

Estabilidad de la hemoglobina tras intercambio terapéutico a metoxi-polietilenglicol epoetina beta sin modificación de dosis

Daniel Molina-Comboni, Belén Vizcaíno-Castillo, Ángela Serrato-Villalba

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Nefrología Sup Ext 2012;3(5):4-7

doi: 10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11708

RESUMEN

El tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) sigue suponiendo un reto, ya sea por la dificultad de conseguir el estrecho rango de hemoglobina recomendado en las guías o por la dificultad de analizar las comorbilidades que pueden influir en la respuesta eritropoyética. La repleción de los depósitos de hierro es el primer paso para el tratamiento de la anemia. La utilización de hierro intravenoso con dosis espaciadas facilita el ajuste del tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

Presentamos el caso de un paciente con ERC y frecuentes ajustes de agentes estimuladores de la eritropoyesis en el que la administración de una única dosis elevada de hierro intravenoso e intercambio a metoxi-polietilenglicol epoetina beta ha permitido un adecuado tratamiento de la anemia con hemoglobinas en el rango recomendado y sin necesidad de ajuste de dosis de agentes estimuladores de la eritropoyesis durante al menos un año. Ello ha permitido una simplificación del tratamiento de la anemia en la ERC.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) sigue siendo un reto. No hay duda de que dicho tratamiento se realiza mediante la administración de hierro, ya sea oral o intravenoso, y con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). No queda tan claro el objetivo o rango a alcanzar de hemoglobina, tanto en los pacientes en diálisis como en los pacientes con ERC no en diálisis.

La corrección de la anemia se ha asociado a beneficios a distintos niveles^{1,2}. No obstante, tras la publicación de algunos estudios en pacientes en hemodiálisis³ y con ERC no en diálisis⁴⁻⁶, se ha observado que la normalización de los niveles de hemoglobina puede asociarse a un incremento en los acontecimientos cardiovasculares, especialmente ictus.

Aunque quedan, pues, algunas cuestiones por resolver con relación a los niveles adecuados de hemoglobina en los pacientes con ERC, es importante considerar tratamientos que eviten la variabilidad en los niveles de esta⁷. De la misma forma, es importante conocer y evitar aquellas situaciones que se asocian a cambios en dichos niveles que obliguen, por una parte, a realizar continuos cambios en las dosis de AEE⁷, así como evitar la administración de transfusiones por intentar manejarse con niveles de hemoglobina en el rango bajo⁸.

Después del estudio TREAT⁴, el Grupo de Anemia de la Sociedad Española de Nefrología publicó unas recomendaciones para el tratamiento de la anemia en la ERC⁹ si-

milares a las sugeridas por otras sociedades científicas. No obstante, es difícil mantener los niveles de hemoglobina en los rangos recomendados por las guías, ya sea por ser muy estrechos o por comorbilidades o tratamientos simultáneos que modifican la respuesta eritropoyética⁷.

Los factores vinculados a una mayor variabilidad de la hemoglobina son los asociados a las comorbilidades del paciente (inflamación crónica, hiperparatiroidismo secundario, depósitos de hierro, nutrición) y acontecimientos intercurrentes, especialmente hospitalizaciones, infecciones, sangrados y medicación. Menos clara es la relación con el tipo de agente estimulante de la eritropoyesis. En un trabajo multicéntrico español se mostró que la variabilidad de la hemoglobina era menor en los pacientes que utilizaban AEE de vida media larga (darbepoetina alfa) cuando se compararon con aquellos de vida media corta (eritropoyetina beta), además de requerir menos necesidad de ajuste de dosis⁷.

Mostramos un caso de un paciente con ERC y tratamiento previo con AEE (darbepoetina alfa), hierro oral y ocasionalmente hierro intravenoso. La administración de una dosis de carga de hierro intravenoso y cambio a metoxi-polietilenglicol epoetina beta se asoció a una estabilidad en los niveles de hemoglobina sin cambios en la dosis de AEE durante al menos un año. En la discusión se analizan las posibles causas asociadas a una mayor estabilidad de la hemoglobina.

CASO CLÍNICO

Varón de 80 años y 88 kg de peso con ERC estadio 5 actualmente, secundaria a nefropatía diabética, en seguimiento en consulta de Nefrología desde el año 2004. Entre sus comorbilidades destacan: diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución, retinopatía diabética, dislipemia, hipertensión arterial y ocasionalmente ha presentado cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva, con una única hospitalización por dicho motivo, que ha requerido tratamiento crónico con diuréticos de asa.

En la primera visita a Nefrología en el año 2004 la cifra de creatinina era de 2,3 mg/dl, filtrado glomerular estimado 26 ml/min/1,73 m² (MDRD), hemoglobina 9,7 g/dl y HbA_{1c} 8,5%. La proteinuria estaba alrededor de 1 g/día. Ferritina 67 ng/ml e índice de saturación de transferrina del 17%.

En la consulta se llevó a cabo un estudio de etiología de la enfermedad renal, siendo diagnosticado de nefropatía diabética. Se realizó intensificación del control de los factores de riesgo y de progresión renal, que incluyó ajuste de dosis y pauta de insulina (insulina lantus y análogos de insulina rápida), ajuste de antihipertensivos (irbesartán, amlodipino, torasemida), estatinas (atorvastatina) y hierro oral. Se había suspendido el ácido acetilsalicílico por antecedente de sangrado digestivo hacía dos años.

Debido a la dificultad de conseguir niveles de ferritina en rango en los dos primeros años de seguimiento, en dos ocasiones requirió administración de hierro intravenoso (200 mg de hierro sacarosa en cada administración), a pesar de estar pautado hierro oral (ferroglicina sulfato 100 mg/día). Test de sangre oculta en heces negativo. No se detectaron otras pérdidas sanguíneas. Niveles de B12 y fólico normales. Proteína C reactiva entre 2 y 6,7 mg/dl.

En octubre de 2006 inició tratamiento con darbepoetina alfa por presentar hemoglobina de 9,1 g/dl. Las cifras de ferritina siempre habían estado entre 60-100 ng/ml, y el índice de saturación de transferrina había permanecido siempre con valores por debajo de 20%. Ello motivó esporádicas

administraciones de hierro intravenoso (200 mg de hierro sacarosa) y frecuentes necesidades de ajuste de la dosis de darbepoetina alfa para conseguir hemoglobinas en rango (rango considerado en ese momento: 10-12 g/dl).

En los meses sucesivos presentó un óptimo control de la glucemia (HbA_{1c} 7,3%) y presión arterial. Tuvo que suspenderse el irbesartán por presentar hiperpotasemia. El peso se mantuvo estable.

Con relación al tratamiento de la anemia, el paciente requirió frecuentes ajustes de dosis de darbepoetina alfa. En la tabla 1 se muestra un período en el que no se modificó la dosis de esta. Se observa que tras mantener dosis estable de darbepoetina alfa, la cifra de hemoglobina se incrementa, requiriendo de nuevo un ajuste de dosis.

Con motivo de la utilización de un protocolo de hierro intravenoso en el servicio, se incluyó en el protocolo y se realizó conversión de darbepoetina a metoxi-poli(etilenglicol) epoetina beta. Con dicho protocolo se administraban 1000 mg de carboximaltosa de hierro en una sola dosis, con el objetivo de relacionar los depósitos de hierro. Además, se realizaba el intercambio del AEE a metoxi-poli(etilenglicol) epoetina beta.

La administración de hierro intravenoso mantuvo unos depósitos férricos adecuados durante más de 8 meses, así como unos niveles de hemoglobina sin necesidad de ajuste de dosis en metoxi-poli(etilenglicol) epoetina beta (tabla 2) (figura 1). El paciente también recibió acetato cálcico, paricalcitol y colecalciferol.

Un adecuado control de la presión arterial, glucemia y anemia puede ayudar a la estabilización de la función renal sin necesidad de diálisis, aun en estadios muy avanzados de la enfermedad renal. El paciente ha permanecido con un filtrado glomerular estable, estando entre 18-15 ml/min/1,73 m² durante los dos últimos años de evolución. No obstante, quedan otros aspectos por mejorar, como el hiperparatiroidismo secundario. En dicho tratamiento, el cumplimiento terapéutico podría influir en la consecución de objetivos.

Tabla 1. Tres evaluaciones antes de conversión de una dosis mensual de metoxi-poli(etilenglicol) epoetina beta

Fecha de visita	06-07-09	01-09-09	27-11-09
Dosis/intervalo			
darbepoetina alfa	40 µg cada 2 semanas	40 µg cada 2 semanas	20 µg cada 2 semanas
Hierro intravenoso	200 mg (Fe sacarosa)	-	-
Hemoglobina, g/dl	10,5 g/dl	11,7 g/dl	12,3 g/dl
Ferritina, ng/ml	212	231	245
Índice de saturación de transferrina (%)	17	26	19

Otra información relevante: reacción en cadena de la polimerasa alta (6,71 mg/dl); hormona paratiroidea alta (432 pg/ml); fósforo (4 mg/dl).

caso clínico

Tabla 2. Evaluaciones posteriores a la conversión a una dosis mensual de metoxi-polietilenglicol epoetina beta

Visitas tras intercambio terapéutico	1 visita	2 visita	3 visita	4 visita	5 visita	6 visita	7 visita
Fecha visita	12-01-10	30-03-10	15-04-10	27-05-10	13-07-10	18-09-10	4-11-10
Dosis/tiempo epoetina beta	50 µg/mes	50 µg/mes	50 µg/mes	50 µg/mes	50 µg/mes	50 µg/mes	50 µg/mes
Hemoglobina, g/dl	10,7	11,1	11,1	11,2	10,5	11,2	11,1
Ferritina, ng/ml	612	508	-	415	325	281	260
Índice de saturación de transferrina (%)	28	27	-	25	23	22	20
Carboximaltosa de hierro i.v.	1000 mg	-	-	-	-	-	-

Otra información relevante: reacción en cadena de la polimerasa alta (7,98 mg/dl); hormona paratiroidea alta (432 pg/ml); fósforo (4,3 mg/dl).

La administración de hierro intravenoso en altas dosis y metoxi-polietilenglicol epoetina beta supuso un régimen terapéutico cómodo que aseguró el cumplimiento y no requirió ajuste de dosis de metoxi-polietilenglicol epoetina beta durante al menos un año.

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos a conseguir en el tratamiento de la anemia en la ERC es mantener unos niveles de hemoglobina en el rango más cercano a lo recomendado por las guías, evitando por una parte la necesidad de transfusiones y, por otra, para no sobrepasar los niveles del rango superior (*overshooting*) con el fin de evitar un mayor riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Las estrategias a seguir no están claras. No obstante, pensamos que una repleción adecuada de los depósitos de hierro debe ser la primera aproximación al tratamiento de la anemia para mantener unos niveles de ferritina entre 100 y 400 ng/dl en pacientes con ERC no en diálisis y quizás algo superior (200-500 ng/ml) en pacientes en diálisis.

En nuestro servicio se ha llevado a cabo un protocolo de repleción de hierro intravenoso en pacientes con ERC no en diálisis mediante la administración de 1000 mg de carboximaltosa de hierro, consiguiendo en el 70-85% de los pacientes unos niveles de ferritina adecuados (entre 100 y 400 ng/dl), así como de saturación de la transferrina (> 20%) en el 94%, todos ellos recibiendo AEE. Esta estrategia ha permitido una estabilidad de los niveles de hemoglobina sin cambios en la dosis de metoxi-polietilenglicol epoetina beta en el 77% de los pacientes durante más de un año¹⁰. Quizá la administración de 500 mg de hierro carboximaltosa hubiera sido suficiente para alcanzar unos rangos de ferritina adecuados, en lugar de los 1000 mg que se administraron en el protocolo, ya que el 20% de los pacientes presentaron ferritinas superiores a 500 ng/ml.

La repleción adecuada de hierro no siempre es fácil mediante hierro oral, especialmente en pacientes que reciben AEE.

Ello se debe a múltiples factores (cumplimiento terapéutico, intolerancia oral al hierro, tratamientos concomitantes y otros factores presentes en el paciente con ERC)¹¹. El siguiente punto a considerar es la presencia de factores que pueden influir en la respuesta eritropoyética (comorbilidades en general: inflamación, infecciones, hospitalizaciones, administraciones repetidas de hierro intravenoso). Ello nos ayudará a evitar sobrepasar los niveles de hemoglobina tanto por el rango superior o inferior. Cuando mejoran las comorbilidades o se administra hierro, mejora la respuesta eritropoyética. Contrariamente, cuando se presenta mayor inflamación, hospitalizaciones u otras comorbilidades, los niveles de hemoglobina pueden disminuir. Por ello, se debe prestar atención a ambas situaciones y quizá ajustar la dosis de AEE en esos momentos. Finalmente queda por dilucidar si el tipo de AEE puede tener influencia en la variabilidad de la hemoglobina. Probablemente los agentes de vida media larga, especialmente cuando se usan con una repleción adecuada de hierro, proporcionen una mayor estabilidad de la hemoglobina con menos necesidad de ajustes en el tratamiento que aquellos agentes de vida media corta.

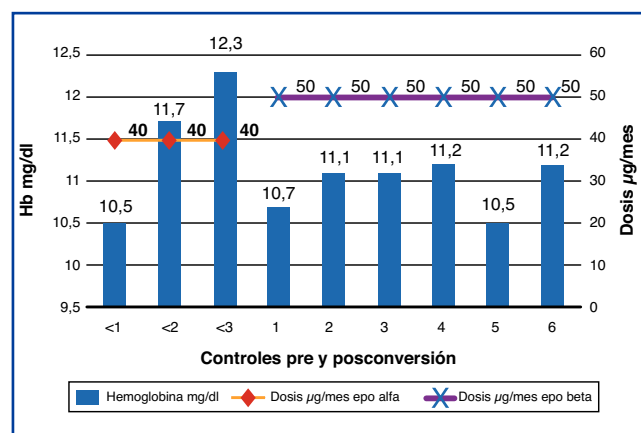


Figura 1. Niveles estables de hemoglobina después de conversión de darbepoetina a metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

Esta situación se pone de manifiesto en nuestro paciente, en el que el control multifactorial de los factores que influyen en la progresión de la ERC ha proporcionado una situación estable en la función renal, así como de la mayoría de sus comorbilidades, entre ellas la anemia. No ha presentado más ingresos por insuficiencia cardíaca. La administración de hierro intravenoso en una dosis única y el intercambio a metoxi-polietilenglicol epoetina ha permitido un

tratamiento óptimo de la anemia, sin necesidad de ajustes en el tratamiento. Ello permite una simplificación del tratamiento de la anemia en la ERC.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

CONCEPTOS CLAVE

- El abordaje del tratamiento de la anemia en la ERC en estadios anteriores a la diálisis debe incluir en primer lugar una aproximación diagnóstica para descartar otras causas diferentes a la anemia de origen renal. Una vez planteado esto, la repleción de los depósitos férricos debe ser el siguiente punto. Esta se puede realizar mediante hierro oral o intravenoso.
- En la administración de hierro en el paciente con ERC se debe intentar conseguir los objetivos recomendados en las guías (ferritina > 100 ng/ml y nunca superior a 400 ng/ml, e índice de saturación de la transferrina > 20 %).
- Una vez conseguidos los objetivos de los parámetros del metabolismo férrico, se deberá iniciar tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis si no se ha alcanzado el objetivo de hemoglobina. Este objetivo es variable dependiendo de muchos factores (edad y comorbilidad fundamentalmente), y puede estar entre 9 y 10 g/dl.
- La administración de dosis moderadas de hierro intravenoso (p. ej. 500-1000 mg de carboximaltosa de hierro) puede mantener niveles óptimos de parámetros férricos entre 6 y 12 meses.
- La administración de AEE de vida media larga en pacientes adecuadamente replecionados de hierro consigue unos niveles estables de hemoglobina con mínimas necesidades de ajuste de dosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Locatelli F, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:121-324.
2. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, 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. Besarab A, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1988;339:584-90.
4. 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(21):2019-32.
5. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al.; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-84.
6. Singh AK, Szczec L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
7. Portolés JM, de Francisco AL, Górriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, et al. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int Suppl* 2008;(111):S82-7.
8. Sack K. Unintended consequence for dialysis patients as drug rule changes. *New York Times*. 2012 May 11. Available at: http://www.nytimes.com/2012/05/11/health/policy/dialysis-rule-changes-followed-by-transfusion-increases.html?_r=1&ref=health. [Accessed: July 25, 2012].
9. de Francisco AL, Aljama P, Arias M, Fernández E, Górriz JL, Gómez JM, et al. [Anaemia correction in diabetic patients with chronic kidney disease without substitutive treatment: teachings from TREAT study]. *Nefrología* 2010;30:15-20.
10. Alemany B, Escudero V, Climente M, García-Hervás A, Górriz JL, Beltrán S, et al. La repleción de los depósitos férricos mediante carboximaltosa de hierro (Ferinject®) se asocia a un ahorro de metoxi-polietilglicol epoetina-b (C.E.R.A.) entre un 33 y 52% de la dosis manteniendo niveles de hemoglobina estables, en pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica estadios 3b y 4 K/DOQI. XLI Congreso de la Sociedad Española de Nefrología. Sevilla, 15-18 de octubre de 2011. *Nefrología* 2011;31(Suppl 2):60.
11. Nissenson A, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl* 1999;69:S18-21.