

# Evolución del índice de resistencia a darbepoetina alfa en pacientes dializados que cambian de administración semanal a quincenal en la práctica clínica

J.M. López-Gómez<sup>1</sup>, ALM de Francisco<sup>2</sup>, J. Montenegro<sup>3</sup>, C. de Santiago<sup>4</sup>, M. Vera<sup>5</sup>, C. Donapetry<sup>6</sup>, M. Villaverde<sup>7</sup>

Servicios de Nefrología. <sup>1</sup>Hospital Gregorio Marañón. Madrid. <sup>2</sup>Hospital Marqués de Valdecilla, Santander. <sup>3</sup>Hospital de Galdakao, Bilbao. <sup>4</sup>Hospital General de Alicante. Alicante. <sup>5</sup>Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. <sup>6</sup>Hospital Da Costa. Lugo. <sup>7</sup>Clínica Dialcentro. Madrid

Nefrología 2010;30(1):64-72

## RESUMEN

**Antecedentes:** Diversos estudios han demostrado la eficacia de darbepoetina alfa (DA) administrada quincenalmente (C2S), lo que permite simplificar el tratamiento para la anemia, pero faltan datos acerca de la evolución del índice de resistencia (IRE) tras el espaciamento desde una frecuencia semanal (CS) en la práctica clínica. **Material y métodos:** Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo, con 16 semanas de seguimiento, en pacientes dializados estables convertidos de DA CS a C2S. El espaciamento se realizó según ficha técnica (duplicación de dosis semanal). El cálculo del IRE fue: dosis DA ( $\mu\text{g}/\text{sem} \cdot \text{kg} \cdot 200$ )/Hb (g/dl). Se analizó la evolución del IRE mediante un ANOVA multivariado de medidas repetidas, ajustando por variables confusoras. **Resultados:** Se reclutaron 202 pacientes (137 en hemodiálisis [HD], DA intravenosa, y 65 con diálisis peritoneal [DP], DA subcutánea). La edad media (DE) fue 66 (17) años, y el 61% eran hombres. Se apreció una gran variabilidad intercentro en el IRE basal (coeficiente de variación del 88%,  $p < 0,001$  para diferencias entre centros). En el análisis univariado los factores predictores de IRE elevado fueron un bajo nivel de albúmina, la HD, o los antecedentes de enfermedad cardiovascular. Durante el seguimiento, el IRE aumentó ligeramente en los pacientes con HD (9,3 [8,4] basal frente a 11,1 [7,3] a 16 semanas;  $p < 0,05$ ), y se mantuvo estable en los pacientes con DP (6,8 [4,6] frente a 6,7 [4,0], respectivamente; NS). En el análisis multivariado, tras ajustar por los niveles de albúmina y el centro, el IRE global no presentó cambios significativos (media [IC 95%] basal de 10,0 [8,7-11,4] frente a 10,5 [9,3-11,8] a las 16 semanas, cambio ajustado de +0,5 [-0,67; 1,67]; NS). **Conclusiones:** La conversión de frecuencia semanal a quincenal de DA logró mantener el IRE, con independencia del tipo de diálisis. El análisis multivariado refleja que, una vez ajustado por las variables centro y estado de inflamación/nutricional del paciente, no hay cambios en el IRE en las primeras 16 semanas tras el espaciamento.

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

**Correspondencia:** Juan M. López-Gómez  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Gregorio Marañón. Madrid.  
[juanmlopez@senefro.org](mailto:juanmlopez@senefro.org)

## Evolution of the darbepoetin alpha resistance index in patients on dialysis who change from weekly to fortnightly treatments in clinical practice

### ABSTRACT

**Background:** Darbepoetin alfa (DA) administered every-other-week (Q2W) is efficacious and safe for the treatment of anaemia in patients undergoing dialysis. There are no data available regarding the evolution of erythropoietic resistance index (ERI) after conversion from weekly (QW) to Q2W administration of DA in clinical practice. **Material and methods:** Multicenter, observational, retrospective, 16-weeks study, which included stable patients undergoing dialysis who were converted from DA QW to DA Q2W in clinical practice. Conversion was done according to product specifications (duplicating QW dose). The ERI to DA was calculated by dividing the weekly DA dose per kilogram of weight ( $\mu\text{g}/\text{wk} \cdot \text{kg}$ ) \* 200 by the Hb level (g/dL). ERI evolution with time was evaluated by multivariate repeated measures ANOVA, adjusting for significant covariates. **Results:** A total of 202 patients were included (137 patients undergoing haemodialysis [HD], intravenous (IV) DA, and 65 patients receiving peritoneal dialysis [PD], subcutaneous DA). Mean (SD) age was 66 (17) years; 61% of patients were men. Large intercentre variability was observed for the ERI at conversion time (coefficient of variation of 88%,  $p < 0.001$  for differences between centres). In the univariate analysis, predictor factors for high baseline ERI were low albumin level ( $r = -0.29$ ;  $p = 0.001$ ), HD (mean ERI of 9.3 [8.4] vs 6.8 [4.6] for PD;  $p = 0.005$ ), or previous cardiovascular disease (9.9 [8.7] vs 7.4 [6.3] for patients without history;  $p = 0.025$ ). During the follow up, the ERI was slightly increased in HD patients (9.3 [8.4] at conversion vs 11.1 [7.3] at 16 weeks;  $p < 0.05$ ), and remained stable in PD patients (6.8 [4.6] vs 6.7 [4.0], respectively; NS). In the multivariate analysis, there were no significant differences in ERI during the 16 weeks post-conversion after adjusting for albumin levels and centre (adjusted baseline mean [95% CI] of 10.0 [8.7-11.4] vs 10.5 [9.3-11.8] at 16 weeks, adjusted change of +0.5 [-0.67; 1.67]; NS). After 16 weeks, only 7 patients (3.5%) had discontinued Q2W administration. **Conclusions:** Extension from weekly to once every-other-week darbepoetin alfa allows to simplify anaemia treatment without increasing the resistance index, regardless of dialysis type. The multivariate analysis shows that, after adjusting by center and inflammation/nutritional status, there were no changes in the response to darbepoetin alfa during the first 16 weeks after conversion in clinical practice.

**Key words:** Anaemia. Darbepoetin alfa. Administration frequency. Haemoglobin. Peritoneal dialysis.

### INTRODUCCIÓN

La anemia es una importante complicación de la insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>1</sup> que aparece con gran frecuencia en pacientes en diálisis<sup>2</sup>. El tratamiento con agentes estimulan-

tes de la eritropoyesis (AEE) eleva eficazmente el nivel de hemoglobina, lo que mejora de manera sustancial la calidad de vida<sup>3</sup>. Además, diversos estudios indican que los niveles mayores de hemoglobina se asocian con mayor supervivencia<sup>4</sup> y menor número de hospitalizaciones<sup>5</sup>.

Darbeopetina alfa (DA) es una proteína eritropoyética que contiene moléculas de ácido siálico adicionales en comparación con la eritropoyetina (EPO) endógena humana y, en consecuencia, tiene una semivida aproximadamente tres veces más larga que la EPO humana recombinante (rHuEPO)<sup>6</sup>. La administración cada 2 semanas (C2S) de los AEE con respecto a una administración semanal puede asociarse con una mayor comodidad y con un menor riesgo de punciones accidentales. Estas ventajas son especialmente manifiestas en los pacientes en prediálisis peritoneal o trasplantados que se autoadministran la medicación.

Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de DA C2S en pacientes en diálisis. En un análisis incluyendo datos de 8 estudios de la UE multicéntricos, prospectivos y de un solo grupo, DA C2S demostró que mantenía eficazmente los niveles de hemoglobina en pacientes a los que anteriormente se administraba rHuEPO semanal, sin un aumento significativo de la dosis<sup>7</sup>. Otro estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico demostró la no inferioridad de DA C2S en el mantenimiento del nivel de Hb con respecto a la administración semanal en pacientes en hemodiálisis<sup>8</sup>.

Aunque en estos estudios intervencionistas se ha probado la eficacia y seguridad de DA C2S, las poblaciones analizadas pueden no representar la verdadera heterogeneidad de la población en hemodiálisis. Por lo tanto, es necesario recopilar

mayor información acerca de la eficacia de la frecuencia quincenal en la práctica clínica.

El índice de resistencia a EPO (IRE) establece la relación entre la dosis y la respuesta al tratamiento, y se expresa en U/kg/semana/g/dl de Hb. Constituye un índice útil para valorar los cambios de efectividad de los distintos AEE ante modificaciones de su forma de administración o con el uso de tratamientos concomitantes<sup>9</sup>. La distinta necesidad y respuesta a los AEE viene condicionada por una serie de factores enumerados en la sección IV de las Guías Terapéuticas Europeas para el tratamiento óptimo de la anemia en la IRC<sup>10</sup>. Estos factores se pueden agrupar tradicionalmente en dependientes del paciente (comorbilidades, estado nutricional, inflamación), y dependientes del tratamiento administrado, incluyendo la feroterapia y las características de la diálisis administrada<sup>12</sup>.

El presente estudio tiene como objetivo principal describir la evolución del IRE en pacientes convertidos de DA semanal a C2S en la práctica clínica, así como su relación con las características de los pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo, que incluye a pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, que estando con DA semanal como mínimo durante 16 semanas (entre octubre del 2006 y junio del 2007), pasaron a recibirla C2S (figura 1). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que, antes de la conversión, se encontraban en fase de mantenimiento del tratamiento de su anemia con una variación de hemoglobina inferior a 1,5 g/dl y

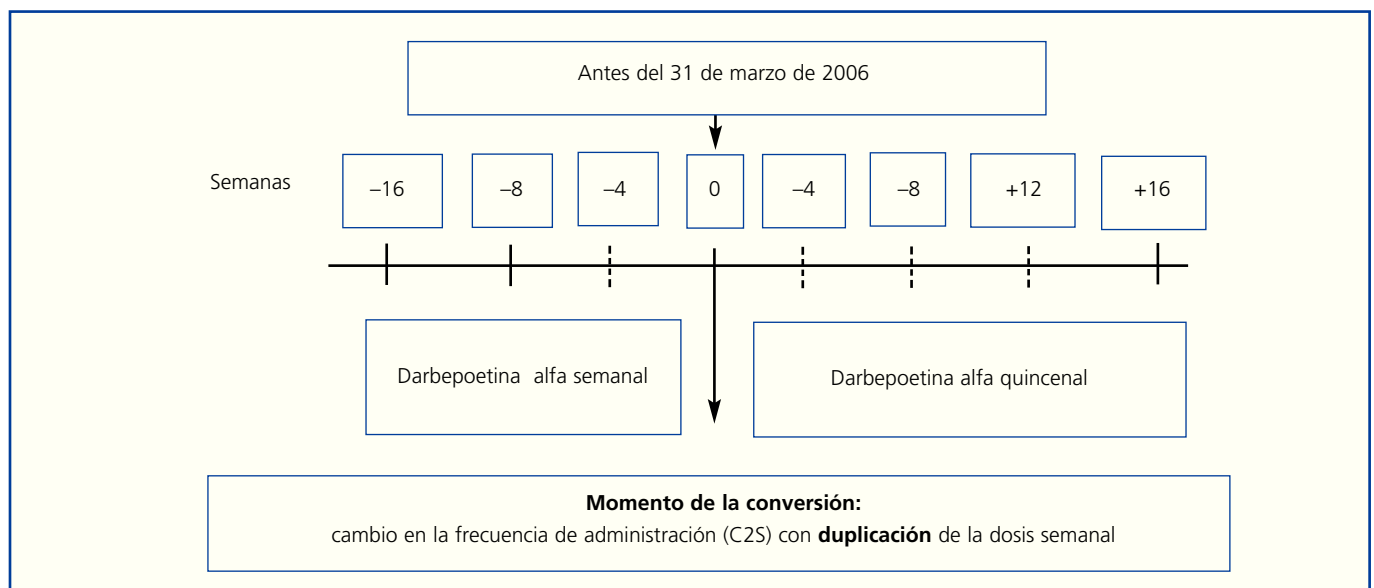


Figure 1. Diseño del estudio y esquema de tratamiento.

una variación de dosis inferior al 25% durante las 8 semanas previas. Se realiza un seguimiento durante 16 semanas después de la conversión.

Los criterios de exclusión incluyeron la participación en otro estudio clínico, cambio de modalidad de diálisis o comorbilidad grave asociada durante el seguimiento (proceso tumoral activo, infección aguda, ingreso hospitalario, hemorragia significativa o cualquier otra patología que interfiriera con el objetivo).

La conversión se realizó duplicando la dosis semanal y administrándola por la misma vía cada 15 días. El cálculo del IRE se llevó a cabo dividiendo la dosis semanal de DA en U por kilogramo de peso ( $\mu\text{g} \times 200/\text{kg}$ ) por los niveles de Hb (g/dl). Para pacientes europeos 200 U de rHuEPO = 1  $\mu\text{g}$  de DA es un factor de conversión de la dosis adecuado para ser usado al pasar de rHuEPO a DA.

Al inicio del estudio se recogieron datos demográficos, comorbilidad (determinada por el índice de Charlson) y características de diálisis, incluyendo modalidad, acceso vascular, membrana de hemodiálisis, filtro de endotoxinas en los monitores de hemodiálisis y Kt/V.

Durante el período de seguimiento, se recopilaron datos mensuales de peso, hemoglobina, hematocrito, dosis de DA, ferritina, índice de saturación de la transferrina (IST), terapia con hierro, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), albúmina, creatinina, prealbúmina, calcio, fósforo, hormona paratiroidea, administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII). Se registraron las reacciones

adversas a DA, que fueron codificadas según el diccionario MedDRA.

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 correspondientes.

Las variables numéricas se representan como media y desviación estándar. Se utilizaron las pruebas de Wilcoxon-Mann-Whitney y de la t de Student para datos apareados, según la normalidad de los resultados, para evaluar las diferencias entre los valores iniciales y la semana 16. Se realizaron análisis univariados (pruebas de la chi cuadrado, Mann-Whitney o t de Student, según fuera aplicable) para determinar los factores predictores del IRE. La asociación de variables cuantitativas se realizó mediante el análisis de correlación de Pearson. Se evaluó la evolución del IRE con el tiempo mediante un ANOVA multivariado para medidas repetidas, ajustando por variables confusoras. Para ver la distribución del IRE se usa el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ . Para los cálculos estadísticos, se empleó el programa SPSS, v15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.).

## RESULTADOS

Se reclutó a un total de 202 pacientes procedentes de 23 centros, 137 de los cuales estaban en hemodiálisis tratados con DA por vía intravenosa y 65 pacientes estaban en diálisis peritoneal tratados con DA por vía subcutánea. En la tabla 1 se

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes que pasaron de DA CS a DA C2S

Variable	Porcentaje de pacientes o media $\pm$ DE	Variable	Porcentaje de pacientes o media $\pm$ DE
<b>Sexo</b>		<b>Tipo de diálisis:</b>	
Hombres	60,9	Hemodiálisis	67,8
<b>Edad (años):</b>	65,6 $\pm$ 16,5	Diálisis peritoneal	32,2
<b>Peso (kg):</b>	67,5 $\pm$ 13,8	<b>Acceso vascular:</b>	
<b>Comorbilidades:</b>		Fístula arteriovenosa	83,2
Índice de Charlson	6,0 $\pm$ 2,0	Injerto vascular de Gore-tex	2,2
Enfermedad vascular	44,1	Catéter permanente	13,9
Diabetes	20,8	Catéter temporal	0,7
Neoplasias	0,5	<b>Tipo de membrana (HD):</b>	
Hipertensión	74,5	Alto flujo	48,9
<b>Etiología:</b>		Bajo flujo	51,1
Nefropatía diabética	15,3	<b>Filtro endotoxinas (HD)</b>	45,3
Glomerulonefritis	14,9	<b>KtV semanal (DP):</b>	2,3 $\pm$ 0,4
Nefropatía vascular	19,8	<b>KtV por sesión (HD):</b>	1,4 $\pm$ 0,2
Enfermedad poliquística renal	3,5	<b>N.º de sesiones/semana (HD):</b>	3,1 $\pm$ 0,3
Enfermedad tubulointersticial	17,3		
Desconocida/Otras	29,2		

exponen las características demográficas y clínicas principales de la población incluida. En la tabla 2 se recogen los parámetros bioquímicos basales y al final del seguimiento. En el conjunto de la población, no se observaron cambios significativos para ningún parámetro, con la excepción de ligeros descensos en la VSG y el hematocrito.

En la tabla 3 se exponen los datos de hemoglobina basal, dosis de DA y el IRE al inicio de la conversión y tras 16 semanas de tratamiento quincenal. Destaca un aumento significativo de la dosis de DA y del IRE, junto con una disminución de los niveles de hemoglobina en los pacientes en hemodiálisis, mientras que no se encontraron cambios en los pacientes en diálisis peritoneal.

El IRE inicial no se distribuyó de forma normal ( $p = 0,759$ , prueba de Kolmogorov-Smirnov), y además presentó una gran variabilidad (desde  $2,2 \pm 0,1$  hasta  $25,3 \pm 11,8$ ). El análisis de los factores predictores del IRE basal reveló una importante asociación con el centro de diálisis (figura 2;  $p < 0,0005$ ). La modalidad de diálisis también presentó una influencia significativa: los pacientes en hemodiálisis tuvieron IRE más altos que los pacientes en DP ( $9,3 \pm 8,5$  frente a  $6,7 \pm 4,5$  U semanales/kg/g/dl, respectivamente;  $p = 0,005$ ). Otros factores asociados con un IRE basal más alto fueron un bajo nivel de albúmina ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,001$ ), o los antecedentes de enfermedad cardiovascular ( $9,9 \pm 8,7$  frente a  $7,4 \pm 6,3$  en pacientes sin antecedentes;  $p = 0,025$ ). En los pacientes en diálisis peritoneal, el Kt/V semanal se asoció de forma inversa al IRE basal ( $r = -0,29$ ;  $p = 0,017$ ), mientras que no se observó asociación significativa con el Kt/V por sesión en los pacientes en hemodiálisis.

En la figura 3 se exponen la media y la mediana del IRE en el momento de la conversión y después de 16 semanas para toda la población estudiada, en la que se observa un ligero aumento significativo ( $p < 0,05$ ; tabla 3). En la figura 4 se expone la relación entre el IRE inicial y final para cada pacien-

te. En ella se observa una mayor dispersión en los pacientes con mayor IRE basal.

El porcentaje de pacientes con  $Hb \geq 11$  g/dl pasó del 93,1% inicial (IC 95% de 0,89-0,97%;  $n = 188/202$ ) al 85% (IC 95% de 0,80-0,90%;  $n = 170/200$ ) en la semana 16. No se observaron cambios significativos en el consumo de hierro ni en variables relacionadas: 73% ( $n = 72$ ) de pacientes tratados con hierro intravenoso al inicio frente a un 71% ( $n = 70$ ) en la semana 16, con dosis medias de  $195 \pm 120$  mg/mes frente a  $192 \pm 42$  mg/mes, respectivamente.

Al analizar los factores asociados al incremento de IRE durante el estudio (datos no expuestos), sólo la variable centro presentó una asociación significativa ( $p < 0,0005$ ). El cambio medio osciló entre  $-0,9 \pm 5,5$  y  $+13,5 \pm 10,8$ , encontrándose aumentos significativos en 6 de los 23 centros participantes (26,1%): centro 12:  $+8,1$  (IC 95% 1,8-14,4 [+32% con respecto al valor basal]); centro 5:  $+13,5$  (IC 95% 5,4-21,5 [+98%]); centro 3:  $+1,2$  (IC 95%: 0,2-2,2 [+11%]); centro 20:  $+1,5$  (IC 95%: 0,9-2,1 [+15%]); centro 17:  $+0,3$  (IC 95% 0,1-0,5 [+4,9%]) y centro 19:  $+2,1$  (IC 95%: 1,1-3,1 [+42%]).

Para intentar explicar el efecto centro, analizamos las posibles diferencias entre los centros con aumento significativo de IRE durante el estudio y el resto (tabla 4). Los seis centros con incremento de IRE presentaron: menor uso de filtro de endotoxinas en los monitores de hemodiálisis, menor Kt/V por sesión de hemodiálisis, mayor dosis de DA e IRE basal y menor PCR e IST basales.

Realizamos un modelo multivariante para analizar el cambio en el IRE ajustando por las variables confusoras mencionadas anteriormente. El modelo explicativo revela que, después de ajustar los valores por los niveles de albúmina y el centro (las únicas variables significativas en el modelo), no hay un cambio significativo en el IRE du-

**Tabla 2.** Evolución de parámetros analíticos en toda la población estudiada en las 16 semanas de seguimiento

Variable	Basal	Semana 16	p
Hematocrito (%)	$37,7 \pm 3,1$	$37,0 \pm 3,6$	0,021
VSG (mm/h)	$47,5 \pm 39,2$	$39,9 \pm 32,2$	0,034
Proteína C reactiva (mg/dl)	$3,6 \pm 7,7$	$3,3 \pm 6,8$	NS
Albúmina (g/dl)	$3,8 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,4$	NS
Creatinina (mg/dl)	$8,2 \pm 2,5$	$8,3 \pm 2,5$	NS
Calcio (mg/dl)	$9,5 \pm 0,8$	$9,4 \pm 0,7$	NS
Fósforo (mg/dl)	$5,0 \pm 1,5$	$5,1 \pm 1,6$	NS
Hormona paratiroidea (pg/ml)	$239 \pm 198$	$266 \pm 273$	NS
Ferritina (mg/dl)	$325 \pm 203$	$332 \pm 205$	NS
IST (%)	$29,3 \pm 11,4$	$29,9 \pm 12,2$	NS

VSG: velocidad de sedimentación globular; IST: índice de saturación de transferrina; HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal; NS: no significativo.

**Tabla 3.** Hemoglobina, dosis de darbepoetina alfa (DA) e índice de resistencia a DA (IRE) al inicio de la conversión a administración quincenal y a las 16 semanas

	Hemoglobina (g/dl)		Dosis de DA (µg/semana)		IRE	
	Conversión	16 semanas	Conversión	16 semanas	Conversión	16 semanas
HD (n = 137)	12,4 (1,0)	12,1 (1,3) <sup>a</sup>	35,5 (27,8)	40,6 (34,5) <sup>a</sup>	9,3 (8,4)	11,1 (7,3) <sup>a</sup>
DP (n = 65)	12,3 (0,8)	12,3 (1,0)	27,8 (15,4)	27,8 (15,1)	6,8 (4,6)	6,7 (4,0)
Total (n = 202)	12,3 (1,0)	12,2 (1,2) <sup>a</sup>	33,0 (24,7)	36,4 (30,2) <sup>a</sup>	8,5 (7,5)	9,7 (9,5) <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> p <0,05 momento de la conversión frente a 16 semanas  
<sup>b</sup> Cambio medio (IC95%) de IRE ajustado por niveles de albúmina y centro: +0,5 (-0,67; 1,67); NS.

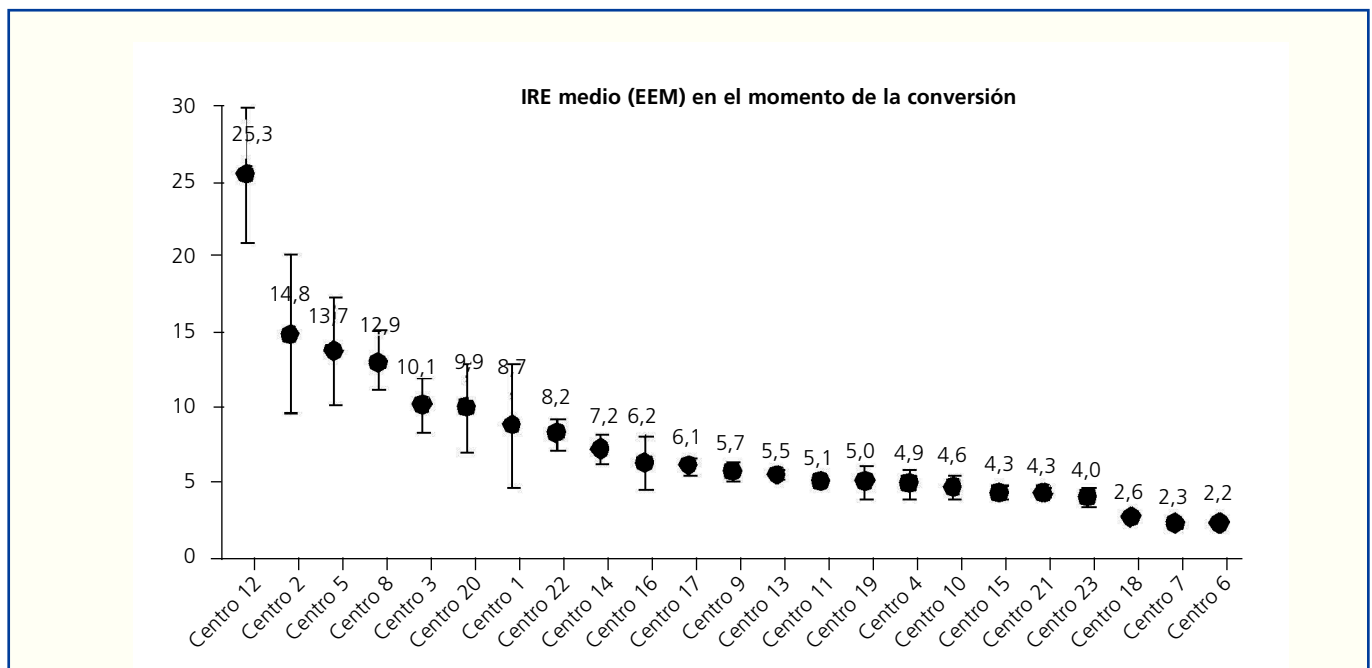
rante las 16 semanas posteriores a la conversión (cambio medio [IVC del 95%] ajustado de IRE: +0,5 [-0,67; 1,67]; NS; tabla 5 y figura 5).

Únicamente 11 pacientes (5,4%) abandonaron la frecuencia quincenal durante las 16 semanas de seguimiento, retornando a la frecuencia semanal de manera transitoria o permanente. Dichos pacientes, mayoritariamente de hemodiálisis (9 pacientes), y con IRE basal muy diverso, presentaron en común un aumento de la resistencia a darbepoetina alfa en las 4-8 semanas previas al abandono (datos no expuestos). A las 16 semanas, 195 de los 202 pacientes (96,5%) estaban siendo tratados con DA C2S.

Desde el punto de vista de seguridad, 2 pacientes (1%) tuvieron reacciones adversas a DA: una peritonitis y una trombosis de la fístula arteriovenosa.

**DISCUSIÓN**

En nuestro estudio se observa un incremento en el IRE tras la conversión de frecuencia semanal a quincenal de DA en pacientes en hemodiálisis, aunque tras ajustar por el efecto confusor del centro de diálisis y el estado de inflamación/nutricional (nivel de albúmina) de los pacientes, no se hallaron diferencias a las 16 semanas que puedan ser atribuibles al cambio de administración. Estos resultados son equivalentes a los encontrados en una amplia cohorte de pacientes de un reciente estudio multicéntrico europeo<sup>11</sup>. En cambio, en los pacientes en diálisis peritoneal, no se aprecia cambio alguno tras la conversión, lo que corrobora otros datos de la literatura<sup>12</sup>. Estos hallazgos indican que estos pacientes podrían beneficiarse de esta frecuencia de administración, mucho más cómoda.



**Figure 2.** Valores del IRE en los centros participantes en el momento de la conversión (p <0,001 para diferencias entre centros; EEM: error estándar de la media; sólo se presentan los centros con más de 3 pacientes incluidos).

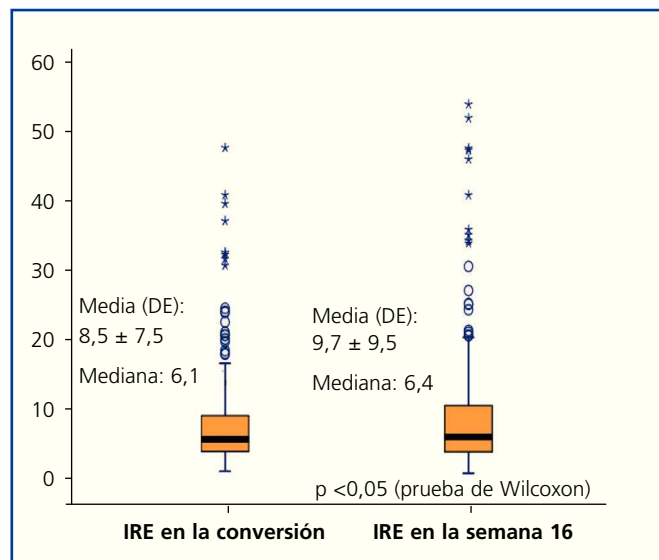


Figure 3. Variaciones del IRE desde la conversión hasta la semana 16.

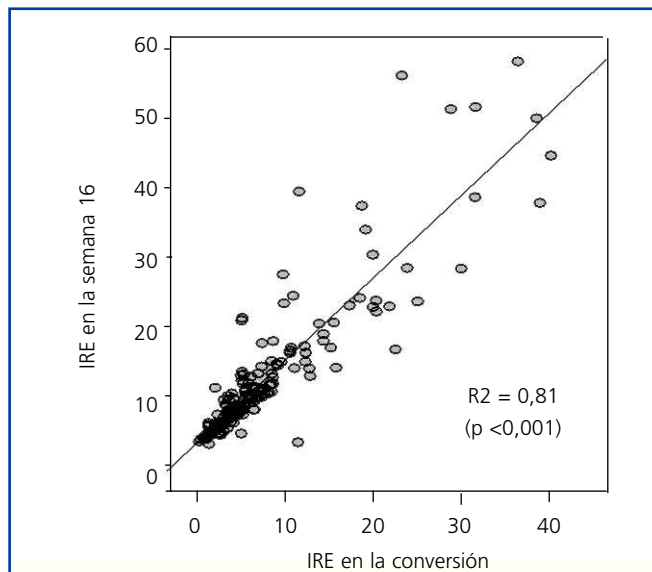


Figure 4. Correlación entre IRE en el momento de la conversión y después de 16 semanas

Las causas más frecuentes de resistencia a EPO son la carencia férrica (absoluta y/o funcional)<sup>13</sup> y la presencia de enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas<sup>14</sup>. En este estudio, no encontramos relación entre el IRE basal y los parámetros de hierro o con el índice de Charlson, aunque en otros estudios con mayor número de pacientes, estas asociaciones son muy evidentes<sup>14</sup>. No obstante, es importante destacar que los pacientes con enfermedades infecciosas agudas fueron excluidos por protocolo y los niveles de IST eran más

bajos en aquellos centros en los que se produjo un aumento significativo del IRE.

Coincidiendo con la bibliografía<sup>14-16</sup>, los pacientes con mayor IRE basal presentaban niveles más reducidos de albúmina sérica y un mayor porcentaje de enfermedad cardiovascular. En cuanto a características de la diálisis, un menor Kt/V se asoció con mayor resistencia a DA únicamente en los pacientes en diálisis peritoneal y, en ge-

Tabla 4. Características diferenciales entre los 17 centros con mantenimiento o disminución del IRE durante el estudio (n = 157 pacientes) frente a los 6 centros con aumento del IRE (n = 45 pacientes)

Variable	Centros con mantenimiento o disminución del IRE (porcentaje de pacientes o media ± DE)	Centros con incremento del IRE (porcentaje de pacientes o media ± DE)	p
Filtro endotoxinas (HD)	51,9%	22,6%	0,004 <sup>a</sup>
KtV por sesión (HD)	1,44 ± 1,89	1,34 ± 0,22	0,011 <sup>c</sup>
Dosis de darbepoetina alfa basal (µg/semana)	30,2 ± 21,5	42,7 ± 32,1	0,006 <sup>b</sup>
IRE basal (U/kg/g/dl)	7,7 ± 6,7	11,2 ± 9,2	0,004 <sup>b</sup>
Proteína C reactiva basal (mg/dl)	4,3 ± 8,3	0,7 ± 1,3	<0,005 <sup>b</sup>
IST basal (%)	30,5 ± 11,3	25,4 ± 10,9	0,024 <sup>c</sup>
Albúmina basal (mg/dl)	3,78 ± 0,44	3,70 ± 0,35	0,443 <sup>c</sup>
Índice de Charlson	6,2 ± 2,1	5,6 ± 1,8	0,139 <sup>c</sup>

IRE: índice de resistencia; IST: índice de saturación de transferina.

<sup>a</sup>Prueba de la chi cuadrado; <sup>b</sup>prueba de la U de Mann-Whitney; <sup>c</sup> análisis de la varianza.

Otras variables testadas sin diferencias significativas entre los dos subgrupos fueron: edad, sexo, peso basal, enfermedad vascular, diabetes, neoplasia, hipertensión, etiología de la insuficiencia renal, tipo de diálisis, acceso vascular, tipo de membrana (HD), KtV semanal (PD), número de sesiones/semana (HD), hemoglobina basal, VSG basal, creatinina basal, calcio basal, fósforo basal, hormona paratiroidea basal, ferritina basal, cambio en VSG, cambio en proteína C reactiva, cambio en albúmina, cambio en calcio, cambio en fósforo, cambio en hormona paratiroidea, cambio en ferritina (mg/dl), cambio en IST (%).

**Tabla 5.** Modelo multivariado para predecir el IRE durante el estudio

Parámetros en la ecuación	Efecto estimado	Intervalo de confianza del 95%	p
Tiempo:			NS
Momento de la conversión	-0,4	-1,9-1,0	NS
Semana 12	+0,5	-1,1-2,1	NS
Semana 16	Referencia		
Albúmina (para cada 1 g/dl)	-3		
	-4,7 a -1,4	<0,005	
<b>Centro*</b>			<b>&lt;0,005</b>
Centro 8	+4,8	1,3-8,2	0,006
Centro 5	+29,4	22,5-36,2	<0,005
Centro 3	+5,2	0,2-10,2	0,041
Centro 12	+22,5	16,8-28,3	<0,005
Intersección	+18,4	11,1-25,7	<0,005

\*Únicamente se exponen los centros con efecto estimado significativo.

NS: no significativo.

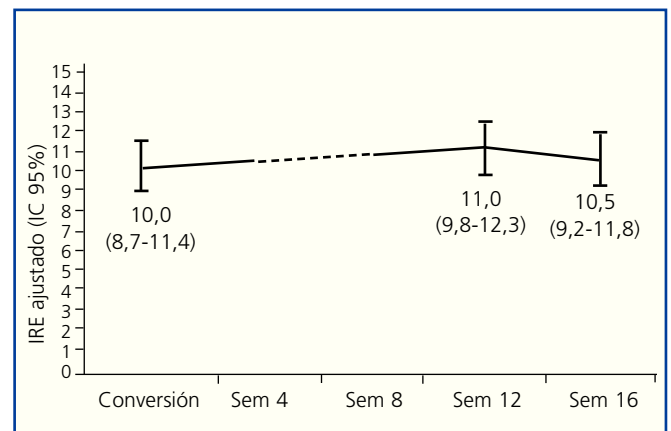
neral, la hemodiálisis presentó mayor IRE que la diálisis peritoneal.

En este estudio multicéntrico, es muy llamativo un importante efecto centro, tanto en el IRE basal de la cohorte como en su variación durante el seguimiento. La enorme variabilidad en la respuesta entre distintos centros ya ha sido referida previamente en otros estudios realizados en España. En otro estudio multicéntrico<sup>17</sup>, llevado a cabo en 24 unidades de hemodiálisis, se comunicó una media de  $0,08 \pm 0,04$  para el IRE a DA, lo que significa un coeficiente de variación del 50%, algo menor que el observado en nuestro estudio, pero también muy elevado. El Grupo de Gestión de indicadores de calidad en hemodiálisis de la S.E.N.<sup>18</sup> destaca que la dosis media semanal de AEE (altamente correlacionada con la resistencia) puede constituir un buen indicador evolutivo de calidad, pero advierte que la utilidad para comparar entre centros es relativa, ya que puede variar en función de gran cantidad de parámetros.

En la mayoría de centros de hemodiálisis de nuestro estudio, el IRE se mantuvo sin cambios significativos y sólo se modificó de forma importante (aumento de más del 15%) en tres de ellos. Los centros con incremento de IRE presentaron algunas características diferenciales que podrían explicar la inestabilidad del IRE, como pueden ser un menor uso de filtros de endotoxinas en los monitores o una menor dosis de diálisis administrada. En cuanto a los filtros de endotoxinas, es conocido el papel que la calidad del agua para hemodiálisis ejerce en la respuesta a los AEE<sup>19</sup> y en este sentido es muy aconsejable en el empleo de los filtros de endotoxinas en cada monitor. No obstante, son necesarios más estudios controlados para establecer el verdadero papel que la incorporación de los filtros tiene en la respuesta a los AEE.

La relación entre la dosis de diálisis y la respuesta a los AEE es objeto de mayor debate. Mientras que en algunos estudios se demuestra que existe una buena relación entre ambos<sup>20,21</sup>, en el estudio MAR, en que la media de KT/V de los más de 1.700 pacientes estudiados es superior a 1,6, no existe relación con la respuesta<sup>14</sup>. Probablemente, la conclusión conjunta de estos trabajos es que en pacientes con infradiálisis, la resistencia a los AEE puede estar aumentada, mientras que cuando la dosis de diálisis es adecuada, el incremento de KT/V no se acompaña de una mejor respuesta.

En el grupo de pacientes estudiados en hemodiálisis, el aumento del IRE se asocia con un menor IST. Estos hallazgos confirman los datos encontrados en grandes series de pacientes<sup>14</sup>. Las guías DOQI<sup>22</sup> y las guías europeas<sup>10</sup> establecen cuáles son los niveles mínimos de IST, pero, en cambio, desconocemos cuáles son los niveles óptimos. El estudio DRIVE<sup>23</sup> indica que aquellos pacientes con bajos niveles de IST pero



**Figure 5.** IRE ajustado (IC 95%) en el momento de la conversión y después de 16 semanas (Sem: semana; el modelo multivariado no incluye los valores de las semanas +4 y +8).

con elevados valores de ferritina sérica se pueden beneficiar de un tratamiento con ferrotterapia intravenosa. Cabe destacar también que, aunque el 66% de los pacientes estudiados recibían hierro intravenoso y los valores de ferritina y TSAT se mantuvieron dentro de la normalidad, uno de cada 4 pacientes presentó TSAT inferior a 20% durante el estudio, por lo que la adecuación a las guías vigentes es todavía insuficiente.

En cambio, no había diferencias en la comorbilidad de los pacientes de los centros con aumento del IRE con respecto a los demás, por lo que dicho incremento no parece deberse a características intrínsecas de los pacientes. Asimismo, se trata de centros con mayor dosis de DA e IRE basal, lo que indica que en este tipo de centros, la situación general de los pacientes es peor y la administración quincenal de DA debe plantearse con precaución. Paradójicamente, los centros en los que aumentaba el IRE a lo largo del estudio tenían un nivel más bajo de PCR que en aquellos en los que no aumentaba, hallazgo que es difícil de explicar con los resultados obtenidos.

No obstante, una de las principales limitaciones de nuestros resultados es que ciertas variables comunicadas previamente con influencia en la resistencia a los AEE no se recogieron durante el estudio. La contaminación bacteriológica en el líquido de diálisis<sup>19</sup> o el nivel de cloraminas del agua<sup>24</sup> son algunas de ellas.

El 85% de pacientes que espaciaron la dosis se mantuvieron con Hb >11 g/dl a las 16 semanas, y el 94,5% de pacientes que duplicaron la dosis mantuvieron la frecuencia quincenal. Este bajo número de abandonos en un estudio retrospectivo de práctica clínica, y el mantenimiento del nivel de Hb en la mayoría de pacientes (excluyendo la problemática observada en 3 centros y comentada anteriormente), indican que la gran mayoría de pacientes en hemodiálisis que están recibiendo DA semanal en la actualidad podrían beneficiarse de la administración quincenal.

En los pacientes en diálisis peritoneal estudiados, la conversión de DA semanal a quincenal no presenta ningún tipo de cambio en la respuesta. Estos datos corroboran otros referidos en la literatura<sup>12</sup>. Es en estos casos en los que la conversión de DA semanal a quincenal puede tener mayor repercusión en la calidad de vida de los pacientes, dado que en la gran mayoría de ellos los AEE son autoadministrados por el propio paciente y la reducción en el número de pinchazos subcutáneos constituye un gran beneficio. Conclusiones similares podrían ser extrapoladas para pacientes en prediálisis o con trasplante renal.

En conclusión, los resultados obtenidos en el presente estudio confirman la efectividad de DA en el tratamiento quincenal de la anemia en pacientes dializados, y demuestran que el espaciamiento llevado a cabo en pacientes estables en hemodiálisis no implica cambios en la respuesta en la gran mayo-

ría de los pacientes, mientras que en pacientes en diálisis peritoneal, la respuesta tras el espaciamiento es prácticamente idéntica.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Neus Valveny, de Trial Form Support S.A., su asistencia en la preparación del manuscrito, y a Amgen S.A., la financiación del estudio y de la publicación. Los investigadores que contribuyeron a este estudio fueron: Dr. Antonio Llopis (Policlínica San Carlos, S.L.); Dr. Joan Fort (Hospital General Vall d'Hebron); Dr. Jorge Bartolomé Espinosa (H. Sant Gervasi); Dra. Amparo Bernat, Dr. Javier Martín Martín, Dr. Manuel Fuentes, Dr. Enrique Albert (Hospital Dr. Peset); Dr. Jesús Montenegro (Hospital de Galdakao); Dra. Rosario Moreno, Dra. Mercedes García (Hospital San Juan de Dios); Dra. M.<sup>a</sup> José Galán, Dra. M.<sup>a</sup> Cruz Cid (Hospital Infanta Cristina); Dr. Manel Vera (Hospital Clínic i Provincial); Dr. Antonio Llopis (Clínica Vistahermosa); Dra. Rosa Ortega, Dra. Cloti Ríos (Hospital Virgen de La Macarena); Dr. Alfonso Miguel (Hospital Clínico Universitario de Valencia); Dra. Dolores Arenas, Analía Moleous, María Teresa Gil González (Sanatorio Perpetuo Socorro, Alicante); Dr. Miguel Pérez Fontán, Dra. Teresa García Falcón (Complejo Hospitalario Juan Canalejo); Dr. Manuel Arias, Dr. AL Martín de Francisco (Hospital Marqués de Valdecilla); Dr. Rafael Álvarez Lipe, Dr. Francisco Martín, Dr. Jesús Cebollada (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa); Dra. Rosa Ramos (Hospital Sant Antoni Abat); Dr. Cesar Remón (Hospital Universitario de Puerto Real); Dra M.<sup>a</sup> José Espigares (Hospital Clínico Universitario San Cecilio); Dr. Juan Manuel López Gómez (Hospital Gregorio Marañón); Dra. Maite Villaverde (Clínica Dialcentro, Madrid), Dra. Dolores Güimil (Hospital Barbanza); Dr. Cristóbal Donapetry, Dra. María Montserrat Pousa, Dra. Ana Isabel Díaz (Hospital Da Costa, Burela); Dra. Cristina Pérez Melón (Hospital de Ourense).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anaemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
2. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:94-111.
3. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrábano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:335-42.
4. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:610-9.
5. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1309-16.
6. Macdougall I. Optimizing the use of erythropoietic agents-Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 5):66-70.



7. Mann J, Kessler M, Villa G, et al. Aranesp® (darbepoetin alfa) once every 2 weeks (q2w) effectively maintains haemoglobin (hb) levels in dialysis patients: a pooled analysis of 8 clinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 5):Abstract Number MP190, 263.
8. 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® (darbepoetin alfa) once every 2 weeks (q2w) vs aranesp® once weekly (qw) in patients on haemodialysis (hd). *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(Suppl 5): Abstract Number MP181, 260.
9. Pérez-García P, Rodríguez Benítez P, Villaverde MT, et al. El índice de respuesta de la eritropoyetina (IRE) es un buen marcador de adecuación en diálisis [carta]. *Nefrología* 2001;21:606-7.
10. Locatelli F, Aljama P, Bárányi P, et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):1-47.
11. McMahon L, Pronai W, Walsh C, DeMeester J, Feriani M, Rottembourg J. Efficacy and Safety of Darbepoetin Alfa Administered Once Every Two Weeks for 12 Months in Hemodialysis Patients: Interim Results of the ALTERNATE Study. Poster presented at the 2008 ASN congress. Poster Board Number: SA-PO2657.
12. Bajo MA, Pérez M, Remon C, Sánchez-Tomero JA, Lladós F, Selgas R. El cambio en la frecuencia de administración de darbepoetin alfa (de semanal a quincenal) mantiene los niveles de hemoglobina en pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología* 2009; 29:136-42.
13. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 1999;19(Supl. 3):4-9.
14. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int* 2008;(Suppl 111):S75-81.
15. Locatelli F, Andrucci S, Memoli B, et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:991-8.
16. Cruzado JM, Casellas J, Martín G, Mas M, Del Castillo D. Factores asociados a un elevado índice de resistencia a la eritropoyetina en pacientes con hemodiálisis adecuada. *Nefrología* 2005;25(Supl 3):Abstract Number 196, 53.
17. Alcázar JM, Arenas MD, Álvarez-Ude F, et al. Resultados del proyecto de mejora de la calidad de la asistencia en hemodiálisis: estudio multicéntrico de indicadores de calidad de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología* 2008;28:597-606.
18. López Revuelta K, Barril G, Caramelo C, et al. Desarrollo de un sistema de monitorización clínica para hemodiálisis: propuesta de indicadores del Grupo de Gestión de Calidad de la SEN. *Nefrología* 2007;27:542-59.
19. Sitter T, Bergner A, Schiffel H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1207-11.
20. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:111-4.
21. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;334:420-5.
22. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease (2006).[http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_anemia/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/index.htm) (consultado el 20 de febrero de 2009).
23. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:975-84.
24. Richardson D, Bartlett C, Goutcher E, Jones CH, Davison AM, Will EJ. Erythropoietin resistance due to dialysate chloramine: the two-way traffic of solutes in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2625-7.