



Evaluación de la eficacia de la darbepoetina alfa subcutánea administrada en dosis única mensual en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis

P. M. Martínez, S. García de Vinuesa, M. Ortega Díaz, M. Goicoechea, F. Gómez Campderá y J. Luño
Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

RESUMEN

Introducción y objetivo: Hasta el momento se ha demostrado la eficacia de la darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) en administración subcutánea (sbc) con una frecuencia semanal o quincenal. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de la darbepoetina alfa sbc administrada en dosis única mensual en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) avanzada (estadios IV y V) prediálisis que mantenían niveles estables de hemoglobina (Hb) con darbepoetina alfa sbc administrada en dosis quincenal.

Material y métodos: Se seleccionaron para el estudio 15 pacientes que tenían niveles de Hb > 11 g/dl y recibían desde al menos 4 meses darbepoetina alfa sbc administrada quincenalmente. En ellos se mantuvo la dosis equivalente de darbepoetina alfa por vía sbc pero en administración mensual durante un año, sin modificación de la dosis. Durante el seguimiento se perdieron 8 pacientes por diferentes motivos, manteniéndose 12 pacientes a los 3 meses de seguimiento y quedando la muestra reducida a 7 pacientes al finalizar el estudio.

Resultados: A los 3 meses de seguimiento se objetiva una disminución estadísticamente significativa de la Hb y el hematocrito (Hto), aunque todos los pacientes mantuvieron Hb > 11 g/dl, así como una elevación estadísticamente significativa de la creatinina (Cr) y de la paratohormona (PTH) plasmáticas, permaneciendo el resto de las variables sin modificaciones. Al final del estudio, tras un año de seguimiento, no se aprecian cambios significativos en ninguna de las variables, manteniendo todos los pacientes Hb > 11 g/dl.

Conclusión: La darbepoetina alfa sbc mensual es una opción eficaz en el tratamiento de la anemia asociada a la IRP. La administración de una dosis de 1 mcg/kg/mes permitió en todos los pacientes mantener una adecuada corrección de la anemia según las guías clínicas (Hb > 11 g/dl).

Palabras clave: **Anemia. Darbepoetina alfa. Dosis mensual. Enfermedad renal crónica.**

EVALUATION OF EFFICACY OF DARBEPOETIN ALFA ADMINISTERED ONCE MONTHLY AS TREATMENT OF ANEMIA IN PREDIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

SUMMARY

Background: Darbepoetin alfa has demonstrated its efficacy when is administered subcutaneously once-weekly and once every 2 weeks as treatment of anemia in patients with chronic kidney disease (CKD). The aim of this study is to assess the efficacy of subcutaneous darbepoetin alfa administered once monthly in patients with progressive CKD who maintained stable levels of Hb treated on once every other week dosing.

Methods: Patients included in the study maintained hemoglobin (Hb) > 11 g/dl and were receiving darbepoetin alfa once every other week during at least 4 months. We studied a frequency interval dose change: once every other week frequency was converted to once monthly at equivalent dose. The study completers were 12 patients over the third month and 7 at the end of one year evaluation period.

Results: A statistic significant decrease in Hb and hematocrit (Hto) was observed over the third month, although all patients maintain Hb levels higher than 11 g/dl. At the same time it was appreciated a statistic significant increased on creatinine (Cr) and parathyroid hormone levels (PTH). At the end of one year evaluation period no differences were observed in any of variables.

Conclusion: Darbepoetin alfa administered once monthly is an efficacious option as treatment of anemia for patients with CKD. With a dose of 1 mcg/kg/month, all patients maintain Hb > 11 g/dl.

Key words: **Anemia. Darbepoetin alfa. Monthly dose. Chronic kidney disease.**

INTRODUCCIÓN

La darbepoetina alfa es una glucoproteína estimulante de la eritropoyesis a través del mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena y que se ha comenzado a utilizar recientemente en el tratamiento de la anemia asociada a la ERC. Se diferencia de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) en la cantidad de ácido siálico contenido en la molécula. El ácido siálico forma parte de las cadenas de carbohidrato y la darbepoetina alfa contiene 2 cadenas de carbohidrato más que la rHuEPO, siendo por lo tanto más rica en ácido siálico.

Existe una relación directa entre el ácido siálico contenido en la molécula y la vida media en suero, así como una relación inversa con la afinidad por su receptor.

Se estima que la darbepoetina alfa tiene una vida media en suero 3 veces superior que la rHuEPO. Cuando la molécula de eritropoyetina es desprovista del ácido siálico se elimina rápidamente de la circulación por vía hepática¹.

Hasta el momento se han realizado diversos ensayos clínicos con el fin de investigar si la darbepoetina

alfa es un tratamiento efectivo y seguro. Se han clasificado como estudios de corrección, de conversión y de mantenimiento². Los estudios de corrección tienen como finalidad determinar el efecto de la darbepoetina alfa en pacientes con ERC que no habían recibido previamente tratamiento con rHuEPO. Los estudios de conversión valoran la capacidad de la darbepoetina alfa para mantener estables los niveles de Hb en pacientes cuya anemia ha sido correctamente tratada con rHuEPO. Finalmente, los estudios de mantenimiento determinan la eficacia de la darbepoetina alfa para mantener los niveles de Hb a medio y largo plazo. El alargamiento de la vida media de la darbepoetina alfa respecto a la rHuEPO permite disminuir la frecuencia de su administración, demostrándose en algunos de estos estudios la eficacia de la darbepoetina alfa administrada quincenalmente^{3,4}. Puesto que se ha demostrado la eficacia y seguridad de la darbepoetina alfa administrada quincenalmente el siguiente paso y objetivo de este estudio es demostrar prospectivamente la eficacia de la darbepoetina alfa sbc administrada en dosis única mensual durante un tiempo de seguimiento de un año en pacientes con ERC con niveles de Hb previamente estables en tratamiento quincenal.

Tabla I. Características demográficas y basales

N.º de pacientes al inicio del estudio	15
Edad, años*	73 (23)
Aclaramiento de creatinina*	19,6 (9,1)
Sexo n (%)	
Hombres	7 (46,6)
Mujeres	8 (53,3)
Etiología de insuficiencia renal, n (%)	
Vascular	4 (26,6)
Desconocida	4 (26,6)
Nefropatía diabética	3 (20)
Lupus eritematoso sistémico	2 (13,3)
EPQA	1 (6,6)
Nefropatía por reflujo	1 (6,6)
Comorbilidad asociada, n (%)	
Hipertensión	8 (53,3)
Diabetes	5 (33,3)
Cardiopatía isquémica	3 (20)
Vasculopatía periférica	2 (13,3)

* Los datos aparecen como mediana y rango intercuartílico; EPQA: enfermedad poliquística del adulto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes seleccionados para el estudio estaban recibiendo darbepoetina alfa sbc administrada quincenalmente y mantenían niveles estables de Hb (Hb > 11 mg/dl) desde al menos 4 meses. Se requería que fuesen mayores de 18 años y padecían una ERC con aclaramiento de Cr \leq 40 ml/min, no recibiendo ninguno de ellos terapia renal sustitutiva.

La modificación del tratamiento, objeto del estudio, fue la administración de darbepoetina alfa sbc mensual, pautándose el doble de la dosis administrada quincenalmente con mediana de 70 (40) mcg/mes, (1,02 (0,61) mcg/kg/mes).

El primer control analítico se efectúa quince días tras la última dosis de darbepoetina alfa quincenal. Tras tres dosis mensuales y en medio de dos administraciones sucesivas se efectúa el segundo control analítico, realizándose el último quince días tras la doceava dosis mensual.

Análisis estadístico

Se han empleado técnicas básicas de estadística descriptiva para el análisis inicial de las variables estudiadas y se utilizó como medida de tendencia central la mediana, al tratarse de una muestra pequeña, ya que no está influenciada por los valores extremos, considerándose como medida de dispersión el rango intercuartílico.

Para valorar la asociación estadística entre las variables se utilizó el test de Wilcoxon.

Análisis de la muestra

Inicialmente se seleccionaron para el estudio 15 pacientes, reflejándose en la tabla I las características demográficas y basales de los mismos.

Todos estaban recibiendo darbepoetina alfa administrada quincenalmente desde hacía entre 4 y 18 meses con una dosis según la mediana de 35 (20) mcg/15 días, (0,51 (0,30) mcg/kg/15 días) manteniendo todos una Hb > 11 g/dl, con mediana de 13,5 (0,9) g/dl y hematocrito de 40,1 (2,1)%.

Simultáneamente un 27% de los pacientes estaban siendo tratados con sucrato de hierro intravenoso, otro 45% mantenía sulfato ferroso oral y todos recibían tratamiento antihipertensivo con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA), sin existir ninguna modificación en esta medicación a lo largo del estudio (tabla II).

Durante el seguimiento fue necesario excluir a tres pacientes en el periodo inicial de tres meses por presentar patología intercurrente grave que precisó ingreso hospitalario, tratándose de un caso de hemorragia digestiva alta, un infarto agudo de miocardio y una fractura traumática de cadera. Posteriormente se perdieron cinco pacientes, uno por iniciar programa de hemodiálisis, otra fue diagnosticada de carcinoma de mama, en otro se perdió el seguimiento y en otros dos casos el facultativo decidió cambiar la pauta de tratamiento con darbepoetina alfa a quincenal por un descenso en la Hb, aunque se había mantenido en los dos pacientes superior a 11 g/dl. En consecuencia finalizaron el seguimiento 7 pacientes.

RESULTADOS

Tras tres meses de seguimiento se observa un descenso significativo de la Hb y el Hto con respecto a la pauta quincenal (tabla III), aunque los 12 pacientes a los que se hizo el control analítico seguían manteniendo unos niveles de Hb > 11 g/dl: 4 pa-

Tabla II. Evolución de la presión arterial y del tratamiento antihipertensivo

	PAS (mmHG)	PAD (mmHG)	Fármacos/ paciente
Basal	145 (38)	80 (17)	3 (1,7)
3 meses	154 (33)	80 (6)	2 (2)
	ns	ns	ns
12 meses	145 (10)	69 (14)	3 (2,2)
	ns	ns	ns

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico; ns: no significativo.

Tabla III. Evolución analítica

	Hto (%)	Hb (g/dl)	Cr (mg/dl)	CCr (ml/min)	Ferritina (mcg/l)	PTH (pg/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)
Basal	40,1 (2,1)	13,5 (0,9)	2,6 (2,1)	20 (8,6)	118 (236)	163 (137)	9,3 (0,8)	3,7 (0,8)
3 meses	37,9 (2,6) p = 0,017	12,8 (1) p = 0,018	2,9 (1,9) p = 0,013	18,2 (10,9) ns	155 (131) ns	291 (325) p = 0,008	9,1 (0,9) ns	3,7 (0,7) ns
12 meses	38,1 (3,1) ns	12,9 (0,8) ns	2,4 (1,9) ns	18,4 (12,3) ns	164 (157) ns	116 (308) ns	9,5 (0,5) ns	3,5 (0,7) ns

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico; ns: no significativo.

cientes mantenían Hb entre 12 y 13 g/dl, 6 pacientes tenían Hb \geq 13 g/dl y en el restante la cifra de Hb fue de 11,7 g/dl.

Respecto al resto de las variables estudiadas se pudo objetivar una elevación estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de Cr y de PTH, manteniéndose el calcio, el fósforo y la presión arterial sin modificaciones estadísticamente significativas (tablas II y III).

Al año de seguimiento no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa de las variables estudiadas, aunque se puede destacar una discreta disminución del valor de la mediana de la Hb y el Hto respecto al inicio. De los 7 pacientes que finalizaron el estudio, 3 mantenían Hb > 13 g/dl y los otros 4 tenían Hb entre 12 y 13 g/dl.

DISCUSIÓN

La anemia en los pacientes con ERC que no reciben tratamiento renal sustitutivo está infradiagnosticada, presentando un gran porcentaje de los mismos cuando inician diálisis una concentración de Hb inferior a la recomendada por las guías de buena práctica clínica^{5,6}.

Según las guías europeas, European Best Practice Guidelines (EBPG) todos los pacientes con IRC deberían mantener una concentración de Hb > 11 g/dl (hto > 33%)⁷.

En la actualidad se considera que la concentración de Hb cae por debajo de 11 g/dl cuando el aclaramiento de Cr es inferior a 30 ml/min (ERC estadio IV según las guías K/DOQI)^{8,9,10-13}, siendo el descenso de la Hb en algunos pacientes como los diabéticos incluso más precoz (con un aclaramiento de Cr en torno a 45 ml/min)^{14,15}.

El estado de anemia condiciona una morbi-mortalidad más elevada con trastornos en ocasiones parcialmente irreversibles como la hipertrofia ventricular izquierda¹⁶. Se ha evidenciado que el tratamiento precoz de la anemia disminuye la mortalidad durante el primer año de diálisis¹⁷. Asimismo, se ha

demostrado que la concentraciones bajas de la Hb al inicio de la diálisis aumentan significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares y de muerte en el primer año de diálisis^{16,18}.

Una de las razones por las que no se trata la anemia adecuadamente en los pacientes con ERC que no reciben tratamiento renal sustitutivo es la necesidad de la administración frecuente de inyecciones de rHuEPO para mantener niveles estables de Hb¹⁹.

En este sentido se ha desarrollado la darbepoetina alfa, molécula que tiene una vida media aproximadamente 3 veces mayor que la rHuEPO y que por tanto permite espaciar su administración¹.

En los estudios realizados hasta la actualidad se ha demostrado la eficacia de la darbepoetina alfa administrada quincenalmente. Con respecto a su administración mensual se ha realizado un estudio en pacientes con niveles de Hb estable en diálisis demostrándose un mantenimiento eficaz y seguro de la concentración de Hb en la mayoría de los pacientes²⁰.

Los resultados del presente trabajo muestran que a los tres meses de seguimiento con la administración mensual de darbepoetina alfa sbc en pacientes con IRC avanzada (estadios IV y V) que no reciben tratamiento renal sustitutivo se produce una disminución estadísticamente significativa de los niveles de Hb y Hto, siendo la dosis mensual (1,02 (0,6) mcg/kg/mes) similar a la administrada con dos inyecciones quincenales (0,51 (0,3) mcg/kg/15 días), y habiéndose mantenido con el tratamiento quincenal niveles de Hb estables.

No obstante, esta disminución en los niveles de Hb y Hto es muy discreta, presentando todos los pacientes una concentración de Hb > 11 g/dl como se recomienda en las guías EBPG⁷.

Con respecto al resto de las variables analizadas destaca una elevación estadísticamente significativa al finalizar el seguimiento de la Cr y de la PTH. Este empeoramiento de la insuficiencia renal como evolución de la IRC pudiera justificar también el empeoramiento de la anemia y haber contribuido a aumentar el requerimiento de las necesidades de

darbeopetina alfa en los pacientes estudiados para mantener similares niveles de Hb.

Tras un año de seguimiento no existen cambios estadísticamente significativos respecto a ninguna de las variables estudiadas, manteniendo todos los pacientes Hb > 11 g/dl. La pérdida de significación estadística podría deberse a una disminución en el tamaño de la muestra al finalizar el estudio, siendo el valor de la mediana de la Hb y el Hto muy similar al observado a los tres meses de seguimiento y discretamente menor que al inicio del estudio.

Se puede concluir que la administración mensual de darbeopetina alfa sbc es un tratamiento eficaz para mantener los niveles de Hb en la anemia asociada a la ERC. Con dosis de 1 mcg/kg/mes todos los pacientes mantienen Hb > 11 mg/dl, aunque a los tres meses de seguimiento se produce una disminución de la Hb y el Hto en relación con la misma dosis administrada en dos inyecciones quincenales. En determinados casos en los que el tratamiento de la anemia se dificulte por la necesidad de inyecciones frecuentes esta opción de tratamiento puede ser adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- Egrie JC, Browne K: Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 3-13, 2001.
- MacDougall IC: An overview of efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 14-21, 2001.
- Vanrenterghem Y, Barany P, Mann J y cols.: Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) maintains hemoglobin in ESRD patients when administered once weekly or once every other week. *J Am Soc Nephrol* 10: 270, 1999.
- Graf H, Lacombe J-I, Braun J, Gomes de Costa AA, and the European/Australian NESP 980140/194 Study Group: Novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) effectively maintains hemoglobin when administered at a reduced dose frequency compared with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) in ESRD patients. *J Am Soc Nephrol* 11: A1317, 2000.
- Valderrábano F, Hörl WH, MacDougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP: Pre-dialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant* 18: 89-100, 2003.
- Hörl WH, MacDougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP, Valderrábano F: Predialysis survey on anemia management: patient referral. *Am J Kidney Dis* 41: 49-61, 2003.
- Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 2): ii2-ii15, 2004.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Am J Kidney Dis* 39 (Supl. 1): S1-S266, 2002.
- Eschbach JW, Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 28: 1-5, 1985.
- Erslev AJ, Besarab A: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622-630.
- Hakim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 11: 238-247, 1988.
- Chandra M, Clemons GK, McVicar MI: Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 113: 1015-1021, 1988.
- McGonigle RJ, Boineau FG, Beckman B y cols.: Erythropoietin and inhibitors of *in vitro* erythropoiesis in the development of anemia in children with renal disease. *J Lab Clin Med* 105: 449-458, 1985.
- Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S y cols.: Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 11: 83-86, 1998.
- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, MacDougall IC, Watkins PJ: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24: 495-499, 2001.
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J y cols.: Effect of haemoglobin levels in haemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 58: 1325-1335, 2000.
- Xue JL, St Peter WL, Ebben JP, Everson SE, Collins AJ: Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am J Kidney Dis* 40: 1153-1161, 2002.
- Levin A, Thompson CR, Ethier J y cols.: Left ventricular mass index increase in early renal: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 34: 125-134, 1999.
- Molina M, García MA, Navarro MJ, Pérez F, Cacho M, De Gracia MC: Tratamiento de la anemia renal con administración una vez cada dos semanas de darbeopetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis previamente tratados con epoetina alfa. *Nefrología* 24(1): 54-59, 2004.
- Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, Walker R, Gray SJ: Darbeopetina alfa administrada una vez al mes mantiene los niveles de hemoglobina en pacientes estables de diálisis. *Nephrol Dial Transplant* 19: 898-903, 2004.