

# REPERCUSIÓN EN LA ANEMIA RENAL EN PACIENTES CON HD TRAS CAMBIAR LA FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN DE DARBEPOETINA ALFA DE SEMANAL A QUINCENAL

Antonia Alfaro Cuenca<sup>1</sup>, Vanesa Fernández Martínez<sup>2</sup>, Virginia Sidrach de Cardona García<sup>2</sup>

*Hospital Santa María del Rossel. Cartagena. Murcia  
Nefroclub Carthago. Cartagena. Murcia*

## INTRODUCCIÓN

Desde la introducción en el mercado de los factores estimulantes eritropoyéticos para el tratamiento de la anemia renal, se ha conseguido un adecuado control de ésta en los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis (ERC), principal complicación de éstos [1]; disminuyendo la morbimortalidad y las transfusiones sanguíneas, y previniendo la hipertrofia en el ventrículo izquierdo y el daño vascular [2], lo que se traduce en un aumento de la calidad de vida de estos pacientes [3].

Diversos ensayos indican que la darbepoetina alfa, una glicoproteína estimulante de la eritropoyesis con mayor contenido en ácido siálico, es eficaz tanto para prevenir la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, como para tratarla [4, 5].

Este mayor contenido en ácido siálico, le confiere una mayor vida media en suero y una mayor actividad biológica, lo que permite disminuir la frecuencia de su administración, demostrándose en algunos estudios la eficacia de la darbepoetina alfa administrada quincenalmente [6, 7, 8, 9], lo que implica un menor riesgo biológico para enfermería, y también un ahorro en los costes del tratamiento de la anemia.

Sin embargo, ninguno de estos estudios compara la eficacia de la administración semanal de darbepoetina alfa con la administración quincenal.

El presente estudio fue desarrollado para determinar los cambios producidos en los niveles de hemoglobina, dosis de darbepoetina e índice de resistencia del factor estimulante eritropoyético (IRFEE) tras modificar la frecuencia de la dosis administrada, de semanal a quincenal.

## OBJETIVOS

Evaluar la eficacia de la administración intravenosa cada dos semanas de darbepoetina alfa en pacientes con ERC en hemodiálisis y anemia renal, estables bajo tratamiento semanal con darbepoetina alfa.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Criterios de Inclusión

Pacientes prevalentes con ERC estadio 5 en hemodiálisis con agua ultrapura en nuestra área de salud durante más de 6 meses. Que presentaban anemia en tratamiento con darbepoetina alfa de forma semanal durante más de 12 semanas, con niveles estables de hemoglobina durante las últimas 8 semanas (sin variaciones superiores a 1,5 gr/dl), sin variaciones en la dosis de Darbepoetina superiores al 15% en las 8 semanas previas al estudio, sin transfusiones sanguíneas en este periodo y con niveles adecuados de ferrocínica (ferritina entre 200 y 500 mg/dl).

### Diseño del Estudio

Se realiza un estudio prospectivo aleatorio de 24 semanas de duración.

La dosis quincenal de Darbepoetina se obtiene multiplicando por 2 la dosis semanal, realizándose posteriores modificaciones para mantener entre 11 y 14 gr/dl los valores de hemoglobina (según recomendaciones de las guías europeas de la anemia renal).

No se permiten cambios significativos en la pauta de diálisis.

### Variables

Como variable principal hemos seleccionado el Índice de Resistencia al factor estimulante eritropoyético (IRFEE), definido por la dosis semanal de Darbepoetina /Kilogramo de peso /cifras de hemoglobina.

Y como variables secundarias: Hemoglobina, dosis de Darbepoetina, ferritina, IST, Kt/V, PTH, PCR.

### Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos obtenidos se empleó el programa SPSS 13.0 Windows. Las variables cuantitativas se expresan como media, rango y desviación estándar; y las cualitativas como frecuencias y porcentajes. Se realiza la prueba de Kolmogorov- Smirnov para comprobar la normalidad de las variables. Para la comparación de muestras cuantitativas pareadas se usó la t de student y el análisis de la varianza (ANOVA univariante y multivariante). Y F de Friedman para comprobar la significación clínica de los resultados. Se acepta significación estadística para  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

Seleccionamos un total de 109 pacientes, de los cuales finalizaron el estudio 96 (trasplante 4, pérdida de seguimiento 3, exitus 2, fuera del estudio por hemorragia 1 y por cirugía 3).

Tabla I. Características demográficas

Permanencia en hemodiálisis, meses	48,91 ± 42,47 (rango 6 - 207)
Edad, años	63,00 ± 15,19 (rango 20 - 87)
Sexo, n (%)	
Hombres	58 (60,4%)
Mujeres	38 (39,6%)
Causas de insuficiencia renal, n (%).	
Desconocida	26 (27,1 %)
Diabetes	20 (20,8 %)
Vascular	13 (13,6 %)
Intersticial	8 (8,3 %)
Hereditarias	9 (9,4 %)
Glomerular	20 (20,8%)
Modalidad de Hemodiálisis, n (%)	
HD convencional	75 (78,1 %)
HDF en línea	21 (21,9 %)
Ferrotterapia IV, n (%)	
Si	82 (85,4 %)
No	14 (14,6 %)
Peso Medio	67,8 ± 13,01

Los datos aparecen como media ± desviación estándar y porcentajes.

La tabla II compara el IRFEE, niveles de Hb y dosis de darbepoetina basales con previos, para comprobar la estabilidad de éstos:

	PREVIO (-8 semanas)	PREVIO (-4 semanas)	BASAL	p*
IRFEE	0,0364 ± 0,0239	0,0358 ± 0,0233	0,0359 ± 0,0235	ns
Dosis/Kg peso/Hb				
Hb (gr/dl)	12,40 ± 0,82	12,52 ± 0,81	12,49 ± 0,84	ns
DOSIS (mcg/kg peso)	58,18 ± 34,52	58,07 ± 34,86	58,02 ± 34,58	ns

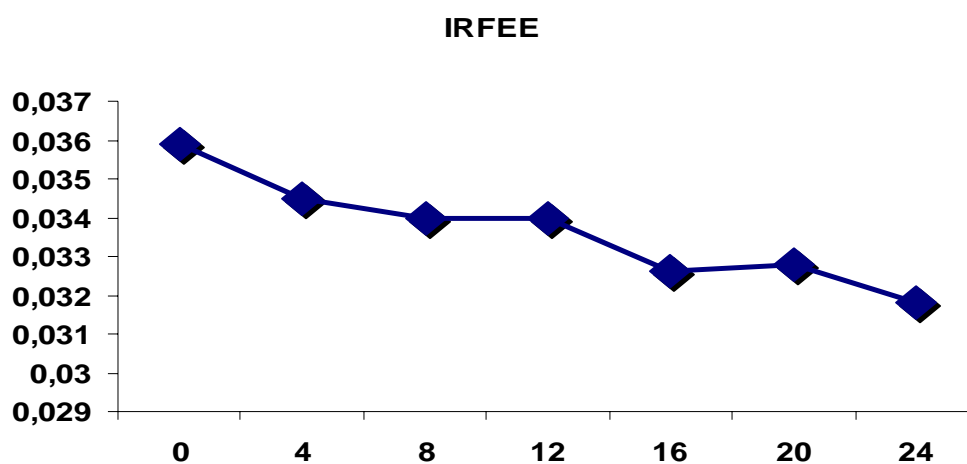
Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t-student.

Tabla III. IRFEE en las 24 semanas, y comparación con basal.

	IRFEE (Dosis/kg peso/Hb)	p*
BASAL	0,0359 ± 0,0235	
4 SEMANAS	0,0345 ± 0,0228	ns
8 SEMANAS	0,0340 ± 0,0221	ns
12 SEMANAS	0,0340 ± 0,0218	ns
16 SEMANAS	0,0326 ± 0,0204	0,033
20 SEMANAS	0,0328 ± 0,0202	0,058
24 SEMANAS	0,0318 ± 0,0204	0,016

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t-student.

Gráfico 1. Evolución del IRFEE a lo largo del estudio.



Los datos aparecen como media (p 0,040, F de Friedman).

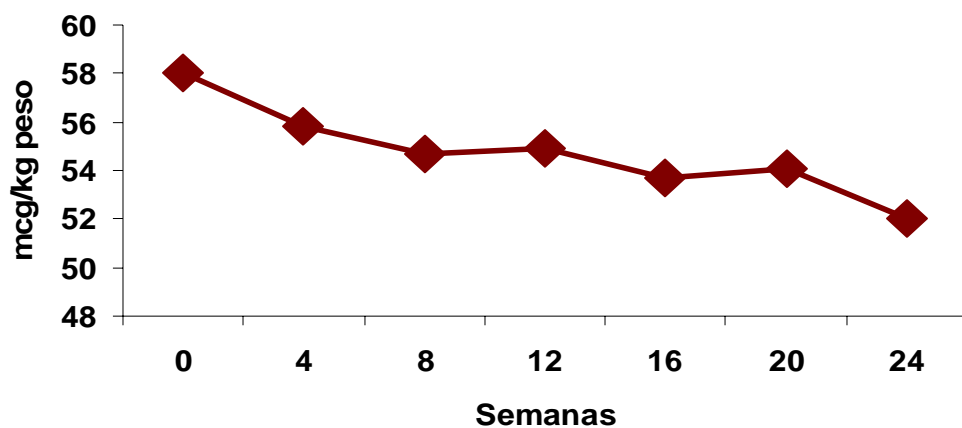
Tabla IV. Dosis Quincenal Darbeopetina en las 24 semanas, y comparación con basal.

	Dosis Quincenal (mcg/kg peso)	p*
BASAL	58,02 ± 34,58	
4 SEMANAS	55,83 ± 32,91	0,016
8 SEMANAS	54,69 ± 31,30	0,031
12 SEMANAS	54,90 ± 30,89	ns
16 SEMANAS	53,70 ± 29,46	0,045
20 SEMANAS	54,11 ± 29,70	ns
24 SEMANAS	52,03 ± 30,48	0,013

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t-student.

Gráfico 2. Evolución de la dosis quincenal de darbeopetina a lo largo del estudio.

### Dosis Darbepoetina



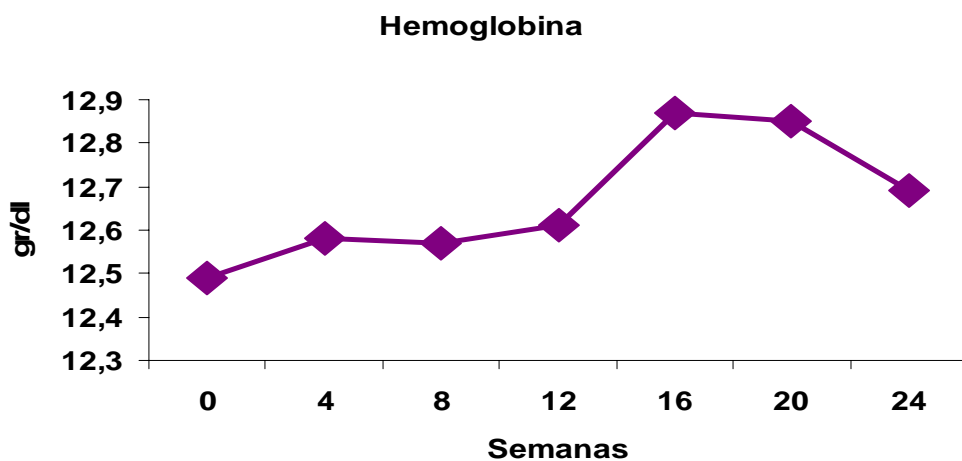
Los datos aparecen como media (ns, F de Friedman).

Tabla V. Niveles de hemoglobina (Hb) en las 24 semanas, y comparación con basal.

	Hemoglobina (gr/dl)	p*
BASAL	12,49 ± 0,84	
4 SEMANAS	12,58 ± 1,03	ns
8 SEMANAS	12,57 ± 0,99	ns
12 SEMANAS	12,61 ± 1,06	ns
16 SEMANAS	12,87 ± 1,04	0,005
20 SEMANAS	12,85 ± 1,05	0,006
24 SEMANAS	12,69 ± 0,83	ns

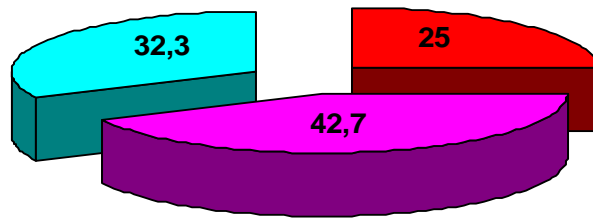
Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t-student.

Gráfico 3. Evolución de los niveles de hemoglobina a lo largo del estudio.



Los datos aparecen como media (p 0,007, F de Friedman)

Gráfico 4. Pacientes que modifican dosis de Darbepoetina tras su conversión a quincenal.

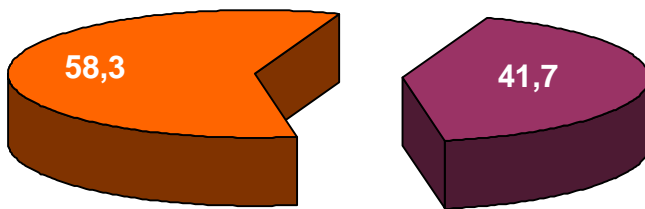


■ aumentan      ■ disminuyen      ■ igual

Los datos aparecen como porcentajes

Gráfico 5. Variaciones de dosis a lo largo del estudio para mantener niveles de Hemoglobina, divididas en 2 grupos (2 ó más variaciones y < 2 variaciones):

■ 2 o mas variaciones   ■ < 2 variaciones



Los datos aparecen como porcentajes

5 pacientes (5.21%), quedan fuera del rango al final del estudio (11-14 gr/dl); 1 paciente por debajo de rango y 4 por encima.

Tabla VI. Hemoglobina, dosis de Darbepoetina e IRFEE según variación de la dosis (grupo 1: pacientes que descienden dosis; grupo 2: pacientes que mantienen dosis; grupo3: pacientes que aumentan dosis), y su comparación.

	Descenso dosis Grupo 1	Igual dosis Grupo 2	Aumento dosis Grupo 3	p*
Hb	12.43 ± 0.83	12.43 ± 0.80	12.66 ± 0.90	0.653
Dosis	71.71 ± 37.81	48.39 ± 27.60	47.08 ± 29.60	< 0.001
IRFEE	0.0443 ± 0.0273	0.0309 ± 0.0196	0.0278 ± 0.0164	0.001

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*ANOVA (multivariante).

Tabla VII. Hemoglobina, dosis de Darbepoetina e IRFEE según variación de la dosis (grupo 1 y grupo 2), y su comparación.

	Descenso dosis Grupo 1	Igual dosis Grupo 2	p*
Hb	12.43 ± 0.83	12.43 ± 0.80	ns
Dosis	71.71 ± 37.81	48.39 ± 27.60	0.005
IRFEE	0.0443 ± 0.0273	0.0309 ± 0.0196	0.024

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t student.

Tabla VIII. Hemoglobina, dosis de Darbeopetina e IRFEE según variación de la dosis (grupo 1 y grupo 3), y su comparación.

	Descenso dosis Grupo 1	Aumento dosis Grupo 3	p
Hb	12.43 ± 0.83	12.66 ± 0.90	ns
Dosis	71.71 ± 37.81	47.08 ± 29.60	0.008
IRFEE	0.0443 ± 0.0273	0.0278 ± 0.0164	0.009

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t student.

Tabla IX. Hemoglobina, dosis de Darbeopetina e IRFEE según variación de la dosis (grupo 2 y grupo 3), y su comparación.

	Igual dosis Grupo 2	Aumento dosis Grupo 3	p
Hb	12.43 ± 0.80	12.66 ± 0.90	ns
Dosis	48.39 ± 27.60	47.08 ± 29.60	ns
IRFEE	0.0309 ± 0.0196	0.0278 ± 0.0164	ns

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t student.

Tabla X. Parámetros relacionados con la anemia al inicio y al final del estudio, y su comparación.

	INICIO	FINAL	p
Ferritina	348.88 ± 103.80	376.21 ± 135.31	ns
IST	34.85 ± 14.07	37.04 ± 15.21	ns
Kt/V	1.51 ± 0.22	1.57 ± 0.33	ns
PCR	0.71 ± 0.54	0.77 ± 0.78	ns
PTH	287.38 ± 249.94	297.41 ± 258.33	ns

Los datos aparecen como media ± desviación estándar. \*t student.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman la capacidad de darbepoetina alfa en el tratamiento de mantenimiento de la anemia en pacientes con ERC en hemodiálisis, administrada cada 15 días por vía intravenosa. A partir de la semana 16 se observa un descenso significativo del IRFEE (p 0.033) con respecto al basal. Lo mismo sucede en la semana 20 (p 0.058) y 24 (p 0.016). Confirmándose este descenso de forma clínicamente significativa (p 0.040, Friedman). Los niveles de hemoglobina de los pacientes aumentan a lo largo del periodo, de forma significativa (p 0.007) con la administración quincenal, sin variación significativa en las dosis de darbepoetina utilizadas.

El 43% de los pacientes disminuyen la dosis con la administración quincenal. Y el 42% precisa menos de dos variaciones de dosis a lo largo del estudio para mantener las cifras de hemoglobina entre 11 y 14 gr/dl, quedando al final del estudio solo un paciente fuera de rango por debajo.

La mayoría de los pacientes disminuyen la dosis con la administración quincenal, destacando que este grupo de pacientes son los que parten con mayor dosis de darbepoetina semanal y con un mayor IRFEE.

Los accidentes por exposición a material biológico son los más frecuentes en los trabajadores sanitarios, siendo los diplomados de enfermería los más afectados. Entre ellos las lesiones percutáneas producidas por agujas canuladas son las que se asocian a un mayor riesgo de adquisición de infecciones por microorganismos de transmisión sérica [10]. La administración menos frecuente de darbepoetina alfa conlleva una disminución del riesgo biológico por punción percutánea en los enfermeros.

Ateniéndonos a estos resultados, podemos concluir que la administración quincenal de darbepoetina es una opción eficaz para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC en hemodiálisis, reduciendo el número de administraciones y por tanto el riesgo biológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dra. Esther Bea Reyes. Conferencia en el XXIV Congreso Nacional SEDEN. Valencia. 1999.
2. Cannata JB. Alteraciones hematológicas en la Insuficiencia Renal Crónica. En Insuficiencia Renal Crónica (Segunda Edición). Llach, Valderrábano. Ediciones Norma. Madrid; 1997; Cap 15: 433.
3. Inmaculada Arranz Pérez, M<sup>a</sup> Carmen Castañeda Cano, M<sup>a</sup> Dolores Medina López. ¿Es la T.A. un factor limitante en la optimización de la anemia? Comunicación en el XXV Congreso Nacional SEDEN. Oviedo. 2000.
4. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al, for the European/Australian NESP 980202 Study Group: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 60:741-747. 2001.
5. Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J, et al: Treatment of anemia with darbopoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 23:106-111. 2003.
6. Locatelli F, Villa G, Backs W, Del Pino MD: A phase 3, multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial to evaluate the efficacy of aranesp (darbopoetin alfa) once every 2 weeks (Q2W) vs aranesp once weekly (QW) in patients on haemodialysis (HD). *Am Nephrology Dialysis Transplantation*, 20:181-260.2005 .
7. Alfaro Cuenca A, Gallego Jordán B, Martín Piñero M, Romero Espinosa E. Estudio coste-eficacia de dos estimulantes Eritropoyéticos para el tratamiento de la anemia en pacientes con IRC en hemodiálisis: epoetinum alfa y Darbopoetina alfa. Libro de comunicaciones del XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Palma de Mallorca, 2003: 39.
8. Alfaro Cuenca A, Gallego Jordán B, Martín Piñero M, Romero Espinosa E, Sidrach de Cardona García V. Tratamiento de la anemia con darbopoetina alfa en pacientes con IRC en hemodiálisis que no responden al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante o que reciben altas dosis. Libro de comunicaciones del XXIX Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Tenerife, 2004: 195-199.
9. Alfaro Cuenca A, Astorga Pérez F, Belchí Rosique F, Chica Arellano J. Cambios En El Tratamiento De La Anemia Renal En Pacientes Con Insuficiencia Renal Crónica Prediálisis: De Epoetinum Alfa a Darbopoetina Alfa.
10. Proyecto EPINETAC. Exposición ocupacional a sangre y material biológico en personal sanitario. *Med Clin (Barc)*; 122 (3:81-6); 2004.