

## ¿Son todos los agentes estimulantes de la eritropoyesis igual de seguros en términos de mortalidad en pacientes en hemodiálisis?

Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30:1037-48.

Análisis crítico: **Victoria Eugenia García-Montemayor, Raquel Ojeda López, Sagrario Soriano Cabrera**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

*NefroPlus* 2019;11(2):34-37

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de los datos recogidos en el registro de la Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT). Se analizó si la mortalidad es diferente entre los pacientes que reciben agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) de larga o corta vida media.

### ■ Ámbito



El estudio se desarrolló exclusivamente en Japón, con los datos del registro nacional de pacientes en diálisis. Participaron en el estudio el 99% de los centros de diálisis del país.

### ■ Pacientes



El análisis incluyó datos de 297.934 pacientes; todos estaban recibiendo hemodiálisis (HD) en centros de Japón en el año 2012. Tras la revisión de los criterios de inclusión y exclusión, el análisis se realizó con los datos de 194.698 pacientes. De estos, 124.067 recibieron AEE de larga vida media y 70.631 estaban tratados con AEE de vida media corta.

#### Criterios de inclusión

Se incluyeron en el análisis todos los pacientes mayores de 18 años que estaban en HD en un centro, bien con técnicas de HD o de hemodiafiltración (HDF). Todos ellos estaban recibiendo tratamiento con AEE para la corrección de la anemia.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron los que recibieron varios tipos de AEE y los que no recibían este tipo de tratamiento.

### ■ Intervención

Los datos de los pacientes incluidos en el estudio se analizaron según 2 grupos: uno, el de los que recibían AEE de corta vida media (grupo en el que estaban incluidas las eritropoyetinas (EPO)  $\alpha/\beta/\kappa$ ) y otro, los que recibían AEE de larga vida media (darbepoetina- $\alpha$ -DPO o *continuous erythropoiesis receptor activator* [CERA]).

Al tratarse de un estudio observacional, no hubo ninguna intervención por parte de los autores en ninguno de los grupos.

### ■ Variables de resultados

#### Variable principal

*Mortalidad según vida media de AEE.* Se analizó la mortalidad en función del tipo de AEE (vida media larga o vida media corta) que recibieron los pacientes durante los 2 años de seguimiento. En el periodo de estudio hubo un total de 31.557 muertes, 9.513 por causas cardiovasculares (CV) y 22.044 por causas no CV. Posteriormente, se realizó un subanálisis en función del tipo concreto de AEE: EPO- $\alpha/\beta$ , EPO- $\kappa$ , DPO y CERA.

#### Variable secundaria

*Mortalidad según cifras de hemoglobina (Hb).* Se analizó la tasa de mortalidad de los pacientes agrupándolos en función de las cifras de Hb, y se valoró si influía el tipo de AEE según el rango en el que se encontraban. En los pacientes con cifras de Hb entre 9 y 10,9 g/dl, se encontró una mortalidad mayor entre los pacientes que recibían AEE de larga vida media.

### ■ Análisis estadístico

Se comparó la mortalidad según el tipo de tratamiento recibido, y para ello se analizaron los datos siguiendo un modelo de regresión de Cox sin ajustar inicialmente, para posteriormente ajustar en función de 5 modelos:

- Modelo 1: se ajustó en función de datos demográficos y clínicos, como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica (PAS) pre-diálisis, duración y frecuencia de las sesiones de diálisis, tipo de diálisis, Kt/V *single pool* (spKt/V), presencia o no de diabetes y antecedentes de enfermedad CV; en función de parámetros de laboratorio (albúmina, urea, proteína C reactiva [PCR], Hb, ferritina, calcio, fósforo y niveles de PTH), y por el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) (dosis/peso [kg]  $\times$  Hb [g/dl]).

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Modelo 2: incluyó los datos del modelo 1 más una serie de indicadores según el centro en el que se dializaban, que fueron:
  - Proporción de pacientes con calcio, fósforo y PTHi (hormona paratiroidea intacta) en rango según recomiendan de guías japonesas.
  - Proporción de pacientes con  $spKt/V \geq 1,2$
  - Niveles de endotoxinas en el líquido de diálisis  $< 0,1$  EU/ml (medidos al menos una vez al año en el 96,2% de centros y, al menos, una vez al mes en el 76,3% de los centros).
- Modelo 3: se ajustó según los indicadores de centro del modelo 2 junto con un *propensity score*, que representa la probabilidad de recibir AEE de larga vida media. Este *propensity score* se creó a partir de un modelo de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables del modelo 1.
- Modelo *inverse probability of treatment weighting* (IPTW): el IPTW se calculó como la probabilidad in-

versa de recibir un tipo de AEE mediante un modelo de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables independientes del modelo 1.

- Modelo PS-pareado: *propensity score* pareado 1:1 en función del tipo de AEE que recibieron. Los datos se analizaron mediante modelo de COX multivariable incluyendo los parámetros del modelo 2.

#### ■ Ética y registro

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de la JSST.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

Algunos de los autores del trabajo declararon haber recibido honorarios y haber participado como asesores para algunas de las industrias farmacéuticas implicadas en la fabricación de los diferentes AEE analizados en el estudio, y afirmaron que esto no había influido en los resultados publicados en el artículo.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Se trata de una cohorte de 194.698 pacientes en tratamiento con HD en Japón y que cumplen los criterios de inclusión.

La proporción de pacientes en cada grupo dependió del tipo de AEE que se utilizó y fue la siguiente: AEE de vida media larga en 124.067 pacientes (epoetina- $\alpha/\beta$  en 50.809 [26,1%], epoetina- $\kappa$  en 19.822 [10,2%]) y AEE de vida media corta en 70.631 pacientes (darbepoetina- $\alpha$  en 97.391 [50%] y epoetina- $\beta$  pegol [CERA] en 26.676 [13,7%]). No había diferencias en las características basales entre los grupos.

### Variable principal

La variable principal del estudio fue la mortalidad de los pacientes en HD en función del uso de AEE de vida media corta frente a vida media larga durante los 2 años de seguimiento. Se analizó el riesgo de muerte por todas las causas, la muerte de origen CV global, la muerte de origen CV por enfermedad cardíaca, la muerte de origen CV por ictus y la muerte de origen no CV por infecciones o por malignidad.

Se estudió el riesgo de mortalidad en función del uso de AEE de vida media corta (grupo de EPO- $\alpha/\beta/\kappa$ : 70.631 pacientes) o AEE de larga acción (grupo de DPO y CERA: 124.067 pacientes). El riesgo de muerte a los 2 años fue del 17,2% en el grupo de AEE de vida media larga frente al 14,6% en el grupo de AEE de vida media corta.

Durante los 2 años de seguimiento se produjeron un total de 31.557 muertes (9.513 de origen CV y 22.044 de origen no CV).

En el modelo de Cox sin ajustar se encontró que, en el grupo de pacientes en tratamiento con AEE de vida media larga, hubo un 20% más de muertes por todas las causas que en el grupo que recibió AEE de vida media corta. Esta asociación persistió significativa, aunque ligeramente atenuada, tras el ajuste por datos demográficos, indicadores de centro, *propensity score* y modelo ponderado IPTW (modelos 1, 2, 3 y modelo IPTW).

En la cohorte pareada por *propensity score*, modelo PS-pareado, se encontró que las características basales fueron casi idénticas entre los 2 grupos. Con este modelo se objetivó que los pacientes que recibían AEE de vida media larga tenían una mortalidad un 12% mayor que los tratados con AEE de vida media corta.

Al analizar la mortalidad según la dosis total recibida y el IRE, se comprobó que el uso de AEE de vida media larga se asoció con mayor riesgo de muerte.

Igualmente, el uso de AEE de vida media larga se asoció con mayor riesgo de muerte por todas las causas, tanto de origen CV (incluida enfermedad cardíaca e ictus) como de origen no CV (causas tumorales e infecciosas).

Por último, se comparó si la mortalidad era diferente según subgrupos de AEE. Para ello se compararon los pacientes en tratamiento con eritropoyetina- $\alpha/\beta$ , eritropoyetina- $\kappa$ , DPO y CERA. Las características basales de los 4 grupos analizados eran comparables, con excepción de los niveles de ferritina, ligeramente superiores en usuarios de EPO- $\kappa$  e inferiores en usuarios de DPO.

En el modelo de Cox no ajustado, la mortalidad fue mayor en usuarios de DPO (*hazard ratio* [HR]: 1,25), seguido de CERA (HR: 1,15) y EPO- $\kappa$  (HR: 1,09), frente a la de los pacientes en tratamiento con eritropoyetina- $\alpha$  o  $\beta$  (HR: 1). Las diferencias se mantuvieron significativas en el modelo multivariante de Cox y en el modelo IPTW.

Al analizar las causas de muerte entre estos 4 subgrupos, se vio que los pacientes que recibían DPO presentaron mayor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca (HR: 1,21) o malignidad (HR: 1,33) y los que recibían CERA, un mayor riesgo de muerte por ictus (HR: 1,24).

### Resultados en la variable secundaria

Se analizó la mortalidad según las cifras de Hb y se encontró que, tras comparar a los pacientes tratados con AEE de vida media corta con anemia (Hb, 9-9,9 g/dl) con los tratados con AEE de vida media larga que alcanzan cifras de Hb óptimas (10-10,9 g/dl), la mortalidad fue mayor en este último grupo, y el riesgo de muerte por todas las causas fue un 9% superior.

### Efectos secundarios

Los autores comentan en la discusión la existencia de un riesgo aumentado de malignidad y enfermedades infecciosas relacionado con el uso de AEE, aunque el trabajo se centra en su objetivo principal, que es analizar la mortalidad, y no describen la prevalencia de estos eventos adversos en los pacientes estudiados.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del trabajo concluyen que, tras el análisis de un importante número de pacientes en HD, el uso de AEE de vida media larga, especialmente a dosis altas, se asocia con una mayor mortalidad. Los resultados son más favorables con el uso de AEE de vida media corta, incluso cuando los niveles de Hb son menores.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La corrección de la anemia juega un papel de vital importancia en la calidad de vida y el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes en HD. Desde que se dispone de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en este grupo de pacientes, su calidad de vida y pronóstico han mejorado sustancialmente. Las diferentes sociedades científicas han elaborado guías de práctica clínica en las que se recogen las recomendaciones sobre cómo llevar a cabo este tratamiento, y las más recientes son las KDIGO<sup>1,2</sup>.

Pero se sabe que el tratamiento con AEE no está exento de riesgos, y varios trabajos han asociado esta terapia con aumento de riesgo de eventos CV<sup>3</sup>; por este motivo es importante realizar una correcta prescripción y llevar un estrecho seguimiento.

Previamente se había analizado esta misma premisa, si existían diferencias en términos de mortalidad entre DPO y eritropoyetina- $\alpha$ <sup>4</sup>, sin que los resultados fueran concluyentes.

El trabajo que se analiza aquí se trata de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo de los datos obtenidos de la base de datos de la JSDT, en el que se analiza la mortalidad según el tipo de AEE que reciben los pacientes para la corrección de la anemia. Aunque el trabajo se ha realizado con una metodología exhaustiva, con un análisis estadístico en el que se han empleado el modelo proporcional de Cox, con varios modelos en los que ajustan por varias covariables que se sabe que influyen en la supervivencia de los pacientes en HD, en un intento de salvar los *bias* de los datos obtenidos de los grandes registros, como lo es este de la JSDT, hay que ser cautos a la hora de trasladar a la práctica clínica los resultados del trabajo.

Los autores encuentran un aumento de mortalidad del 13% en pacientes tratados con AEE de vida media larga.

Entre las variables estudiadas, una que podría influir negativamente en los resultados es que entre los pacientes en tratamiento con AEE de vida media larga hay un mayor número con un IRE elevado, factor que puede confundir los resultados, ya que este aumento de IRE puede ser una de las causas que influyen en una mayor mortalidad. En el estudio, el factor de conversión de DPO

a eritropoyetina en el cálculo de IRE no alcanza el 1:200, sino que es considerablemente inferior y podría ser un importante factor de confusión a la hora de exponer las conclusiones del trabajo.

A pesar de las múltiples covariables que se analizan, hay otras que no se han tenido en cuenta en este trabajo y que se sabe influyen en la supervivencia. Estas son: el índice de comorbilidad de Charlson (que incluye ítems como edad, diabetes y enfermedad CV), el tipo de acceso vascular (fístula nativa frente a catéter), la técnica de diálisis con la que se dializan (refieren que están con HD o HDF, pero no se analiza en los resultados con qué técnica lo hacen, dato que juega un importante papel en la mortalidad tanto en la HDF en posdilución<sup>5</sup> como en predilución<sup>6</sup>) o el tipo de membrana con el que se dializan. Otro factor no estudiado en este trabajo, y que es de gran relevancia respecto al mensaje final sobre mortalidad, es si los pacientes recibían o no tratamiento con hierro.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque se trata de un estudio con un análisis estadístico exhaustivo, su carácter observacional puede conllevar diferentes *bías* que pueden influir en los resultados, por lo que consideramos que, antes de concluir que los AEE de vida media larga son más nocivos que los de vida media corta, se deberían analizar todos los factores que podrían haber influido en la tasa de mortalidad.

Por tanto, el análisis detallado de todos los posibles factores confusores es imprescindible antes de considerar que los AEE de larga acción son deletéreos en pacientes en HD.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Mortalidad relacionada con el tratamiento de la anemia

**Subespecialidad:** Hemodiálisis

**Tipo de artículo:** Pronóstico

**Palabras clave:** Mortalidad. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Hemodiálisis

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279-335.
2. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al; on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European renal best practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1346-59.
3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361:2019-32.
4. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:69-74.
5. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:487-97.
6. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. *Kidney Int.* 2019;95:929-93.