



# *Estudio comparativo sobre el tratamiento de la anemia renal en el paciente en hemodiálisis: cambio de vía de administración de epoetina alfa frente a conversión a darbepoetina*

M. Molina\*, M. A. García Hernández\*, M. J. Navarro\*\*, M. C. De Gracia\*\* y T. Ortuño\*\*

\*Servicio de Nefrología. Hospital Santa María del Rosell. \*\*Nefroclub Carthago. Cartagena (España).

## RESUMEN

Este estudio clínico, prospectivo, de dos brazos, evaluó la eficacia en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina (Hb) entre 11 y 13 gr/dl, y la seguridad, del cambio de vía de administración (de subcutánea a intravenosa) de epoetina (rHuEPO) alfa a equidosis, frente a la conversión a darbepoetina, tomando como referencia la equivalencia en masa peptídica entre ambas, en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis. Un total de 112 pacientes previamente tratados con epoetina, sin modificación en la dosis en las 8 semanas previas al estudio, y niveles estables de Hb, fueron incluidos. El 92,1% finaliza el periodo de seguimiento (24 semanas). Tras el cambio de vía de administración de rHuEPO se objetivó un incremento significativo en el índice de resistencia (IRE, dosis semanal por kilogramo de peso/niveles de hemoglobina), con valores medios de 2,73 ( $p < 0,018$ ) y 4,37 ( $p < 0,001$ ) a las 16 y 24 semanas, respectivamente, requiriendo un incremento de dosis mayor del 15% sobre la basal el 61,1% de los pacientes. La conversión a darbepoetina, independientemente de la vía de administración, se acompañó de un descenso del IRE desde la octava semana (niveles medios de 0,012, 0,018 y 0,023 a las 8, 16 y 24 semanas, respectivamente), significativa ( $p < 0,001$ ) en los 3 puntos de corte del estudio. El factor de conversión se incrementó de forma significativa hasta 1:260 en la 24 semana. Ambos factores estimulantes eritropoyéticos (FEE) fueron bien tolerados, no apreciándose efectos adversos inesperados. En conclusión, el tratamiento con darbepoetina de la anemia en el paciente con IRC en hemodiálisis previamente tratado con rHuEPO, se muestra más eficaz que la utilización de epoetina por vía intravenosa, mejorando significativamente el índice de resistencia. Además, el tratamiento con darbepoetina resulta bien tolerado en estos pacientes.

Palabras clave: ***Darbepoetina. rHuEPO. Insuficiencia renal. Hemodiálisis.***

Recibido: 22-III-2004.

En versión definitiva: 18-V-2004.

Aceptado: 18-V-2004.

**Correspondencia:** Manuel Molina Núñez

Servicio de Nefrología

Hospital Santa María del Rosell

P.º Alfonso XIII, 64

Cartagena

E-mail: manuel.molina4@carm.es

## CHANGE OF EPO TREATMENT FROM SUBCUTANEOUS EPOETIN TO INTRAVENOUS EPOETIN OR DARBEPOETIN ALPHA

### SUMMARY

This prospective, two-arm, clinical trial assesses the effectiveness in maintaining the levels of haemoglobin (Hb) between 11 and 13 g/dl and the safety of changing the administration route (from subcutaneous to intravenous) of epoetin (rHuEPO) alpha at equidose versus a changeover to darbepoetin alpha, taking the exact equivalence in peptide mass between the two as referent in patients with chronic renal insufficiency (CRI) in haemodialysis. A total of 112 patients previously treated with epoetin and no dose modification during the 8 weeks prior to the study and stable levels of Hb were included. Of these, 92.1% finished the follow-up period (24 weeks). After changing the administration route of rHuEPO, a significant increase in the resistance index (REI, weekly dose per kilogram of weight / levels of hemoglobin) was observed with mean values of 2.73 ( $p < 0.018$ ) and 4.37 ( $p < 0.001$ ) after 16 and 24 weeks respectively, requiring an increase of the dose greater than 15% over the baseline in 6 1.1% of the patients. The changeover to darbepoetin alpha, independently of the administration route, was accompanied by a decrease in REI starting in the 8<sup>th</sup> week (mean levels of 0.012, 0.018 and 0.023 after 8, 16 and 24 weeks respectively), significant ( $p < 0.001$ ) at the 3 cutoff points of the study. The conversion factor increased significantly up to 1:260 in week 24. Both erythropoietic stimulating factors (EST) were well tolerated and no unexpected side effects were observed. In conclusion, treatment of anaemia with darbepoetin alpha in patients with CRI in haemodialysis previously treated with rHuEPO proved to be more effective than the use of epoetin intravenously, significantly improving the resistance index. In addition, the treatment with darbepoetin alpha was well tolerated in these patients.

Key words: *Darbepoetin alpha. rHuEPO. Renal insufficiency. Haemodialysis.*

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con insuficiencia renal crónica experimentan con frecuencia anemia que causa efectos deletéreos sobre la morbilidad, mortalidad y calidad de vida. Desde hace más de una década, la eritropoyetina humana recombinante resulta eficaz en el tratamiento de la anemia renal, incrementando los niveles de hemoglobina, reduciendo la necesidad de transfusión sanguínea y mejorando la sintomatología de los pacientes con IRC<sup>1-4</sup>. Aunque algunos autores consideran que la vía de administración (subcutánea e intravenosa) de rHuEPO en paridad de dosis, no influye en la eficacia de la respuesta en la estimulación eritropoyética<sup>5,6</sup> otros estudios reportan la necesidad de menores dosis por la vía subcutánea<sup>7,8</sup>, aunque por otro lado, la administración intravenosa podría resultar más segura por su menor inmunogenicidad<sup>9,10</sup>.

Darbepoetin alfa es una glucoproteína estimuladora de la eritropoyesis que se une y activa al receptor de la eritropoyetina según el mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena y la rHuEPO 11. Su mayor contenido en ácido siálico le confiere una vida media hasta 3 veces superior<sup>12</sup> y, por lo tanto, un mayor tiempo de actividad biológica.

Recientemente se ha demostrado que darbepoetin alfa es un tratamiento eficaz y seguro en la corrección de la anemia del paciente con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, tanto en pacientes que no habían recibido previamente rHuEPO<sup>13,14</sup> como en previamente tratados. El presente estudio fue desarrollado para comparar la eficacia en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina entre el cambio de vía de administración de epoetina alfa y su conversión a darbepoetina, evaluando la seguridad de ambas.

## MÉTODOS

### Pacientes

Para ser incluidos en este estudio, se requirió que los pacientes tuvieran más de 18 años, que recibieran tratamiento con hemodiálisis durante al menos 6 meses previos y que estuvieran más de 12 semanas en tratamiento con epoetina alfa sin que se hubiera producido variación importante de dosis en las últimas 8 semanas (< 15%), y que no hubiera habido cambios en la hemoglobina sérica superiores a 1 g/dl, sin haber recibido transfusiones sanguíneas y con niveles adecuados de hierro (ferritina sérica  $\geq$  150  $\mu$ /L y saturación de transferrina  $\geq$  20%). Para el mantenimiento del estatus de hierro, todos los pacientes reciben hierro intravenoso en algún momento durante el estudio.

### Diseño del estudio

Éste fue un estudio prospectivo, de dos brazos, desarrollado en el área de salud de Cartagena, cuyo

diseño se describe en la figura 1. Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos brazos. A los pacientes incluidos en el brazo 1 se les administró la misma dosis que recibían de epoetina subcutánea (1-2 administraciones semanales), por vía intravenosa en dos (7,4% de los pacientes) o tres administraciones semanales (92,6% de la muestra).

Los pacientes del brazo 2, en tratamiento previo con epoetina subcutánea o intravenosa, fueron convertidos a tratamiento semanal de darbepoetina alfa (subcutánea o intravenosa) en función del factor de conversión 1:200 (conversión según equivalencia en masa peptídica 1  $\mu$ g de darbepoetina alfa = 200 UI de rHuEPO). En función de la vía de administración de rHuEPO previa y de darbepoetina, se distinguieron 3 subgrupos (fig. 1), como son: desde rHuEPO subcutánea a darbepoetina subcutánea (brazo 2A); desde rHuEPO subcutánea a darbepoetina intravenosa (brazo 2B); y desde rHuEPO intravenosa a darbepoetina intravenosa (brazo 2C).

Los pacientes fueron evaluados en función de su capacidad de mantener cifras estables de hemoglobina comprendidas entre 11 y 13 g/dl. La medición de la hemoglobina se realizó cada 4 semanas, más

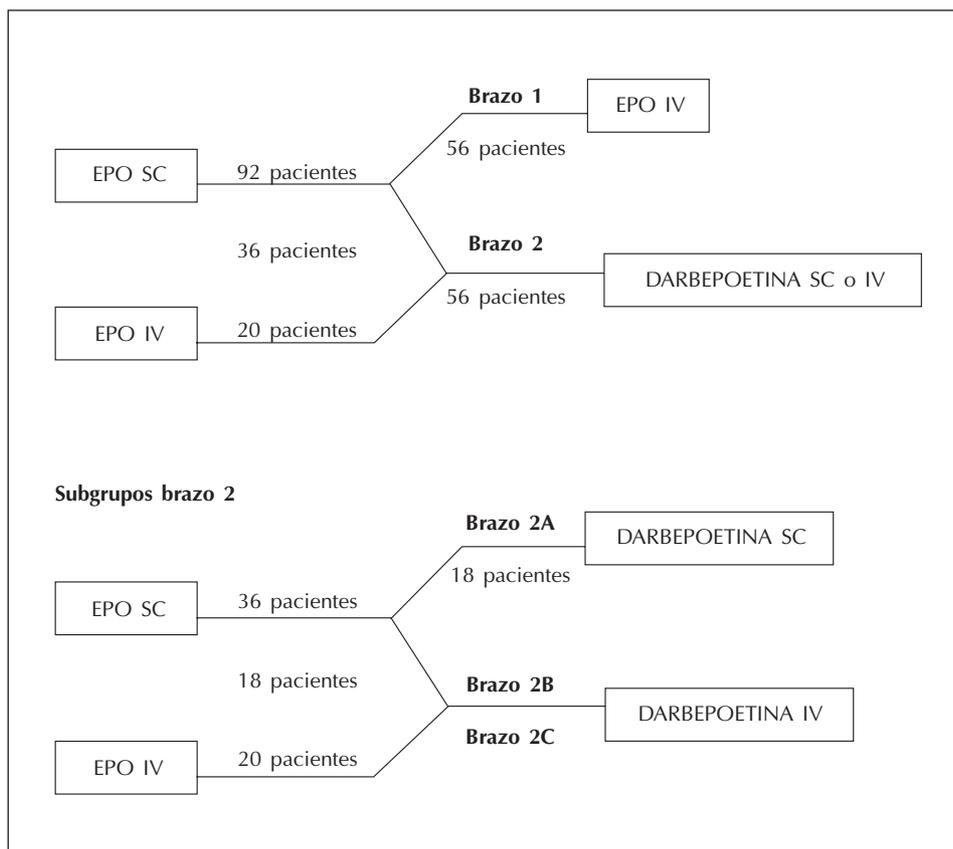


Fig. 1.—Diseño del estudio.

frecuentemente en el caso de cambio de dosis. Cada 8 semanas se determinó el estatus de hierro, Kt/V, proteína C reactiva (PCR), parathormona intacta (PTH) y albúmina.

En el brazo 1, la dosis semanal de epoetina fue modificada a intervalos de un 15% con respecto a la previa, cuando dos determinaciones consecutivas de hemoglobina estuvieran fuera de rango o se produjera una variación en los niveles superior a 1 g/dl. En estas mismas situaciones, la dosis de darbepoetina alfa semanal en el brazo 2 fue ajustada a la inmediatamente inferior o superior.

### Objetivos de eficacia y seguridad

En ambos brazos, las variables primarias de eficacia fueron la valoración de la capacidad de mantener cifras estables de hemoglobina (entre 11 y 13 g/dl), de la dosis semanal de factor estimulante eritropoyético precisa, y por tanto, del índice de resistencia (IRE) al FEE, a las 8, 16 y 24 semanas de tratamiento en comparación con los parámetros basales obtenidos bajo tratamiento con dosis estables de epoetina alfa.

Como variable secundaria se estableció en el brazo 1 el porcentaje de pacientes con variación de dosis superior al 15% al final del seguimiento. En el brazo 2 se evaluó la variación en el factor de conversión, en las semanas 8, 16 y 24 con respecto a la basal, obtenida mediante el factor de conversión 1:200.

Las mismas variables se analizan en cada uno de los subgrupos del brazo 2.

Los efectos adversos clínicos fueron determinados al menos cada 8 semanas durante el estudio.

### Análisis estadístico

Los estadísticos descriptivos para variables cuantitativas se expresaron en términos de media, rango y desviación estándar. Las variables cuantitativas se resumen como porcentajes y medidas simples.

La prueba t de Student para muestras independientes se utilizó para comparar las características basales de ambos brazos entre sí.

La variable primaria de eficacia (en ambos brazos) y la secundaria en el brazo 2, se evaluaron mediante las pruebas t de Student (distribución normal, prueba de Kolmogorov-Smirnov) y W de Wilcoxon (distribución no normal) para muestras relacionadas, mediante comparación de las medias del índice de resistencia al FEE (8, 16 y 24 semanas frente a basal) y posteriores, con un intervalo de confianza del 95%.

El mismo procedimiento estadístico se aplica para analizar las variables en los subgrupos del brazo 2.

La prueba t de Student para muestras relacionadas se utilizó para evaluar las variaciones en otros parámetros relacionados con la respuesta a los FEE (por ejemplo, ferritina, índice de saturación de transferrina, Kt/V, PCR, PTH y albúmina), y su posible influencia sobre los resultados.

## RESULTADOS

### Análisis de la muestra

Un total de 112 pacientes (56 en cada brazo) se reclutaron para el estudio de los que 7 (2 en el brazo 1, 5 en el brazo 2) no completaron las 24 semanas (2 por fallecimiento y 5 por trasplante renal). Todos los datos están referidos a los pacientes que completaron las 24 semanas de seguimiento.

Las características demográficas y basales se resumen en la tabla I.

Se aprecian diferencias significativas entre ambos brazos en tiempo de permanencia en diálisis, dosis de eritropoyetina previa y hemoglobina basal, resultado de la distribución al azar de pacientes, resultando en un mayor índice de resistencia al inicio del estudio entre los pacientes asignados a tratamiento con darbepoetina ( $p = 0,012$ ).

### Eficacia

Tal como se muestra en la tabla II, el índice de resistencia aumentó frente a la basal ( $10,51 \pm 5,16$ ) en las semanas 8, 16 y 24 ( $11,57 \pm 7,87$ ,  $13,24 \pm 9,74$  y  $14,88 \pm 10,48$ , respectivamente) de forma significativa desde la semana 16 ( $p = 0,268$ ,  $p = 0,003$  y  $p < 0,001$ , respectivamente) en el brazo 1. Por el contrario, se objetivó un descenso del índice de resistencia frente al basal ( $0,078 \pm 0,070$ ) en el brazo 2 ( $0,065 \pm 0,071$ ,  $0,060 \pm 0,065$  y  $0,055 \pm 0,055$  a las 8, 16 y 24 semanas, respectivamente), significativo desde la semana 8 ( $p < 0,001$  en los tres puntos de evaluación).

Los niveles medios de hemoglobina se mantienen dentro del rango durante todo el seguimiento (fig. 2) en ambos brazos, si bien el comportamiento de las dosis medias es diferente entre los pacientes tratados con eritropoyetina intravenosa y los tratados con darbepoetina (tabla III). Así, en el brazo 1 la dosis semanal de rHuEPO se incrementa el 21,57% y el 39% a las 16 y 24 semanas, respectivamente. Entre los pacientes tratados con darbepoetina, la dosis media se reduce significativamente en los tres pun-

**Tabla I.** Características demográficas y basales

|   | Brazo 1         | Brazo 2         | p**   |
|---|-----------------|-----------------|-------|
| Pacientes que completan las 24 semanas de seguimiento       | 54              | 51              |       |
| Permanencia en hemodiálisis, meses                          | 62,5 ± 28,3     | 32,7 ± 39,5     | 0,006 |
| Edad, años*   | 62,1 ± 15,4     | 62,7 ± 14,7     |       |
| Sexo, n (%)   |                 |                 |       |
| Hombres   | 25 (46)         | 26 (51)         |       |
| Mujeres   | 29 (54)         | 25 (49)         |       |
| Causa de insuficiencia renal, n (%)                         |                 |                 |       |
| Desconocida   | 20 (48,1)       | 19 (37,3)       |       |
| Glomerulonefritis   | 9 (16,7)        | 10 (19,6)       |       |
| Hipertensión  | 7 (13)          | 6 (11,8)        |       |
| Diabetes  | 6 (11,2)        | 6 (11,8)        |       |
| Nefritis intersticial                                       | 4 (7,5)         | 5 (9,8)         |       |
| Concentración de hemoglobina, g/dl*                         | 12,40 ± 0,96    | 11,89 ± 0,87    | 0,005 |
| Dosis de epoetina semanal por kilogramo de peso, ui/kg*     | 125,05 ± 61,61  | 175,93 ± 141,3  | 0,018 |
| Dosis de darbepoetina semanal por kilogramo de peso, µg/kg* |                 | 0,903 ± 0,74    |       |
| índice de resistencia*                                      | 10,51 ± 5,16    | 15,71 ± 13,96   | 0,012 |
| Concentración de ferritina sérica, µg/dl*                   | 450,39 ± 304,64 | 398,23 ± 178,52 |       |
| índice de saturación de transferrina, %*                    | 31,8 ± 12,39    | 31,08 ± 14,03   |       |
| Kt/V*   | 1,38 ± 0,18     | 1,33 ± 0,15     |       |
| Proteína C reactiva, mg/dl*                                 | 1,10 ± 1,82     | 1,02 ± 1,46     |       |
| Paratohormona intacta, pg/ml*                               | 305,14 ± 509,46 | 343,71 ± 386,73 |       |
| Albúmina, gr/dl*  | 3,93 ± 0,31     | 3,85 ± 0,33     |       |

Los resultados estadísticos están basados en los pacientes que completan 24 semanas de tratamiento.

\* Los datos aparecen como media ± desviación estándar.

\*\*Prueba t de Student para muestras independientes.

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

| Brazo      | n  | Basal        | Semana 8      | p      | Semana 16     | p      | Semana 24     | p       |
|------------|----|--------------|---------------|--------|---------------|--------|---------------|---------|
| Brazo 1*   | 54 | 10,51 ± 5,16 | 11,57 ± 7,87  | 0,268  | 13,24 ± 9,74  | 0,018  | 14,88 ± 10,48 | < 0,001 |
| Brazo 2**  | 51 | 0,078 ± 0,07 | 0,065 ± 0,071 | < ,001 | 0,059 ± 0,065 | < ,001 | 0,054 ± 0,055 | < 0,001 |
| Brazo 2A*  | 16 | 0,044 ± 0,03 | 0,039 ± 0,025 | 0,024  | 0,040 ± 0,034 | 0,478  | 0,039 ± 0,029 | 0,337   |
| Brazo 2B** | 17 | 0,071 ± 0,07 | 0,057 ± 0,063 | 0,163  | 0,055 ± 0,062 | 0,063  | 0,050 ± 0,056 | < 0,001 |
| Brazo 2C*  | 18 | 0,116 ± 0,08 | 0,096 ± 0,093 | 0,085  | 0,083 ± 0,084 | 0,008  | 0,074 ± 0,067 | 0,002   |

\*Prueba t de Student para muestras relacionadas.

\*\* Prueba W de Wilcoxon para muestras relacionadas. Se compararon 8 semanas vs basal, 16 semanas vs basal, y 24 semanas vs basal. Nivel de significación p < 0,05. DE: desviación estándar.

tos de evaluación (15,17%, 20,81% y 25,01% a las 8, 16 y 24 semanas, respectivamente).

El análisis de los subgrupos del brazo 2 aparece reflejado en la figura 2 y tabla III. Darbepoetina administrada por cualquier vía se muestra eficaz en el mantenimiento de las cifras de hemoglobina dentro del rango establecido, si bien la administración intravenosa se muestra más eficaz (reducción de dosis y del índice de resistencia) en pacientes previamente tratados con rHuEPO tanto por vía subcutánea como intravenosa.

No se apreciaron diferencias significativas en el estatus de hierro ni en el resto de parámetros eva-

luados en el estudio en ninguno de los dos brazos (tabla IV).

En cuanto a la variable secundaria de eficacia, 33 (61,1%) de los pacientes tratados con epoetina intravenosa incrementaron un 15% o más la dosis basal subcutánea, tras el cambio de vía de administración (28,1% permanecen estables y 10,8% descienden).

Se evidencia un incremento de los niveles medios del factor de conversión a darbepoetina desde la visita basal (1: 194,89) a lo largo del seguimiento (1: 229,64, 1: 246,16 y 1: 260,29 a las 8, 16 y 24 semanas respectivamente), con significación estadística

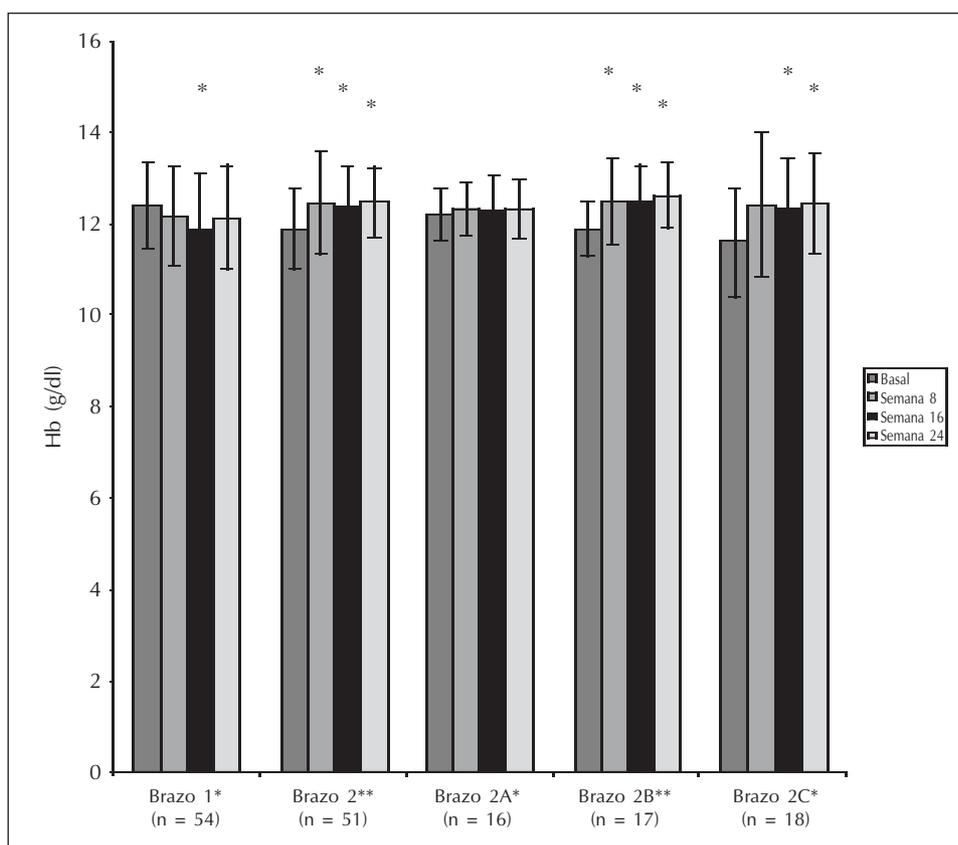


Fig. 2.—Evolución de la hemoglobina. \*Prueba t de Student para muestras relacionadas. Se compararon 8 semanas vs basal, 16 semanas vs basal y 24 semanas vs basal. Nivel de significación  $p < 0,05$ .

Tabla III. Dosis semanal de factor eritropoyético (ui/kg brazo 1 y  $\mu\text{g}/\text{kg}$  brazo 2)

| Brazo      | n  | Basal              | Semana 8           | p     | Semana 16          | p       | Semana 24          | p       |
|------------|----|--------------------|--------------------|-------|--------------------|---------|--------------------|---------|
| Brazo 1*   | 54 | 125,05 $\pm$ 61,61 | 135,83 $\pm$ 81,30 | 0,268 | 152,02 $\pm$ 100,9 | 0,031   | 173,91 $\pm$ 109,2 | < 0,001 |
| Brazo 2*   | 51 | 0,903 $\pm$ 0,74   | 0,766 $\pm$ 0,74   | 0,001 | 0,715 $\pm$ 0,72   | < 0,001 | 0,676 $\pm$ 0,63   | < 0,001 |
| Brazo 2A*  | 16 | 0,532 $\pm$ +0,32  | 0,486 $\pm$ 0,32   | 0,023 | 0,484 $\pm$ 0,40   | 0,359   | 0,482 $\pm$ +0,35  | 0,354   |
| Brazo 2B** | 17 | 0,818 $\pm$ +0,75  | 0,695 $\pm$ 0,74   | 0,456 | 0,669 $\pm$ 0,73   | 0,258   | 0,627 $\pm$ 0,66   | 0,002   |
| Brazo 2C*  | 18 | 1,313 $\pm$ +0,83  | 1,082 $\pm$ 0,91   | 0,053 | 0,962 $\pm$ 0,88   | 0,008   | 0,894 $\pm$ 0,75   | 0,001   |

\*Prueba t de Student para muestras relacionadas.

\*\*Prueba W de Wilcoxon para medias relacionadas. Se compararon 8 semanas vs. basal, 16 semanas vs basal y 24 semanas vs basal. Nivel de significación  $p < 0,05$ . DE: desviación estándar.

ca en los tres puntos de evaluación ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente).

### Seguridad

La administración intravenosa de epoetina fue bien tolerada. 3 pacientes (5,56%) presentaron hipertensión arterial, que se corrigió con tratamiento farmacológico.

Entre los pacientes tratados con darbepoetina, 2 (3,92%) presentaron elevación de la presión arterial y 1 (1,96%) trombosis del acceso.

### DISCUSIÓN

El tratamiento de la anemia en pacientes con IRC terminal reporta beneficios bien establecidos y descritos por otros autores. La práctica eliminación de los requerimientos transfusionales y asimismo la mejoría sintomática y de la calidad de vida son algunos de los beneficios descritos del tratamiento con rHuEPO<sup>1-4, 17, 18</sup>. Los resultados de este estudio clínico prospectivo, de dos brazos, confirman la eficacia de la administración intravenosa de epoetina y de

**Tabla IV.** Evolución del estatus de hierro y otros parámetros relacionados

| Parámetro        | Basal           | 8 semanas       | 16 semanas      | 24 semanas      |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Ferritina, µg/ml |                 |                 |                 |                 |
| Brazo 1          | 446,16 ± 309,33 | 478,31 ± 211,08 | 440,27 ± 237,10 | 455,73 ± 213,79 |
| Brazo 2          | 398,23 ± 178,52 | 422,70 ± 223,61 | 448,54 ± 214,86 | 443,67 ± 207,66 |
| I.S.T,%          |                 |                 |                 |                 |
| Brazo 1          | 28,38 ± 10,65   | 31,80 ± 12,38   | 32,78 ± 16,89   | 32,93 ± 16,01   |
| Brazo 2          | 31,08 ± 14,03   | 30,97 ± 12,41   | 34,83 ± 18,76   | 35,17 ± 18,71   |
| Kt/V             |                 |                 |                 |                 |
| Brazo 1          | 1,35 ± 0,26     | 1,40 ± 0,17     | 1,38 ± 0,15     | 1,35 ± 0,27     |
| Brazo 2          | 1,38 ± 0,18     | 1,32 ± 0,16     | 1,35 ± 0,17     | 1,37 ± 0,19     |
| PCR, mg/dl       |                 |                 |                 |                 |
| Brazo 1          | 1,10 ± 1,82     | 0,99 ± 1,33     | 1,10 ± 1,43     | 1,01 ± 0,98     |
| Brazo 2          | 1,02 ± 1,46     | 1,44 ± 1,36     | 0,84 ± 1,08     | 1,16 ± 1,63     |
| PTH, pg/ml       |                 |                 |                 |                 |
| Brazo 1          | 305,14 ± 509,46 | 281,91 ± 504,69 | 284,05 ± 508,05 | 305,49 ± 508,40 |
| Brazo 2          | 343,71 ± 383,16 | 342,86 ± 457,16 | 340,29 ± 444,76 | 341,96 ± 440,32 |
| Albúmina, g/l    |                 |                 |                 |                 |
| Brazo 1          | 3,93 ± 0,31     | 3,98 ± 0,28     | 3,76 ± 0,32     | 3,84 ± 0,63     |
| Brazo 2          | 3,85 ± 0,34     | 3,86 ± 0,33     | 3,88 ± 0,34     | 3,86 ± 0,29     |

darbepoetina en el mantenimiento de niveles adecuados de hemoglobina<sup>19</sup> si bien con un comportamiento diferente en cuanto a las dosis requeridas.

La administración intravenosa de epoetina alfa en nuestra serie se acompaña de un aumento significativo del índice de resistencia, a expensas de un incremento de dosis de un 39% al final del periodo de seguimiento. Este dato es similar al comunicado por Kaufman y cols.<sup>7</sup> (incremento de dosis del 32% tras el cambio de vía) y por un meta-análisis basado en 27 estudios prospectivos y más de 900 pacientes en hemodiálisis, recientemente publicado<sup>8</sup>. En este último, la diferencia entre la administración subcutánea e intravenosa de eritropoyetina se cifra en el 29%. Además, en nuestro estudio, un incremento superior al 15% de la dosis basal se aprecia en más del 60% de los pacientes en los que se modificó la vía de administración de rHuEPO.

Los resultados obtenidos tras la conversión a darbepoetina confirman la eficacia de ésta en el tratamiento de la anemia en el paciente en hemodiálisis, tal como han comunicado diversos autores<sup>13-16, 20, 21</sup>. En nuestro estudio, la administración subcutánea o intravenosa de darbepoetina a pacientes tratados previamente con rHuEPO por cualquier vía, se acompañó de un descenso significativo del índice de resistencia, fundamentado en un incremento de los niveles de hemoglobina (niveles medios de 0,59 g/dl) y en un descenso de la dosis media de un 25%, distribuida de forma desigual en función de la vía de administración.

Entre los pacientes tratados con darbepoetina subcutánea (previamente tratados con rHuEPO por la misma vía) se produce una reducción de dosis de

un 7,5%, cifra discretamente superior a la comunicada por Martínez Castela y cols.<sup>16</sup> (4,7%), aunque inferior a la descrita (15%) por nuestro grupo en una población con IRC prediálisis<sup>22</sup>. En cuanto a los pacientes entre los que se administró darbepoetina intravenosa previamente tratados con epoetina, la reducción de dosis semanal difiere en función de la vía de administración previa de rHuEPO (23% y 32% según fuera subcutánea o intravenosa, respectivamente).

En dos estudios multicéntricos recientemente publicados<sup>16, 17</sup> la conversión de epoetina a darbepoetina intravenosa se acompañó de una reducción de un 17,25% y un 19,7% en la dosis semanal, con un incremento en los niveles de hemoglobina similar al de nuestro estudio (0,54-0,58 g/dl). Esta reducción es sensiblemente inferior a la observada en nuestros pacientes (32%), si bien la dosis previa también era sensiblemente superior en nuestra serie (1,31 ± 0,83 µg/kg/semana), ya que no se excluyeron pacientes estables con factores que puedan interferir con la respuesta eritropoyética (inflamación e hiperparatiroidismo no controlado, entre otras). Estos datos sugieren que, dada la mayor vida media y actividad biológica de darbepoetina<sup>11, 12</sup>, pudiera resultar más eficaz en pacientes con hiporrespuesta a epoetina, si bien dada la cortedad de nuestra muestra otros estudios se requieren para esclarecer esta hipótesis. Otro aspecto interesante para el debate es la diferencia observada entre los pacientes procedentes de tratamiento con epoetina subcutánea, en los que se administra darbepoetina por vía intravenosa. La reducción de dosis semanal del 23% contrasta con el 7,5% cuando se administra por vía subcutánea. Aun-

que las propiedades farmacocinéticas de darbepoetina y su larga vida media circulante *in vivo*<sup>23</sup> hacen probable la misma eficacia por cualquier vía de administración, los resultados de nuestra serie apuntan hacia una mayor respuesta eritropoyética por la vía intravenosa<sup>9,10</sup>, dato también sugerido por MacDougall y cols.<sup>14</sup>, al encontrar un mayor ascenso de hemoglobina a equidosis, sin significación estadística. Nuevamente, estudios prospectivos se requieren para comprobar esta observación, puesto que, además de la menor inmunogenicidad de la administración intravenosa de las proteínas recombinantes humanas, ésta es la vía más «natural» para el paciente en hemodiálisis.

Por otro lado, los resultados globales de nuestra serie referentes al factor de conversión de epoetina a darbepoetina (incremento significativo hasta 1:260,29) concuerdan plenamente con los recientemente establecidos por Medicaid y Medicare<sup>24</sup>.

Los resultados de nuestro estudio confirman que darbepoetina es un fármaco seguro desde el punto de vista clínico, tal como estaba descrito<sup>25,26</sup>.

En conclusión, darbepoetina resulta más eficiente que epoetina en el tratamiento de la anemia en el paciente con IRC en hemodiálisis, ya que resulta eficaz en el mantenimiento de los niveles de hemoglobina con menores dosis, manteniendo un adecuado perfil de seguridad. Por el contrario, la administración intravenosa de epoetina no es un adecuado reemplazo para la subcutánea en términos de eficiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ y cols.: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1: 1175-1178, 1986.
2. Valderrábano F: Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 13-18, 2002.
3. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC y cols.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 111 (12): 992-1000, 1989.
4. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR y cols.: Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 25 (4): 548-554, 1995.
5. De Schoenmakere G, Lamiere N, Dhondt A y cols.: The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in hemodialysis is independent of the mode of administration (iv or sc). *Nephrol Dial Transplant* 13: 1770-1775, 1998.
6. Taylor JF, Belch JF, Fleming LW y cols.: Erythropoietin response and route of administration. *Clin Nephrol* 41 (5): 297-302, 1994.
7. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL y cols.: Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Comparative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 339 (9): 578-583, 1998.
8. Besarab A, Reyes CM, Homberger J: Meta-analysis of subcutaneous versus intravenous erythropoietin in maintenance treatment of anaemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40 (3): 439-446, 2002.
9. Potter S: Human immune response to recombinant human proteins. *J Pharm Sci* 90: 1-11, 2001.
10. Schellekens H: Immunogenicity of therapeutics proteins: Clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 24 (11): 1-21, 2002.
11. Macdougall IC: Novel erythropoiesis stimulating protein. *Semin Nephrol* 20 (4): 375-381, 2000.
12. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J y cols.: Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10 (11): 2392-2395, 1999.
13. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C y cols.: Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 60 (2): 741-747, 2001.
14. Macdougall IC, Matcham J, Gray SJ y cols.: Correction of anaemia with darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease receiving dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 18: 576-581, 2003.
15. Locatelli F y cols.: Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to, recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 18: 362-369, 2003.
16. Martínez Castela A y cols.: Estudio multicéntrico de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *Nefrología* 23 (2): 114-124, 2003.
17. 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 (2): 73-78, 1987.
18. Evans RW, Rader B, Manninen DL: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. *Jama* 263 (6): 825-830, 1990.
19. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 4): 1-76, 2000.
20. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C y cols.: Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 40 (1): 110-118, 2002.
21. Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JF y cols.: Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 62: 2167-2175, 2002.
22. Molina M, García Hernández MA, Navarro MJ y cols.: Tratamiento de la anemia renal con administración una vez cada dos semanas de darbepoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis previamente tratados con epoetina alfa. *Nefrología* XXV (1): 44-49, 2004.
23. Egrie JC, Browne JK: Development and characterisation of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 3-13, 2001.
24. Centres for Medicare and Medicaid Services: Payment for Epogen, Procrit, and Aranesp under OPSPS. Centers for Medicare and Medicaid Services. CY 2003 hospital outpatient prospective payment system. <http://www.cms.hhs.gov/regulations/hopps/changeecy2003.asp>
25. Macdougall IC. An overview of the efficacy and safety of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 3): 14-21, 2001.
26. Ibbotson T, Goa KL: Darbepoetin alfa. *Drugs* 61 (14): 2097-2104, 2001.