

# El cambio en la frecuencia de administración de darbepoetin alfa (de semanal a quincenal) mantiene los niveles de hemoglobina en pacientes en diálisis peritoneal

M.A. Bajo<sup>1</sup>, M. Pérez Fontán<sup>2</sup>, C. Remón<sup>3</sup>, J.A. Sánchez-Tomero<sup>4</sup>, F. Lladós<sup>5</sup>, R. Selgas<sup>1</sup>, en nombre del Grupo de estudio AMG-DAR-2003-01

<sup>1</sup> Hospital La Paz. Madrid. <sup>2</sup> Hospital Juan Canalejo. A Coruña. <sup>3</sup> Hospital Puerto Real. Cádiz. <sup>4</sup> Hospital La Princesa. Madrid.

<sup>5</sup> Amgen S.A., España

Nefrología 2009;29(2):136-142.

## RESUMEN

**Antecedentes:** regímenes de administración menos frecuentes durante el tratamiento de la anemia podrían beneficiar a los pacientes en Diálisis Peritoneal (DP). Se ha investigado la eficacia de darbepoetin alfa administrado quincenalmente (C2S) para mantener los niveles de Hemoglobina (Hb) (11-13 g/dl). **Pacientes y métodos:** en este estudio observacional, prospectivo y de ocho meses de duración, participaron 109 pacientes en DP procedentes de 14 centros. Los pacientes (Hb 11-13 g/dl) tratados semanalmente (CS) con darbepoetin alfa pasaron a un régimen de dosificación quincenal (C2S) a criterio del investigador. Las dosis se ajustaron según las directrices vigentes. **Resultados:** un 69% (75 de 109) de los pacientes cambió a la dosificación C2S. Un 33% mantuvo la dosis semanal media previa 26,1-25,8 µg/semana (equivalente al doble de la dosis CS previa). Un 47%, recibió una dosis reducida (35,8-20,2 equivalente a la dosis CS previa). Un número mayor de pacientes en el grupo de mantenimiento 11 g/dl en comparación con los pacientes de la dosis presentó niveles de Hb tratados con una dosis semanal reducida (80 frente a 51,4%, respectivamente;  $p = 0,0236$ ). Durante la fase C2S, el nivel medio de Hb osciló entre 12,0 y 12,5 g/dl en el grupo con mantenimiento de la dosis y entre 11,5 y 12,0 g/dl para el grupo con reducción de dosis. Desde la conversión hasta el final del estudio, el cambio medio (DE) en los niveles de Hb fue de -0,7 g/dl (0,98 g/dl,  $p = 0,0557$ ) y -0,6 g/dl (1,6 g/dl,  $p = 0,1296$ ) para los grupos con mantenimiento y reducción de dosis, respectivamente. Darbepoetin alfa administrada quincenalmente fue bien tolerada. Únicamente tuvo lugar un solo acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento (policitemia). **Conclusión:** la mayoría de pacientes en DP tratados con darbepoetin alfa puede cambiar a C2S eficazmente manteniendo sus niveles de Hb.

**Palabras clave:** Anemia. Darbepoetin alfa. Frecuencia de administración. Hemoglobina. Diálisis peritoneal.

## ABSTRACT

**Summary Background:** Less frequent dosing regimens during anemia treatment could benefit Peritoneal Dialysis (PD) patients. We investigated the effectiveness of darbepoetin alfa dosed every-other-week (Q2W) for maintaining hemoglobin (Hb) levels (11-13 g/dL). **Patients and Methods:** One hundred and nine PD patients from 14 centers participated in an 8-month observational, prospective study. Patients (Hb 11-13 g/dL) receiving weekly (QW) darbepoetin alfa switched to Q2W dosing at the investigator's discretion. Doses were adjusted according to published guidelines. **Results:** Sixty-nine percent (75 out of 109) of patients switched to Q2W dosing. Thirty-three percent maintained the g/week, equivalent to twice the previous mean weekly dose (26.1-25.8 g/week, QW dose). Forty-seven percent received a dose reduction (35.8-20.2 equivalent to the previous QW dose). More patients in the maintenance dose group 11 g/dL than those receiving a reduced weekly dose (80% vs. had Hb levels 51.4%, respectively,  $p = 0.0236$ ). During the Q2W phase, the mean Hb level ranged from 12.0-12.5 g/dL for the maintenance dose group and 11.5-12.0 g/dL for the reduced dose group. From the switch to the end of the study, the mean (SD) change in Hb was -0.7 g/dL (0.98 g/dL,  $p = 0.0557$ ) and -0.6 g/dL (1.6 g/dL,  $p = 0.1296$ ) for the maintenance and reduced dose groups, respectively. The Q2W darbepoetin alfa was well tolerated. Only a single treatment-related adverse event (polycythemia) occurred. **Conclusion:** The majority of PD patients receiving QW darbepoetin alfa can be effectively switched to Q2W and still maintain their Hb level.

**Key words:** Anemia. Darbepoetin alfa. Frequency of administration. Hemoglobin. Peritoneal dialysis.

## INTRODUCCIÓN

La anemia, definida como la presencia de niveles de Hb <13,5 g/dl en varones y <11,5 g/dl en mujeres,<sup>1</sup> es una com-

**Correspondencia:** María Auxiliadora Bajo Rubio  
Servicio de Nefrología.  
Hospital La Paz. Madrid.  
mabajo.hulp@salud.madrid.org

plicación frecuente y grave de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Su causa principal es un nivel insuficiente de Eritropoyetina (EPO).<sup>2</sup> Niveles bajos de Hb están asociados con enfermedad cardiovascular que, a su vez, está relacionada con una disminución de la supervivencia en pacientes con IRC.<sup>3</sup> La Diálisis Peritoneal (DP) se utiliza en la fase inicial de la IRC y, aunque los pacientes con DP generalmente necesitan menos transfusiones de eritrocitos que los pacientes sometidos a hemodiálisis, la anemia continúa asociándose a hospitalización y mortalidad en este grupo de pacientes.<sup>4</sup> Por lo tanto, el tratamiento óptimo de la anemia en pacientes en DP constituye un reto clínico importante.<sup>5</sup>

Las guías europeas para el control de la anemia en pacientes con IRC (*European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with CRF*) recomiendan tratar la anemia de origen renal mediante suplementos de EPO endógena, mejorando así la calidad de vida y reduciendo la morbilidad y mortalidad de los pacientes.<sup>1</sup> Darbepoetin alfa es un análogo altamente sializado de la EPO recombinante humana (rHuEPO), la cual presenta una vida media de distribución más larga que la hormona nativa o recombinante y, por lo tanto, puede administrarse con menos frecuencia.<sup>6</sup>

Un intervalo de dosificación más amplio conlleva menos visitas al hospital para los pacientes en DP que para los pacientes con HD, lo cual beneficia a los pacientes, personal sanitario y médicos. Además, darbepoetin alfa se administra por vía subcutánea, que es más práctico que la administración por vía intravenosa en los pacientes en DP sin fístula.

Los pacientes adultos<sup>7,9</sup> y pediátricos en DP se han tratado satisfactoriamente con darbepoetin alfa.<sup>10</sup> Los pacientes que pasaron de la administración semanal (CS) de rHuEPO a la administración quincenal (C2S) de darbepoetin alcanzaron un mantenimiento efectivo de los niveles normales de Hb.<sup>7,9,11,12</sup> Además, en un pequeño estudio prospectivo en pacientes en DP (n = 11) se demostró que la administración mensual de darbepoetin alfa mantenía niveles normales de Hb.<sup>13</sup>

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia de pasar desde una administración subcutánea de darbepoetin alfa CS a una administración C2S para mantener niveles de Hb entre 11 y 13 g/dl en pacientes sometidos a Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA). El objetivo secundario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de la administración C2S de darbepoetin alfa.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Sujetos

Los criterios de inclusión de pacientes fueron: edad >18 años, anemia asociada a IRC, DPCA durante  $\geq 4$  meses, tratamiento semanal con darbepoetin alfa durante  $\geq 4$  meses, niveles de

Hb = 11-13 g/dl, niveles séricos de ferritina  $\geq 100 \mu\text{g/l}$  y niveles séricos de transferrina  $\geq 20\%$ .

Los criterios de exclusión fueron: haber recibido una transfusión de sangre en los dos meses anteriores, presión arterial elevada no controlada, enfermedad hematológica sistémica, cirugía mayor durante las últimas ocho semanas, trasplante renal previsto o programado, embarazo o ausencia de contracepción en mujeres en edad fértil y cualquier enfermedad contraindicada para el uso de darbepoetin alfa.

El estudio se realizó de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki y con las directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas. Todos los pacientes entregaron el consentimiento informado por escrito. El estudio fue aprobado por los comités éticos locales independientes.

### Fármaco en estudio

Darbepoetin alfa fue suministrada por Amgen Inc. (Thousand Oaks, CA, EE. UU.) como una solución para inyección en jeringas de bajo volumen, precargadas, listas para su administración con 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150 o 300 mg de darbepoetin alfa.

### Diseño del estudio y plan de tratamiento

Estudio abierto, observacional, prospectivo y multicéntrico de ocho meses de duración realizado en 14 centros de España (figura 1). La elegibilidad de los sujetos se evaluó durante la semana anterior al estudio. Al inicio del estudio (día 1, semana 0), los pacientes recibieron darbepoetin alfa semanalmente por vía subcutánea a la dosis prescrita previamente. A continuación, los pacientes fueron tratados durante 32 semanas más. Durante este período, se disminuyó la frecuencia de administración de darbepoetin alfa en algunos pacientes, pasando de una administración semanal a una administración quincenal según el criterio del investigador, en base a su práctica clínica habitual y a la estabilidad de los niveles de Hb de los pacientes. El mes en que se produjo el cambio se definió como mes 0 para este subgru-

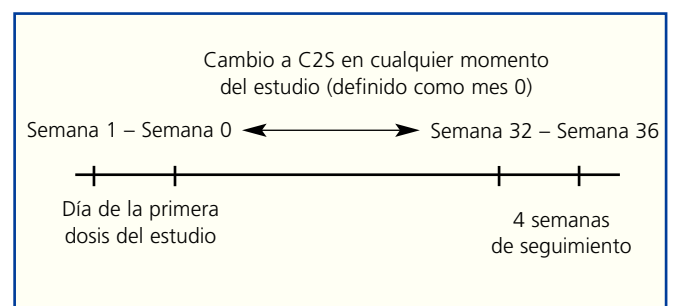


Figura 1. Diseño del estudio.

po. El período de dosificación con una frecuencia quincenal duró, como mínimo, cuatro meses. Durante esta fase, la dosis de darbepoetin alfa varió de acuerdo con las directrices vigentes<sup>14</sup> para mantener los niveles de Hb entre 11-13 g/dl. Todos los pacientes, incluyendo aquellos que abandonaron el estudio prematuramente, fueron sometidos a un seguimiento de cuatro semanas después de la dosis final de la medicación en estudio.

### Evaluaciones de eficacia y seguridad

Los niveles de Hb se evaluaron al inicio, una vez cada cuatro semanas durante la fase del estudio (semanas 1-32) y al final del estudio. Sin embargo, durante los ajustes de dosis y/o frecuencia y durante la fase final de seguimiento (semanas 33-36), los niveles de Hb se determinaron cada dos semanas. Los niveles séricos de ferritina, transferrina, Kt/V, presión arterial y peso corporal se evaluaron cada ocho semanas durante la fase del estudio.

Se controlaron semanalmente los Acontecimientos Adversos (AA) de los pacientes, los cuales fueron codificados según el diccionario MedDRA, y se registró el número de pacientes que superó el límite de Hb de 14 g/dl.

### Análisis estadístico

Se utilizaron las pruebas de Wilcoxon-Mann-Whitney y t de Student, según la normalidad de los resultados, para identificar las diferencias basales entre poblaciones de pacientes que pasaron de un tratamiento CS a un tratamiento C2S y aquellos que únicamente recibieron un tratamiento CS. Las pruebas de Chi cuadrado se utilizaron para comparar la proporción de pacientes en que se mantuvo la dosis semanal frente a la proporción de pacientes en que se redujo la dosis semanal.

## RESULTADOS

### Distribución de pacientes

En el estudio se reclutaron 118 pacientes. Nueve pacientes fueron excluidos del estudio: ocho pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión (dos no habían recibido darbepoetin alfa, tres no habían recibido tratamiento semanal y tres presentaban niveles séricos de ferritina <90 ng/ml) y un paciente se retiró tras la visita basal. Un paciente con un nivel basal de Hb de 10,6 g/dl fue incluido en el estudio, ya que este valor se consideró una violación menor de los criterios de inclusión.

De los 109 pacientes en los que se analizaron los resultados, 75 (68,8%) pasaron a una dosificación C2S y 28 (25,7%)

mantuvieron la dosificación CS. Seis pacientes (5,5%) recibieron darbepoetin alfa una vez cada 10 días y fueron excluidos del análisis de eficacia.

Ochenta y tres pacientes (76,1%) completaron el estudio. Cuatro pacientes abandonaron el estudio debido a violaciones del protocolo y cuatro pacientes discontinuaron el tratamiento debido a enfermedades no relacionadas con el tratamiento administrado durante el estudio. De los restantes 18 pacientes, 11 recibieron trasplantes renales, tres murieron por progresión de la enfermedad, dos pasaron a recibir hemodiálisis, uno no respondió al tratamiento y uno abandonó durante el seguimiento.

De los 26 pacientes que abandonaron el estudio, 10 pertenecían al grupo C2S (seis en el grupo con dosis reducida, dos en el grupo con mantenimiento de la dosis, uno en el grupo con aumento de dosis y uno en el grupo con dosis desconocida) y 16 pertenecían al grupo CS. Dado el carácter observacional del estudio, no se dispone de resultados para todos los tiempos y pacientes. En consecuencia, el número de pacientes para los cuales se dispone de series completas de resultados disminuyó a lo largo del tiempo.

### Características y datos demográficos de los pacientes

En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes. De la población total, un 59,6% de los pacientes (65 de 109) habían sido tratados con rHuEPO (dosis semanal media = 5.541 UI, epoetin alfa, n = 48 [77,4%], epoetin beta, n = 14 [22,6%] y sin datos disponibles, n = 3) antes del tratamiento con darbepoetin alfa.

Algunas características basales fueron significativamente diferentes entre los pacientes que pasaron a C2S y los que continuaron con CS. En comparación con los pacientes CS, los pacientes C2S presentaron niveles basales de Hb superiores (p = 0,004) y un hematocrito más alto (36,7 frente a 35,4%, respectivamente, p = 0,009). Los pacientes C2S recibieron dosis basales más bajas de darbepoetin alfa que los pacientes CS (tabla 1), aunque la diferencia no fue significativa. En consecuencia, el índice de resistencia a darbepoetin alfa (dosis basal de darbepoetin alfa ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semana}$ )  $\times$  200/valor de Hb en el mes 1) fue inferior en el grupo C2S que en el grupo CS (6,96 frente a 9,57, respectivamente, p = 0,0055). No se observaron otras diferencias en las características basales entre los dos grupos.

### Eficacia

En los pacientes que permanecieron con la dosificación CS durante todo el estudio, la concentración media de Hb se mantuvo entre 11 y 13 g/dl (figura 2). En la semana 36, el ni-

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas basales de los pacientes

Característica	Población total (n = 109)	Población CS (n = 28)	Población C2S (n = 75)
Edad media, [años (rango)]	56,4 (19-89)	55,7 (26-80)	56,8 (19-89)
Nº. varones (%)	58 (53,2)	19 (67,9)	37 (49,3)
Origen de la enfermedad renal			
n (%)			
Diabetes <sup>a</sup>	19 (17,4)	7 (25,0)	12 (16,0)
Glomerular	33 (30,3)	7 (25,0)	26 (34,7)
Otros <sup>b</sup>	35 (32,1)	8 (28,6)	24 (32,0)
Desconocido	22 (20,2)	6 (21,4)	13 (17,3)
Tiempo medio en DP, [meses (rango)]	24,3 (4-127)	20,4 (4-52)	26,4 (4-127)
Hb media, (g/dl [rango])	12,1 (10,6-13,1)	11,8 (11,0-12,9)	12,2 (10,6-13,1)
Transferrina sérica media, [% (rango)]	33,3 (20-97)	32,2 (21-81)	33,6 (20-97)
Ferritina sérica media, [ng/ml (rango)]	302,4 (94-1263)	268,3 (94-581)	309,0 (98-1263)
Tiempo medio con darbepoetin alfa semanal, [meses (rango)]	12,1 (4-36)	10,1 (4-18)	13,1 (4-36)
Dosis media semanal de darbepoetin alfa, [µg/sem (rango)]	33,3 (10-150)	42,7 (15-150)	30,0 (10-80)

<sup>a</sup> Mayoritariamente, diabetes tipo II.

<sup>b</sup> Incluye: intersticial, poliquística, vascular, y vascular + diabetes.

CS = frecuencia semanal; C2S = frecuencia quincenal; DP = Diálisis Peritoneal.

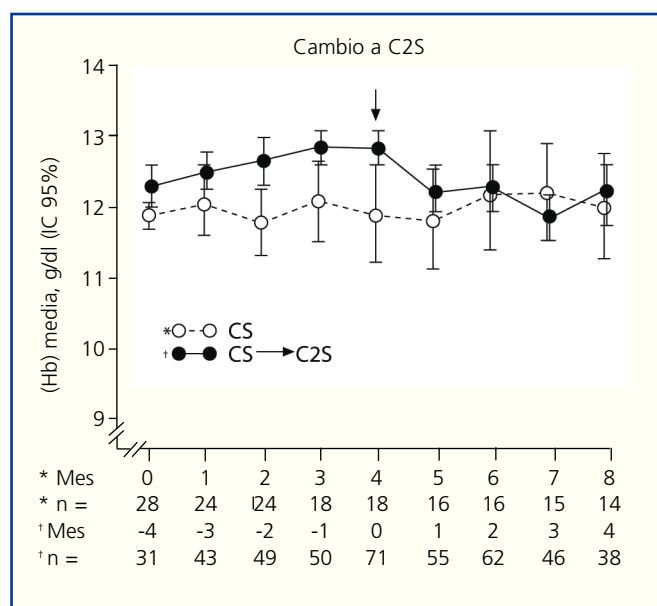
vel medio de Hb fue de 11,9 g/dl (IC 95% 11,2, 12,7 g/dl) y el cambio medio respecto al valor basal fue de +0,12 g/dl (IC 95% -0,7, 1,0 g/dl) (p = 0,758, n = 14).

En el grupo de pacientes que pasaron a C2S, el nivel medio de Hb durante las fases CS y C2S también permaneció dentro del intervalo establecido (figura 2). Al final del estudio, el ni-

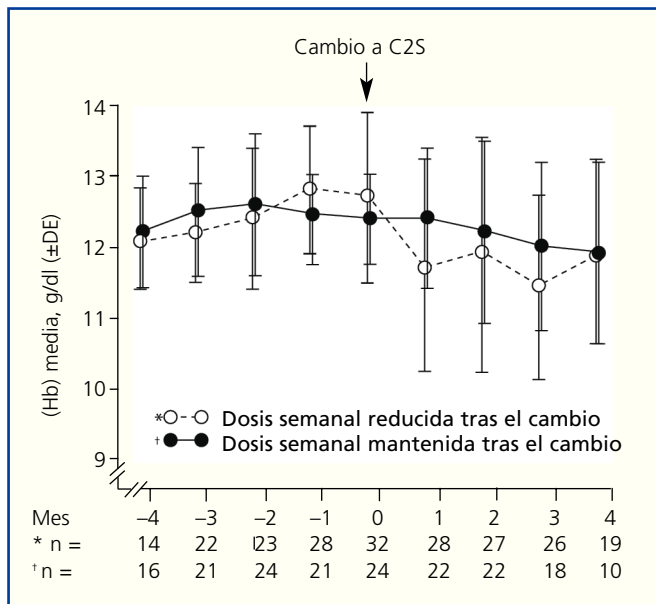
vel medio de Hb fue de 12,1 g/dl (IC 95% 11,7, 12,5 g/dl). Durante la fase C2S, el cambio medio (IC 95%) respecto al nivel basal de Hb (mes 0) en los meses 1, 2, 3 y 4 fue de -0,5 g/dl (-0,8, -0,2 g/dl, p = 0,0006), -0,6 g/dl (-0,9, -0,3 g/dl, p = 0,0004), -0,8 g/dl (-1,2, -0,4 g/dl, p = 0,0001), y -0,6 g/dl (-1,1, -0,2 g/dl, p = 0,01), respectivamente.

El subanálisis de la población C2S mostró que los pacientes tratados con la misma dosis de darbepoetin alfa después del cambio (dosis C2S equivalente al doble de la dosis CS, grupo de mantenimiento) presentaron niveles de Hb más estables que los pacientes que recibieron una dosis inferior al doble de la dosis CS después del cambio (grupo con reducción de dosis) (figura 3). Los niveles medios de Hb oscilaron entre 12,0 y 12,5 g/dl en los pacientes C2S en que la dosis semanal se mantuvo después del cambio. En estos pacientes, el cambio medio (DE) respecto al nivel basal de Hb después de la conversión a C2S fue de -0,1 g/dl (0,79 g/dl, p = 0,4089), -0,4 g/dl (0,96 g/dl, p = 0,0469), -0,4 g/dl (0,92 g/dl, p = 0,2450) y -0,7 g/dl (0,98 g/dl, p = 0,0557) en los meses 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

Todas las concentraciones medias de Hb poscambio fueron inferiores para los pacientes tratados con una dosis semanal reducida de darbepoetin alfa después de la conversión (11,8, 12,0, 11,5 y 12,0 g/dl en los meses 1, 2, 3 y 4, respectivamente) en comparación con el valor medio en el mes 0 de 12,8 g/dl. Para estos pacientes, el cambio medio (DE) en los niveles de Hb respecto al valor basal fue de -0,7 g/dl (1,1 g/dl, p = 0,0025), -0,7 g/dl (1,42 g/dl, p = 0,0285), -1,2 g/dl (1,52 g/dl, p = 0,0009) y -0,6 g/dl (1,6 g/dl, p = 0,1296) en los meses 1, 2, 3 y 4, respectivamente.



**Figura 2.** Efecto de la administración semanal (CS) y quincenal (C2S) de darbepoetin alfa en los niveles de hemoglobina (n = número de pacientes).



**Figura 3.** Niveles medios de hemoglobina en pacientes que recibieron dosis semanales (CS) de darbepoetin alfa reducidas después de la conversión a una administración quincenal (C2S) frente a los pacientes que mantuvieron su dosis semanal a partir de entonces (n = número de pacientes).

Un porcentaje significativamente superior de pacientes en el grupo de mantenimiento mantuvo los niveles de Hb  $\geq 11$  g/dl en el mes 4 después del cambio (80%) en comparación con los que recibieron una dosis semanal reducida (51,4%) ( $p = 0,0236$ ). El porcentaje de pacientes con niveles de Hb entre 11 y 13 g/dl fue del 44% para el grupo de mantenimiento y del 20% para el grupo tratado con una dosis semanal reducida ( $p = 0,0455$ ).

Los niveles medios (DE) de ferritina sérica aumentaron estadísticamente (pero no aumentaron en el sentido clínico) al final del estudio respecto a los valores basales (pacientes CS,  $268,3 \pm 133,9$  ng/ml hasta  $410,7 \pm 245,2$  ng/ml,  $p = 0,0121$ ; pacientes C2S,  $309,9 \pm 196,3$  ng/ml hasta  $387,5 \pm 267,5$  ng/ml,  $p = 0,0265$ ). No se observaron cambios significativos en la saturación de transferrina.

### Dosificación de darbepoetin alfa

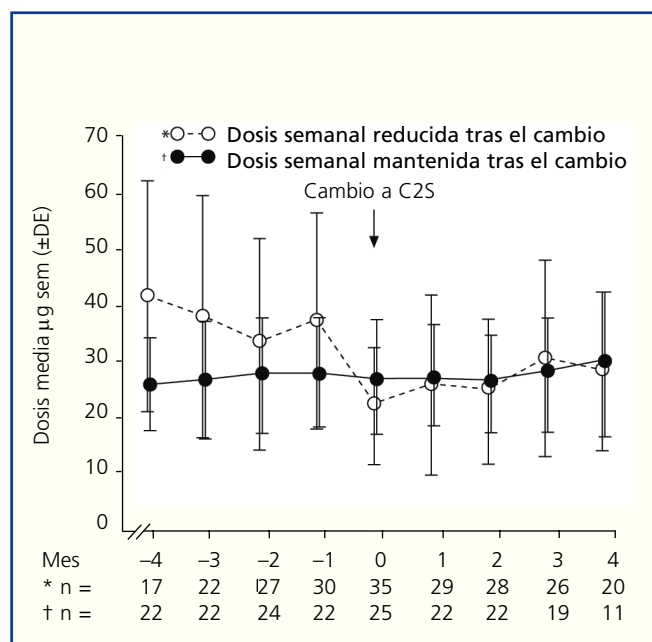
La dosis media semanal de darbepoetin alfa para los pacientes CS osciló entre 39,0 y 46,5  $\mu\text{g}/\text{semana}$  durante el período de ocho meses. En total, para los pacientes que cambiaron a la dosificación C2S, la dosis media semanal se redujo de 31,5 a 21,7  $\mu\text{g}/\text{semana}$  con el cambio. Durante el mes 3, la dosis media aumentó hasta 28  $\mu\text{g}/\text{semana}$  para mantener el nivel de Hb (11,8 g/dl), y después se redujo hasta 23,9  $\mu\text{g}/\text{semana}$  tras el aumento esperado en la concentración de Hb durante el mes 4 (Hb = 12,1 g/dl).

En la conversión, 25 pacientes (33%) se mantuvieron en la dosis media semanal anterior; es decir, 26,1-25,8  $\mu\text{g}/\text{semana}$ .

Treinta y cinco pacientes (47%) redujeron su dosis semanal anterior (desde una media de 35,8  $\mu\text{g}/\text{semana}$  hasta una media de 20,2  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ). Únicamente dos pacientes (2,7%) recibieron una dosis semanal aumentada de darbepoetin alfa (desde una media de 40  $\mu\text{g}/\text{semana}$  hasta una media de 52,5  $\mu\text{g}/\text{semana}$ ). No se dispuso de datos sobre dosis en 13 pacientes (17,3%). Los pacientes que mantuvieron su dosis semanal de darbepoetin alfa recibieron menos cambios de dosis tras la conversión (las dosis en los meses 1, 2, 3 y 4 fueron de 25,9, 23,9, 26,3 y 27,3  $\mu\text{g}/\text{semana}$ , respectivamente) que el grupo en que se redujo la dosis semanal (las dosis en los meses 1, 2, 3 y 4 fueron de 23,9, 22,8, 28,5 y 26,3  $\mu\text{g}/\text{semana}$ , respectivamente) (figura 4).

### Acontecimientos adversos

Darbepoetin alfa fue bien tolerado durante el estudio. Los AA observados durante el estudio estuvieron mayoritariamente relacionados con la enfermedad preexistente y concordaron con los esperados para esta población de pacientes. De los pacientes reclutados ( $n = 118$ ), 38 (32,2%) presentaron AA. Dieciocho pacientes (15,3%) presentaron AA graves. El AA observado más frecuentemente fue peritonitis (9,3%). Sin embargo, únicamente un paciente (0,9%) experimentó un AA relacionado con el tratamiento (policitemia). Ninguno de los pacientes abandonó el estudio debido a un AA.



**Figura 4.** Dosis media semanal de darbepoetin alfa en pacientes que recibieron dosis semanales reducidas de darbepoetin alfa después de la conversión a una administración quincenal (C2S) frente a pacientes que mantuvieron sus dosis semanales a partir de entonces (n = número de pacientes).



## DISCUSIÓN

El tratamiento de la anemia renal con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) es una práctica clínica habitual para los pacientes con IRC en diálisis y se han publicado guías sobre su uso.<sup>1,15</sup> Sin embargo, son necesarios resultados para poder optimizar los beneficios clínicos y económicos de estos agentes para esta población en continuo crecimiento.

Dado que hay escasez de datos sobre el efecto de los AEE en entornos diferentes a los ensayos clínicos, se consideran los resultados de este estudio observacional, que cabe señalar que se realizó en un entorno clínico de rutina. Este estudio demostró que la administración C2S de darbepoetin alfa a pacientes con DPCA es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la anemia. Se observaron resultados similares para los grupos de tratamiento CS y C2S. Además, la frecuencia de dosificación se redujo y únicamente se requirió un ligero aumento en la dosis para mantener los niveles de Hb establecidos.

El espaciamiento de darbepoetin alfa a una frecuencia quincenal no se consideró adecuado en el 25% de los pacientes reclutados, los cuales mantuvieron la dosis semanal previa durante todo el estudio. Los resultados de este grupo confirman que la frecuencia semanal mantiene de forma efectiva los niveles de Hb establecidos en pacientes con DPCA durante un mínimo de ocho meses con dosis constante. Es interesante señalar que los pacientes que permanecieron con la dosificación CS a lo largo de todo el estudio recibían una dosis semanal más alta al inicio que los pacientes que recibieron la dosificación C2S (42,7  $\mu$ g/semana frente a 30,0  $\mu$ g/semana, respectivamente), lo cual indica que los primeros eran más resistentes al tratamiento.

En conjunto, pasar de una dosificación CS a una dosificación C2S de darbepoetin alfa mantuvo el nivel medio de Hb entre 11 y 13 g/dl durante la fase de evaluación de cuatro meses. Sin embargo, los niveles de Hb fluctuaron y tendieron a disminuir ligeramente tras el cambio (intervalo 11,8-12,2 g/dl) en comparación con la dosificación CS antes del cambio (intervalo 12,2-12,8 g/dl).

Análisis adicionales de la población C2S pusieron de manifiesto dos grupos de pacientes distintos. En el momento del cambio de dosificación, 35 de los 75 pacientes (47%) habían reducido la dosis semanal de darbepoetin alfa a aproximadamente la mitad (es decir, la dosis C2S fue equivalente a la dosis CS anterior). Únicamente un tercio de pacientes (25 de 75) mantuvo su dosis media semanal anterior (es decir, la dosis C2S fue equivalente al doble de la dosis CS anterior). Es interesante señalar que los pacientes del grupo con reducción de dosis estaban recibiendo una dosis más alta de darbepoetin alfa en el momento del espaciamiento que los pacientes con mantenimiento de dosis

tras el cambio (35  $\pm$  19 frente a 25  $\pm$  20  $\mu$ g/semana, respectivamente). La dosificación C2S equivalente al doble de la dosis CS previa dio lugar a niveles de Hb más estables (80% de los pacientes en el grupo de mantenimiento de la dosis mantuvieron los niveles de Hb  $\geq$ 11 g/dl en el mes 4 después de la conversión, en comparación con un 51,4% de pacientes en el grupo con reducción de la dosis semanal) y necesitaron ajustes de dosis menores y menos frecuentes para mantener el nivel de Hb establecido. Por el contrario, los pacientes que habían reducido la dosis semanal en la conversión necesitaron aumentos de dosis para asegurar el mantenimiento de los niveles de Hb. Por lo tanto, es importante mantener una dosis semanal (dosis C2S equivalente al doble de la dosis CS previa) al pasar de CS a C2S.

La mayoría de AA estuvo asociado con la enfermedad renal y su tratamiento. Únicamente un acontecimiento (policitemia) fue causado por darbepoetin alfa. Por tanto, este agente es bien tolerado usando la dosificación C2S en pacientes con DPCA.

Una reducción en la frecuencia de administración de AEE es conveniente y mejora la calidad de vida del paciente. En consecuencia, la ampliación de los intervalos de dosis puede mejorar el cumplimiento. Los resultados de este estudio confirman los informes previos en que se mostraba que una dosificación C2S con darbepoetin alfa es eficaz para pacientes con DP. Por ejemplo, cambiar la dosificación CS en pacientes tratados con dosificación estable de rHuEPO a darbepoetin alfa C2S mantiene los niveles de Hb establecidos.<sup>7,11,12</sup> La autoadministración de epoetin beta es eficaz para mantener niveles terapéuticos de Hb durante la conversión desde una administración CS a C2S.<sup>16</sup> Sin embargo, en este estudio se necesitó un aumento pequeño, no estadísticamente significativo en la dosis de epoetin para mantener el nivel de Hb establecido (10-12 g/dl) en aproximadamente la mitad de los pacientes con DP. La equivalencia entre la dosificación CS y C2S de epoetin beta en pacientes con DP se ha cuestionado.<sup>17</sup> La administración menos frecuente de los AEE, incluyendo darbepoetin alfa, es deseable para pacientes con DP que se autoadministran AEE.

Los resultados de este estudio apoyan el uso de darbepoetin alfa C2S por vía subcutánea en pacientes con DPCA. La mayoría de pacientes en DP que presentaban niveles de Hb estables con darbepoetin alfa CS fueron eficazmente convertidos a C2S y mantuvieron los niveles de Hb establecidos de 11-13 g/dl. Un porcentaje significativamente superior de pacientes en el grupo que mantuvo su dosis semanal después de la conversión presentó niveles de Hb  $\geq$ 11 g/dl (80%) frente a aquellos que recibieron una dosis reducida con respecto a la semanal previa (51,4%). Para confirmar estos hallazgos, son necesarios estudios prospectivos sobre la dosificación C2S con tamaños de muestra más grandes y con una duración del seguimiento más larga.

### Agradecimientos

Gardiner-Caldwell Communications (GCC), Macclesfield, UK colaboró en la redacción de este manuscrito. La financiación fue aportada por Amgen. Otros investigadores que contribuyeron a este estudio fueron: María Dolores Del Pino (Hospital Torrecárdenas), María José Espigares (Hospital San Cecilio), Argimiro Gándara Martínez (Hospital Pontevedra), Gloria Rodríguez Goyanes (Hospital Xeral-Calde Lugo), Jesús Grande Villoria (Hospital Virgen de la Concha), E. Hernández (Hospital Río Carrión), Mercedes Moreiras Plaza (Hospital Xeral Cies Vigo), M.ª del Castillo Páez (Hospital Virgen Macarena), Vicente Pérez Bañasco (Hospital Jaén), Cristina Pérez Melón (C.H.U. Ourense), Daniel Torán (H.G.S.S. Jerez) y Felipe Tejuca (Hospital Puerta del Mar).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):ii1-ii47.
2. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979;93:449-58.
3. Raine AE, Margreiter R, Brunner FP, Ehrich JH, Geerlings W, Landais P, et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(2):7-35.
4. Horl WH. Anemia and its treatment in peritoneal dialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 2005;117(6):69-72.
5. Macdougall IC. How to optimise anaemia therapy in peritoneal dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2006;150:202-13.
6. Egrie JC, Browne JK. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84(1):3-10.
7. Kessler M, Hannedouche T, Fitte H, Cayotte JL, Urena P, Reglier JC. Darbepoetin alfa treatment of anemia secondary to chronic renal failure in dialysis patients: results of a French multicenter study. *Nephrol Ther* 2006;2:191-9.
8. Remón C, Quirós P, Fernández Marchena D, Hernández Romero M, del Castillo R, Fernández Ruiz E. Darbepoetin in the treatment of the renal anaemia in the patient undergoing peritoneal dialysis previously treated with epoetin alfa. *Nefrología* 2005;25:170-7.
9. Martínez Castela A, Reyes A, Valdés F, Otero A, López de Novales E, Pallardó L, et al. Multicenter study of darbepoetin alfa in the treatment of anemia secondary to chronic renal insufficiency on dialysis. *Nefrología* 2003;23:114-24.
10. Geary DF, Keating LE, Vigneux A, Stephens D, Hebert D, Harvey EA. Darbepoetin alfa (Aranesp) in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2005;68:1759-65.
11. Mahajan S, Boulton H, Gokal R. A trial of subcutaneous administration of darbepoetin alfa once every other week for the treatment of anemia in peritoneal dialysis patients. *J Nephrol* 2004;17:687-92.
12. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:2167-75.
13. Theodoridis M, Passadakis P, Kriki P, Panagoutsos S, Yannatos E, Kantartzki K, et al. Efficient monthly subcutaneous administration of darbepoetin in stable CAPD patients. *Perit Dial Int* 2005;25:564-9.
14. Aljama P, Bommer J, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, et al. Practical guidelines for the use of NESP in treating renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):22-8.
15. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1):S182-S238.
16. Grzeszczak W, Sulowicz W, Rutkowski B, de Vecchi AF, Scanziani R, Durand PY, et al. The efficacy and safety of once-weekly and once-fortnightly subcutaneous epoetin beta in peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:936-44.
17. Barany P. Is the efficacy of epoetin beta in anemic peritoneal dialysis patients maintained with fortnightly doses? *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:12-3.