

## TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON DARBEPOETINA ALFA EN PACIENTES CON IRC EN HEMODIÁLISIS QUE NO RESPONDEN AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE O QUE RECIBEN ALTAS DOSIS

Antonia Alfaro Cuenca\*, *Berta Gallego Jordán\**, Mónica Martín Piñero\*,  
Esther Romero Espinosa\*\*, Virginia Sidrach de Cardona García\*\*

\*Unidad de Hemodiálisis, Hospital Santa María de Rosell

\*\* Nefroclub Carthago. Cartagena. (Murcia).

### INTRODUCCIÓN

La anemia es un problema común en pacientes con IRC en diálisis, con efectos negativos sobre la morbimortalidad y su calidad de vida (1).

Desde hace más de una década, la eritropoyetina humana recombinante resulta eficaz en el tratamiento de la anemia renal, al incrementar los niveles de hemoglobina, reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas y mejorar la sintomatología de los pacientes, incrementando con ello su calidad de vida (2, 3). Si bien, algunos pacientes no responden al tratamiento con rHuEPO o precisan altas dosis para mantener niveles adecuados de hemoglobina (4, 5). Esta resistencia a la rHuEPO puede ser definida empíricamente como un ascenso de la cifra de hemoglobina inferior a 2 gr/dl tras 2 meses de tratamiento a una dosis suficiente de eritropoyetina (+ 150 ui/kg/semana), en un paciente con depósitos de hierro adecuados (6). Las posibles causas que conllevan una disminución de la respuesta o resistencia a la eritropoyetina son: hiperparatiroidismo, intoxicación por aluminio, inflamación crónica, neoplasias, hemólisis (4, 5, 7).

Recientemente ha aparecido un nuevo tratamiento para la anemia renal, la darbepoetina alfa, una glicoproteína estimulante de la eritropoyesis con mayor contenido en ácido siálico, lo que le confiere una mayor vida media y por tanto, una mayor actividad biológica (8). Diversos ensayos indican que la darbepoetina alfa tiene la misma eficacia que la eritropoyetina tanto para prevenir la anemia como para tratarla (9, 10), tanto en pacientes que no habían recibido previamente rHuEPO (11) como en pacientes tratados con ésta (12, 13, 14). Esta mayor vida media y actividad biológica de darbepoetina pudiera resultar más eficaz en pacientes con hiporespuesta a la epoetina.

El presente estudio fue desarrollado con el propósito de evaluar la eficacia de darbepoetina alfa en aquellos pacientes que presentan una hiporespuesta a la rHuEPO, o bien precisan altas dosis de la misma para mantener niveles adecuados de hemoglobina.

### OBJETIVOS

- Valorar la eficacia y seguridad de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia renal en pacientes en hemodiálisis hiporespondedores a la rHuEPO o que precisen altas dosis de la misma para mantener niveles adecuados de hemoglobina.

## **PACIENTES Y MÉTODO**

### ***Pacientes***

Pacientes en hemodiálisis mayores de 18 años, con más de 6 meses de tratamiento con epoetina alfa, que presentan Hgb < 11 gr/dl con dosis mayores de 300 ui/Kg/semana (hiporespondedores) o que precisan más de 200 ui/Kg/semana para mantener Hgb entre 11-13 gr/dl; estables en las 12 semanas previas al estudio: sin variación de dosis significativa (< 10%), sin cambios de hemoglobina sérica superiores a 1 gr/dl y sin transfusiones sanguíneas.

Todos recibían rHuEPO por vía intravenosa, mediante 2-3 administraciones semanales. Para mantener el estatus del hierro, todos los pacientes reciben hierro intravenoso en algún momento del estudio.

### ***Diseño del estudio***

Estudio prospectivo de 24 semanas de duración. Los pacientes seleccionados fueron convertidos a tratamiento intravenoso semanal de darbepoetina alfa, según el factor de conversión 1: 200 (1mcg de darbepoetina alfa por cada 200 ui de epoetina alfa, según equivalencia en masa peptídica).

Los pacientes fueron evaluados en función de su capacidad de mantener cifras estables de hemoglobina comprendidas entre 11 y 13 gr/dl, determinadas cada 4 semanas, en el caso de cambio de dosis la determinación se realizó con mayor frecuencia (cada 2 semanas). Cada 8 semanas se realizaron controles de estatus de hierro, dosis de darbepoetina e índice de resistencia (dosis darbe/Hgb).

Los efectos adversos clínicos fueron determinados al menos cada 4 semanas durante el estudio.

### ***Análisis estadístico***

Se realizó a través del programa spss 11.0 para Windows. Utilizando para variables cuantitativas: media, rango y desviación estándar, y para variables cualitativas porcentajes y frecuencias. Se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de las variables, y se aplica la "t" de student (distribución normal) y prueba de Wilcoxon (distribución no normal) para el contraste de medias de muestras relacionadas. Y chi cuadrado para variables cualitativas.

## **RESULTADOS**

### ***Análisis de la muestra***

Se seleccionaron para el estudio un total de 24 pacientes, de los cuales completaron las 24 semanas 22 (1 éxito y 1 trasplante). Las características demográficas y basales se resumen en la Tabla I, y están referidas a los pacientes que completan las 24 semanas de seguimiento.

### ***Eficacia***

La Tabla II muestra la evolución de la hemoglobina a lo largo del estudio. Los niveles medios de hemoglobina aumentaron con respecto al basal ( $11,30 \pm 0,94$ ) de forma significativa en los tres puntos de evaluación ( $12,40 \pm 1,03$ ,  $12,12 \pm 1,22$  y  $12,12 \pm 0,67$  a las 8, 16 y 24 semanas, respectivamente)

Tal como se muestra en la Tabla III, el índice de resistencia disminuyó frente al basal ( $0,18 \pm 0,06$ ) en las semanas 8, 16 y 24 ( $0,14 \pm 0,06$ ;  $0,13 \pm 0,07$ ;  $0,12 \pm 0,06$ ;

respectivamente) de forma significativa desde la semana 8 ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente).

La Tabla IV muestra las dosis medias administradas de darbepoetina en mcg/Kg./semana. Al comparar las dosis en los tres puntos de evaluación encontramos una reducción significativa de ésta desde la semana 8 de tratamiento ( $p 0,002$ ;  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente).

El gráfico 1 muestra la distribución semanal de ambos tratamientos, expresada en porcentajes. Con epoetina alfa 2 pacientes reciben 2 administraciones semanales y el resto (20) precisan 3 administraciones. Con darbepoetina todos reciben 1 administración semanal.

No se apreciaron diferencias significativas en el estatus de hierro (Tabla V)

### **Seguridad**

La administración intravenosa de darbepoetina fue bien tolerada por todos los pacientes del estudio, no apreciándose efectos adversos en ninguno de ellos.

## **DISCUSIÓN**

Los primeros estudios publicados sobre el tratamiento con rHuEPO en pacientes en hemodiálisis ya pusieron de manifiesto que un pequeño porcentaje de pacientes,  $< 5\%$ , no respondían adecuadamente al tratamiento con eritropoyetina (15, 16).

Como demuestran varios estudios, darbepoetina alfa se muestra eficaz en el tratamiento de la anemia renal (9, 14, 17) en pacientes con IRC tanto en prediálisis (18, 19) como en hemodiálisis (12, 13).

Los resultados de este estudio clínico prospectivo confirman la eficacia de la administración intravenosa de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia renal en pacientes con hiporespuesta a la rHuEPO o que precisan altas dosis de la misma.

Los niveles de hemoglobina mejoran significativamente desde la semana 8 de tratamiento, pasando de  $11,30 \pm 0,94$  a  $12,12 \pm 0,67$  mg/dl al final del estudio ( $p < 0,001$ ). Resultados similares a los obtenidos en el estudio de Castelao recientemente publicado (20), donde el aumento de los niveles de hemoglobina es superior (24%) al observado en nuestros pacientes (7%), si bien los niveles previos de sus pacientes eran inferiores a los nuestros (9,3 gr/dl).

De la muestra de nuestros pacientes hiporespondedores (32%) sólo 1 continúa como tal al final del tratamiento, lo que supone un 4,5% ( $p < 0,046$ ). Frente al 12,5% del estudio de Castelao.

Los resultados obtenidos en la evolución de la dosis administrada de darbepoetina confirman su eficacia en el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis previamente tratados con altas dosis de eritropoyetina, como han publicado otros autores (21). En nuestro estudio se evidencia una reducción de la dosis administrada de un 41%, pasando de 2,01 (dosis basal) a 1,42 (24 semanas) mcg/kg/semana ( $p < 0,001$ ), con significación estadística desde la semana 8 de tratamiento.

Otra ventaja que hemos encontrado en el tratamiento con darbepoetina es la disminución en la frecuencia de administración, utilizando el 100% de los pacientes una sola dosis semanal, mientras que con epoetina el 91% (20) precisa tres inyecciones. Esta reducción del número de dosis administradas a la semana se observa también en los estudios antes mencionados (13, 20, 21).

La administración intravenosa de darbepoetina en nuestros pacientes se acompañó de un descenso significativo del índice de resistencia desde la semana 8 ( $p < 0,001$ ),

fundamentado en un incremento de los niveles de hemoglobina y en un descenso de la dosis media administrada.

Darbepoetina ha sido bien tolerada por nuestros pacientes con ausencia de efectos adversos. Estos resultados confirman que darbepoetina es un fármaco seguro desde el punto de vista clínico, tal como estaba descrito (22)

## CONCLUSIONES

Darbepoetina se muestra más eficiente que epoetina en el tratamiento de la anemia tanto del paciente en hemodiálisis con hiporespuesta a la rHuEPO como en los que requieren altas dosis de la misma, ya que resulta eficaz en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina con menores dosis, manteniendo un adecuado perfil de seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jorge B. Cannata. Alteraciones hematológicas en la Insuficiencia Renal Crónica. En Insuficiencia Renal Crónica (Segunda Edición). Llach, Valderrábano. Ediciones Norma. Madrid; 1997; Cap 15: 433.
2. Revicki DA, Brown RF, Feeny DH, et al: Health-related quality of live associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 25: 548-554. 1995.
3. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al: Recombinant human erythropoietin in anemia patients with endstage renal disease: Results of a fase III multicenter clinical trial. *Ann Inter Med* 111: 992-1000. 1989.
4. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia a la eritropoyetina. En: Lorenzo Sellarés L, Torres Ramirez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Transplante renal. Madrid: Harcourt Brace; 1997: 580-581.
5. Drüeke T. rHuEPO hyporesponsiveness: who and why? *Rev Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (sup 2): 62-68.
6. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P. Evidence based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Rev Am J Kidney* 1995; 1-24.
7. Lorenzo V, Hernández D. Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Rev Nefrología* 1992; V.XII, Supl. 1: 1-5.
8. <http://usuarios.lycos.es/FARHSD/EVALDARBEPOETIN.PDF>. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica: Darbepoetina alfa.
9. 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* 2001; 60:741-747.
10. Suranyi MG, Lindberg JS, Navarro J, et al: Treatment of anemia with darbepoetin alfa administered de novo once every other week in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2003; 23:106-111.
11. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ y cols. Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Rev Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 576-581.
12. Alfaro Cuenca, A, Gallego Jordán B, Martín Piñero M. Estudio coste-eficacia de dos estimulantes Eritropoyéticos para el tratamiento de la anemia en pacientes con IRC en hemodiálisis: epoetinum alfa y Darbepoetina alfa. Libro de comunicaciones del XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Palma de Mallorca, 2003: 39.

13. Locatelli F y cols. Treatment of anaemia in diálisis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Rev Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-369.
14. Martínez Castela A y cols. Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Rev Nefrología* 2003; 23 (2): 114-124.
15. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316: 73-8; 1987.
16. Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con eritropoyetina de la anemia en la IRC. Hiporrespuesta a la eritropoyetina. En: Llach, Valderrábano. *Insuficiencia Renal Crónica* (2ª edición). Madrid: Norma; 1997: 465-470.
17. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Rev. Am J Kidney* 2002; 40: 110-118.
18. Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ, Pérez Silva F, Cacho M, De Gracia MC. Tratamiento de la anemia renal con administración una vez cada dos semanas de darbepoetina alfa en pacientes con IRC prediálisis previamente tratados con epoetina alfa. *Rev. Nefrología XXV* (1) 2004; 44-49.
19. Alfaro Cuenca A, Astorga Pérez F, Belchí Rosique F, Chica Arellano J. Cambios en el tratamiento de la anemia renal en pacientes con IRC en prediálisis: de epoetinum alfa a darbepoetina alfa. Libro de comunicaciones del XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Palma de Mallorca 2003: 186-191.
20. Castela, Oriol Bestard. Tratamiento de la anemia con darbepoetina alfa en pacientes con IRC en hemodiálisis que no responden al tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO). *Rev. J Am Soc Nephrol* 2003; 14.
21. Jenkins K, Robert J, Stevens P. Aranesp (darbepoetin alfa) in the management of anaemia in dialysis patients receiving high dose erythropoietin (rHuEPO). *Rev. J Am Soc Nephrol* 2003; 14.
22. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Rev. Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (3): 14-21.

**Tabla I.** Características demográficas y basales.

Pacientes seleccionados	24
Pacientes que completan las 24 semanas del estudio	22
Permanencia en hemodiálisis, meses	55,64 (rango 7-342)
Edad, años	63,4 (rango 25-84)
Sexo, n(%)	
Hombres	8 (36%)
Mujeres	14 (64%)
Causas de insuficiencia renal, n (%)	
Desconocida	6 (27%)
Diabetes	4 (18%)
Hipertensión	4 (18%)
Nefritis intersticial	4 (18%)
Causas de hiporespuesta a rHuEPO, n (%)	
Desconocida	(18%)
Mielodisplasia	(18%)
Inflamación	(18%)
Diabetes	(14%)
Hiperparatiroidismo	(14%)
Hemólisis	(9%)
Neoplasias	(4,5%)
Hepatitis C	(4,5%)
Concentración de hemoglobina, g/dl*	11,30 ± 0,94
Dosis de epoetina semanal, ui/semana*	23727 ± 6211
Dosis de darbepoetina semana, mcg/Kg./semana*	2,01 ± 0,56
Índice de resistencia*	0,18 ± 0,06
Concentración de ferritina sérica, mg/dl	372,22 ± 160,77
Índice de saturación de transferrina, %*	27,88 ± 11,01

Los resultados estadísticos están basados en los pacientes que completan las 24 semanas de tratamiento. \* Los datos aparecen como media ± desviación estándar.

**Tabla II.** Niveles de hemoglobina (gr/dl).

Basal	8 semanas	p	16 semanas	p	24 semanas	p
11,30±0,94	<b>12,40±1,03</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>12,12±0,67</b>	<b>0,009</b>	<b>12,12±0,67</b>	<b>&lt;0,001</b>

Prueba "t" de Student para muestras relacionadas. Se compararon 8 semanas vs basal, 16 semanas vs basal y 24 semanas vs basal. Nivel de significación p < 0,05.

**Tabla III.** Índice de resistencia al factor estimulante eritropoyético (dosis por kilogramo de peso/niveles de hemoglobina).

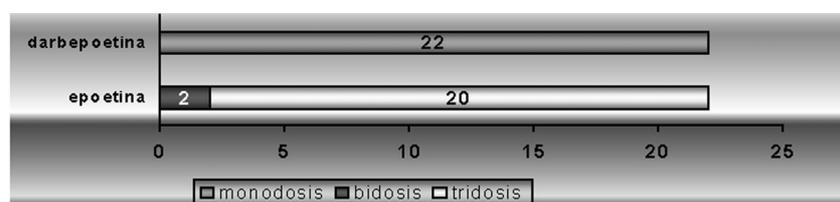
Basal	8 semanas	p	16 semanas	p	24 semanas	p
0,18 ± 0,06	<b>0,14 ± 0,06</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,13 ± 0,07</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,12 ± 0,06</b>	<b>&lt;0,001</b>

Prueba "t" de Student para muestras relacionadas. Se compararon 8 semanas vs basal, 16 semanas vs basal y 24 semanas vs basal. Nivel de significación  $p < 0,05$ .

**Tabla IV.** Dosis semanal de factor eritropoyético (mcg/Kg.)

Basal	8 semanas	p	16 semanas	p	24 semanas	p
2,01±0,56	1,71±0,76	0,002	1,54±0,71	< 0,001	1,42±0,72	< 0,001

**Gráfico I.** Distribución de dosis semanales de epoetina y darbepoetina.



**Tabla V.** Evolución de estatus del hierro.

	Basal	24 semanas	P
<b>Ferritina (mg/dl)</b>	372,22±160,77	378,04±129,53	ns
<b>IST (%)</b>	27,88±11,01	26,04±5,98	ns