alta permeabilidad en 22 pacientes, 15 en los grupos que pasaron a darbepoetina y 7 en los controles y en los otros 12 de media permeabilidad. Del total de pacientes, 22 estaban en HD con bicarbonato (HDB), 6 en AFB y 6 en HDF-OL. En el grupo con dosis altas que pasó a darbepoetina, 8 se dializaban en HDB, 3 en HDF-OL y 1 en AFB; en el grupo con dosis bajas que pasó a darbepoetina, 8 en HDB, 2 en HDF-OL y 2 en AFB; en el grupo control con dosis altas, 2 en HDB, 1 en HDF-OL y 2 en AFB; en el grupo control con dosis bajas, 4 en HDB y 1 en AFB. La distribución de estos dializadores y técnicas no era significativamente diferente entre los 4 grupos.

### Determinaciones

Al comenzar el estudio, se realizó una visita inicial a todos los pacientes y se registró la edad, el sexo, la

etiología de la insuficiencia renal crónica (IRC), la comorbilidad, determinada mediante el índice de Charlson<sup>10</sup>, el peso y la talla (tabla I). También se recogió el tipo de dializador, la técnica de diálisis, el uso de líquido ultrapuro, el tratamiento con carnitina, ácido fólico, vitamina C, así como los ingresos y procesos intercurrentes. Antes del cambio a darbepoetin alfa, se realizó un seguimiento durante tres meses a todos los pacientes del estudio, en tratamiento con epoetina alfa, asegurándose que permanecían estables (3 determinaciones mensuales de Hb con un cambio dentro de  $\pm$  0,5 g/dl). El período de seguimiento del estudio fue de 36 semanas, incluyendo estas 12 semanas previas a la conversión a darbepoetin alfa.

A lo largo de todo el estudio, se determinó mensualmente (semanas -12, -8, -4, 0 [cambio], 4, 8, 12, 16, 20 y 24) la dosis y pauta del agente estimulador de la eritropoyesis administrado, la presión arterial (media de la semana) y el peso. De forma similar, se determinó trimestralmente (semanas -12, 0, 12 y 24) el Kt/V, la albúmina, la proteína C reactiva, la ferritina, el IST y la dosis de Fe iv. En el grupo control, se

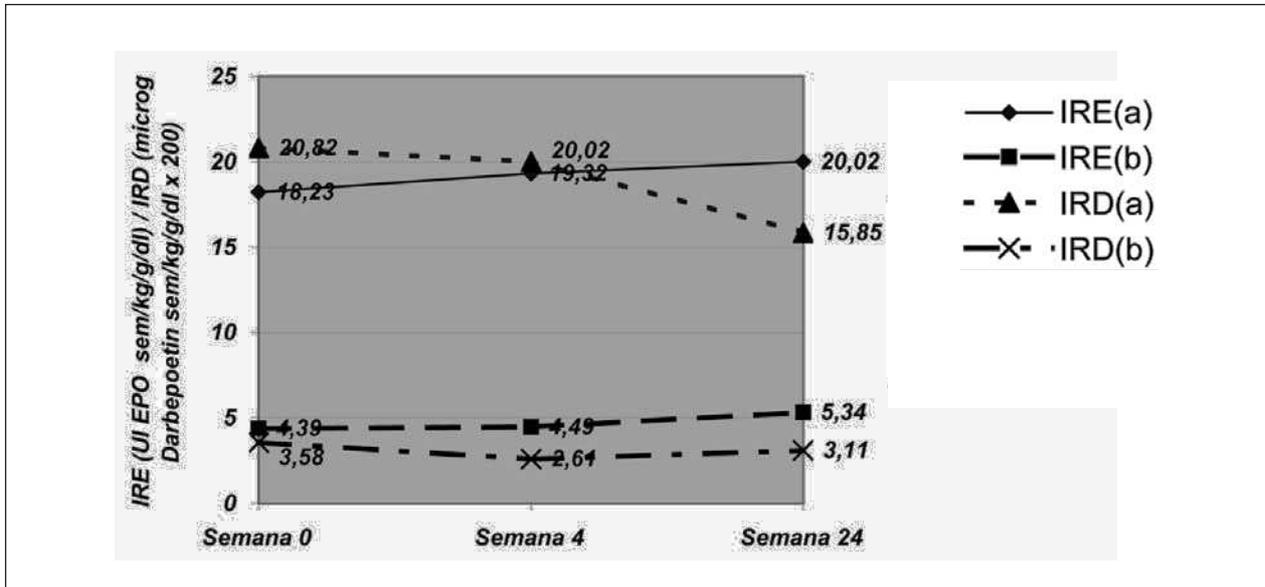


Fig. 2.—Evolución del IRE (UI epoetina alfa (sem)/peso (kg)/Hb (g/dl) y el IRD ( $\mu$ g darbepoetin alfa (sem)/peso (kg)/Hb (g/dl) x 200) en los grupos del estudio tratados con dosis altas (a) y dosis bajas (b). La comparación entre el IRE y el IRD se ha realizado mediante el factor de conversión multiplicando por 200 de acuerdo con la equivalencia en masa peptídica entre ambos productos (1  $\mu$ g de darbepoetin alfa equivale a 200 UI de epoetina alfa).

**Tabla IV.** Valores de la ferritina sérica (ng/ml), el IST (%), la albúmina sérica (g/dl) y la PCR (mg/ml) en los grupos del estudio. Valores expresados como media (95% intervalo de confianza) excepto el KtV se expresa como la media y los valores mínimo y máximo

Grupo	Tiempo	Ferritina sérica (ng/ml)	IST (%)	Albúmina sérica (g/dl)	PCR (mg/ml)	KTV
Cambio dosis altas	Semana 0	370 (198-542)	34,8 (26,1-43,5)	3,70 (3,41-3,99)	0,89 (0,40-1,38)	1,55 1,23-1,9
	Semana 12	330 (204,4-455,4)	32,9 (23,8-41,9)	3,48 (3,18-3,78)	1,63 (0,04-3,21)	
	Semana 24	335 (218-450)	34,4 (27,8-41,0)	3,59 (3,2-3,94)	1,39 (-0,06-2,8)	1,54 1,22-1,9
Cambio dosis bajas	Semana 0	344 (238-449)	37,3 (26,7-47,9)	3,91 (3,7-4,1)	0,90 (0,3-1,50)	1,41 1,21-2
	Semana 12	380 (263-494)	41,1 (29,3-52,9)	3,75 (3,5-3,9)	0,85 (0,3-1,4)	
	Semana 24	343 (222-464)	45,0 (26,9-63,0)	3,78 (3,5-4)	1,20 (0,5-1,9)	1,4 1,22-2
Control dosis altas	Semana 0	380 (309-450)	26,7 (7,7-45,6)	3,36 (2,9-3,8)	1,40 (0,8-2,0)	1,44 1,2-1,9
	Semana 24	307 (-67-680)	29,0 (24,7-33,3)	3,28 (2,8-3,8)	2,24 (1,1-3,4)	1,45 1,2-2
Control dosis bajas	Semana 0	344 (173-515)	37,7 (19,0-56,3)	4,02 (3,9-4,1)	0,40 (0,15-0,6)	1,46 1,24-2,6
	Semana 24	284 (185-382)	40,7 (27,9-53,4)	4,02 (3,8-4,3)	0,54 (0,3-0,7)	1,45 1,22-2,4

registraron las mismas variables, pero solo con una frecuencia trimestral.

Las concentraciones de la hemoglobina se registraron mediante un contador Coulter con una frecuencia mensual durante los tres meses previos al inicio del seguimiento prospectivo (semanas -12 a -4), con una frecuencia semanal durante el primer mes después del inicio del seguimiento prospectivo (semanas 0 a 4) y quincenal posteriormente (semanas 6 a 24).

Se calcularon los índices de resistencia (IR) a darbepoetin alfa (IRD) y a epoetina alfa (IRE) dividiendo la dosis total semanal ponderada administrada del agente por las concentraciones de hemoglobina. Con el fin de poder comparar ambos IR, el IRD se multiplicó por 200 de acuerdo con la equivalencia en masa peptídica entre ambos productos (1  $\mu$ g de darbepoetin alfa equivale a 200 UI de epoetina alfa).

### Estadística

Los datos obtenidos se procesaron estadísticamente mediante el programa SPSS 12 en versión española. Los resultados se describen como la media y la desviación típica para las variables normales y con la mediana y percentiles en las no paramétricas. En el caso de la proteína C reactiva, con una distribución logarítmica, se recurrió a aplicar logaritmos para normalizarla.

Se comparó la evolución del IRE e IRD en cada paciente, mediante técnicas pareadas: ANOVA para datos repetidos o test de Dunnet. Valorando la influencia del cambio o no a Darbepoetina y el grado de respuesta (Alto o bajo). Relaciones intragrupo e intergrupo mediante ANOVA para los datos evolutivos del IRE e IRD y los otros covariantes estudiados. Correlaciones bivariadas entre IRE e IRD y los otros parámetros estudiados.

Para comparar la distribución entre los cuatro grupos las variables categóricas, como el sexo, tipo de dializador y técnica, se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta cuando era preciso.

### RESULTADOS

Los controles iniciales mostraron una ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio respecto a la edad, el sexo, la etiología de la insuficiencia renal crónica, la comorbilidad, la técnica de diálisis, el uso de líquido de diálisis ultrapuro y los tratamientos coadyuvantes entre el grupo de IR alto, el de IR bajo y los dos grupos controles. Las características demográficas y basales se resumen en la tabla I.

Una mayor comorbilidad, valorada mediante el índice de Charlson, se correlacionó con unas mayores necesidades de epoetina alfa y un IR más elevado,  $p = 0,015$ . El IRE basal se correlacionó inversamente con la albuminemia,  $p = 0,043$  y el KtV,  $p = 0,011$ . El índice de Charlson se correlacionó inversamente con la albuminemia,  $p = 0,004$  y positivamente con la PCR,  $p = 0,038$ . La albuminemia se correlacionaba, inversamente, con la PCR,  $p < 0,000$ , tanto al inicio como al final del estudio.

En 5 de los 34 pacientes que se incorporaron al estudio (3 en el grupo de dosis altas que cambió a darbepoetin alfa y 2 en el grupo de dosis bajas que cambió a darbepoetin alfa) no pudo completarse el seguimiento hasta la semana 24 tras el cambio. Las causas del abandono del seguimiento fueron: un trasplante renal en 3 pacientes; el fallecimiento en uno y el traslado de centro en otro.

Las concentraciones de hemoglobina se mantuvieron estables en todos los grupos a lo largo de todo el período de seguimiento del estudio, con unos valores medios que oscilaron entre los 11,5 y los 13,3 g/dl. Durante todo el estudio no hubo cambios significativos en los niveles de hemoglobina en ninguno de los grupos (tabla II).

En los dos grupos de pacientes que cambiaron a darbepoetin alfa, se registró al final del estudio una disminución de la dosis de darbepoetina necesaria, respecto a la dosis equivalente de conversión (tabla III). Por el contrario, en los grupos control, no se observó una disminución de las necesidades de epoetina.

Paralelamente a lo observado con la dosis, se constató una disminución del índice de resistencia al tratamiento en los dos grupos de pacientes que cambiaron a darbepoetin alfa, disminución que no se produjo en los grupos control (tabla III). Así pues, en el grupo tratado con dosis altas que cambió a darbepoetin alfa, el IRD al final del estudio (semana 24) había disminuido un 23,9% respecto al IRE en el momento del cambio (semana 0), en este subgrupo, la disminución fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ), mientras que en el grupo control, tratado con dosis altas de epoetina alfa, el IRE durante este mismo período aumentó un 9,8%, no significativo. De forma similar, en el grupo que cambió a dosis bajas de darbepoetin alfa, se registró una disminución no significativa del IRD al final del estudio del 13,4% respecto al IRE en el momento del cambio, a diferencia de lo observado en el grupo control tratado con dosis bajas, en el que el IRE durante este mismo período aumentó un 21,6%, cambio tampoco significativo (fig. 2).

A lo largo del estudio no se observó ninguna relación significativa entre el IRD y las variaciones de la ferritina sérica y el IST, cuyos valores en todo mo-

mento se mantuvieron por encima de los 100 ng/ml y el 20-25%, respectivamente (tabla IV).

## DISCUSIÓN

La deficiencia de hierro es la causa más importante de resistencia al tratamiento con AEE. En los pacientes en hemodiálisis, la ferropenia suele aparecer por una absorción intestinal de hierro inadecuada o por la existencia de pérdidas crónicas a través del aparato digestivo o durante la hemodiálisis<sup>11</sup>. En los pacientes en hemodiálisis, la pérdida de hierro suele oscilar entre los 2-3 gramos anuales, una cantidad superior al hierro almacenado en los depósitos férricos. En este estudio, todos los pacientes estaban bien repleccionados de Fe, según indican tanto sus niveles de ferritina como el IST, por lo que no parece que sea ésta la causa que explica su diferente respuesta a los AEE. Aunque la comorbilidad de los pacientes, valorada mediante el índice de Charlson, fue mayor en los pacientes con mayores necesidades de AEE, la diferencia no adquiriría significación estadística.

La presencia de un trastorno inflamatorio eleva la resistencia al tratamiento con AEE, habitualmente, mediante la producción de citoquinas inflamatorias que interfieren con el metabolismo del hierro, reduciendo su disponibilidad en la médula ósea y causando una deficiencia de hierro funcional. El mismo proceso de diálisis puede asociarse, así mismo, a un aumento de la inducción de citoquinas y a la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria. Factores relacionados con el proceso de diálisis, como un alto nivel de contaminación bacteriológica en el líquido de diálisis, pueden inducir la activación de los monocitos y aumentar las concentraciones séricas de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6<sup>12</sup>. Diversos estudios han señalado cómo la respuesta inflamatoria a la contaminación bacteriológica en el líquido de diálisis puede contribuir, significativamente, a una disminución de la ferritina sérica y del índice de saturación de la transferrina (IST), por lo que se recomienda la utilización de un líquido de diálisis ultrapuro<sup>12,13</sup>. En este estudio, todos los pacientes se dializaban con líquido de diálisis ultrapuro, por lo que no parece residir en este aspecto la diferente respuesta a los AEE.

El IR de una población en hemodiálisis se relaciona, en nuestra experiencia, con una serie de parámetros clínicos y bioquímicos de la hemodiálisis. Se relaciona de una forma directa con: la concentración de la proteína C reactiva (PCR) y la ferritina y de una forma inversa con: la albúmina sérica, índice de masa corporal (IMC) y el Kt/V<sup>16</sup>. En este estudio, se relacionaba significativamente, con la albuminemia y

el KtV. El Kt/V se ha señalado que incide de forma significativa sobre la dosis y la resistencia a epoetina alfa, independientemente de la utilización de membranas sintéticas compatibles y de la frecuencia de la diálisis<sup>17</sup>. Esta variable fue significativa incluso en pacientes con un Kt/V mayor o igual a 1,4, superior al establecido para calificar a la diálisis como adecuada, lo que indica el valor de este último parámetro sobre el IRE, independientemente de la biocompatibilidad y la permeabilidad<sup>18</sup>. La existencia en las dos variables, Kt/V e IRE, de un cofactor común como es el peso del paciente puede influir en el significado de esta relación.

También se ha descrito una relación entre el IRE y el nivel de cloraminas en el líquido de diálisis. Así, disminuye con el cambio del carbón activado en el tratamiento del agua para diálisis<sup>14</sup>. El IRE disminuye con el paso de membranas celulósicas a polisulfona de alta permeabilidad<sup>15</sup> y con el cambio de hemodiálisis convencional a técnicas de hemodiafiltración como la HDF-OL y la AFB. En este estudio, sin embargo, no se encontró una relación del IRE con estos parámetros.

Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la eficacia de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis<sup>6,8,9,19-25</sup> y se observa que el cambio a darbepoetina alfa iv en pacientes estables previamente tratados con epoetina alfa iv, tanto a dosis altas (> 10.000 U/sem) como a dosis bajas (< 4.000 U/sem), se acompaña de una disminución del índice de resistencia a darbepoetina alfa (IRD), a lo largo del estudio. Por el contrario en los pacientes del grupo control, que siguieron recibiendo epoetina alfa a dosis altas o bajas, el IRE aumentó, aunque no significativamente. Esta diferencia es más marcada y significativa en el grupo con IRE elevado que en el de IRE bajo.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con epoetina alfa siguieron una pauta de tres veces por semana, por lo que los mejores resultados en cuanto al IR observados con darbepoetina alfa no pueden atribuirse a una disminución de la eficacia de rHuEPO debido al aumento de los intervalos entre dosis. Aunque en ambos grupos se constató una disminución en el IRD, ésta fue mayor en el grupo que requería dosis altas, lo que refleja una mejor relación del IRD frente al IRE en este grupo de pacientes (disminución del 23,9% frente al 13,4% en el grupo tratado con dosis bajas) (fig. 2). El IRE aumentó un 9,8% en el grupo de dosis altas y hasta un 21,6% en el que recibió dosis bajas, aunque estos cambios no fueron significativos. Por tanto, estos mejores resultados tras el cambio a darbepoetina alfa en el grupo que requería dosis altas no parecerían reflejar una disminución de la resistencia a los AEE en todos los

grupos, sino principalmente una mayor efectividad de darbepoetin alfa.

Todos los pacientes del estudio presentaron unas características demográficas y basales similares y fueron tratados en la misma unidad, por el mismo equipo y aplicando los mismos criterios. Tampoco se registraron diferencias significativas en la comorbilidad de los pacientes en los distintos grupos de tratamiento ni en la aparición de procesos intercurrentes relevantes, como hemorragias e infecciones, durante el estudio, por lo que se deduce que el IR está condicionado por el agente estimulador de la eritropoyesis que se administre, siendo significativamente menor en nuestro estudio el índice de resistencia a darbepoetin alfa que a epoetina alfa. Por no ser un estudio aleatorizado y en una pequeña muestra de pacientes, no podemos descartar la existencia de algún factor de confusión no controlado.

En un porcentaje importante de pacientes en hemodiálisis crónica, aparece una resistencia relativa o respuesta subóptima a la epoetina alfa. Son pacientes que precisan dosis elevadas de epoetina alfa para lograr una hemoglobina mayor de 11 g/dl. En nuestra experiencia, un 10% de los pacientes precisaban dosis superiores a 9.000 U/sem por vía subcutánea y estos pacientes consumían el 23% de la epoetina alfa de toda la Unidad de Diálisis<sup>1</sup>. Al pasar a la administración de epoetina alfa por vía iv el consumo para mantener unas cifras equivalentes de hemoglobina aumentó una media de un 30% y el problema de los pacientes con una hiporrespuesta se acrecentó<sup>26</sup>. En estos pacientes con epoetina alfa por vía iv, un 48% precisaban más de 9.000 UI/sem y el 35% más de 12.000 UI/sem, consumiendo estos pacientes el 59% de la epoetina alfa total. Se puede deducir que la biodisponibilidad de la epoetina alfa empeora al pasar de administrarse por vía subcutánea a intravenosa. Esto no sucedería con la darbepoetina que tendría una eficacia semejante por vía subcutánea e intravenosa.

A partir de los datos del estudio no puede, sin embargo, aventurarse ninguna hipótesis sobre si esta mayor efectividad de darbepoetin alfa respecto a epoetina alfa, determinada mediante el índice de resistencia, puede deberse a las características intrínsecas de esta molécula, a su distinto perfil farmacocinético o a otros factores todavía por determinar. La diferencia evidenciada se podría deber a un problema de biodisponibilidad de la epoetina alfa por vía intravenosa.

Diversos autores, han señalado que la relación de equivalencia entre la epoetina alfa y darbepoetin alfa no es lineal, sino que depende de varios factores, entre los que destaca especialmente la mayor diferencia entre el IR a epoetina alfa y darbepoetin alfa

cuanto mayores son las dosis requeridas y cuanto más prolongado es el período de administración<sup>5</sup>. Ello estaría relacionado con las distintas propiedades farmacocinéticas de darbepoetin alfa, cuyo distinto contenido en cadenas de hidratos de carbono le confiere una mayor semivida plasmática que actuaría como un factor determinante de la potencia relativa. Así pues, cuantos mayores sean las dosis requeridas del AEE, tanto por resultar necesarias dosis más altas como por la utilización de un esquema de dosificación más espaciado, mayor será la permanencia de darbepoetin alfa a concentraciones clínicamente eficaces en comparación con rHuEPO.

En el pasado, destacamos la tasa de mortalidad y la mejor supervivencia como mejor carta de presentación de una unidad de hemodiálisis<sup>27</sup>. También los ingresos hospitalarios son útiles como exponente de morbilidad. Creemos que el IR a los AEE es otro índice útil de valoración de un conjunto muy importante de parámetros que determinan la calidad del tratamiento que damos a nuestros pacientes.

En los pacientes en hemodiálisis con altos requerimientos de rHuEPO por vía iv tres veces a la semana para mantener una Hb apropiada, con un IRE elevado, al pasar a darbepoetina iv semanal disminuyen los requerimientos de esta en un 30%.

## AGRADECIMIENTOS

Proyecto realizado con la colaboración de Amgen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez García R, Rodríguez Benítez P, Villaverde M, Valderrábano F: El índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE) es un buen marcador de adecuación en diálisis. *Nefrología* 21: 606-7, 2001.
2. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 5): 1-50, 1999.
3. Allon M, Kleinman K, Walczyk M: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 72: 546-55, 2002.
4. MacDougall I, Gray S, Elston O: Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 2392-5, 1999.
5. Scott S: Dose conversion from recombinant human erythropoietin to darbepoetin alfa: recommendations from clinical studies. *Pharmacotherapy* 22: 160S-5S, 2002.
6. Locatelli F, Canaud B, Giacardy F: Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 18: 362-9, 2003.

7. Roger S, Cooper B: What is the practical conversion dose when changing from epoetin alfa to darbepoetin outside of clinical trials? *Nephrology* 9: 223-8, 2004.
8. Nissenson A, Swan S, Lindberg J: Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40: 110-8, 2004.
9. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann J: Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 62: 2167-75, 2002.
10. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40 (5): 373-83, 1987.
11. López Gómez J, Valderrábano F: Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 19 (Supl. 3): 4-9, 1999.
12. Sitter T, Bergner A, Schiffel H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207-11, 2000.
13. Hsu P, Lin C, Yu C: Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients - a prospective cross-over study. *J Nephrol* 17: 693-700, 2004.
14. Pérez García R, Verde E, Sanz A: r-HuEPO resistance and dialysate chloramine contamination in patients on hemodialysis. *Nephron* 86: 222-3, 2000.
15. Villaverde M, Pérez García R, Verde E: La polisulfona de alta permeabilidad mejora la respuesta de la anemia a la eritropoyetina en hemodialisis. *Nefrología* 19: 161-7, 1999.
16. Gunnell J, Yeun J, Depner T: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 63-72, 1999.
17. Movilli E, Cancarini G, Zani R: Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 111-4, 2001.
18. Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S: The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment? *Nephrol Dial Transplant* 16: 1971-4, 2001.
19. MacDougall I, Matcham J, Gray S: Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18: 576-81, 2003.
20. Locatelli F, Olivares J, Walker R: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 60: 741-7, 2001.
21. Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M: Darbepoetin alfa administered once monthly maintains haemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 898-903, 2004.
22. Ling B, Walczyk M, Agarwal A: Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 63: 327-34, 2005.
23. Martínez Castelao A, Reyes A, Valdés F: Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología* 23: 114-24, 2003.
24. Suranyi M, Lindberg J, Navarro J: Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 23: 106-11, 2003.
25. Toto R, Pichette V, Navarro J: Darbepoetin alfa effectively treats anemia in patients with chronic kidney disease with de novo every-other-week administration. *Am J Nephrol* 24: 453-60, 2004.
26. Carretero Dios D, López Gómez JM, Pérez García R, Rodríguez Benítez P, Gutiérrez Sánchez MJ, Jofré R: Comparación de las vías subcutánea e intravenosa en el tratamiento con epoetin-alfa de la anemia en la IRC. *Nefrología* 23 (Supl. 6): 70, 2003.
27. Villaverde M, Luño J, Verde E: Estudio de la supervivencia en un centro de diálisis. Seguimiento de 10 años (1986-1996). *Nefrología* 17: 532-4, 1997.