

Cristina Pérez Díez

Estudio de efectividad y seguridad  
de los agentes estimulantes de la  
eritropoyesis en el tratamiento de  
la anemia asociada a enfermedad  
renal crónica

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
LOU ARNAL, LUIS MIGUEL  
NAVARRO AZNAREZ, HERMINIA

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial –  
SinObraDerivada (by-nc-nd): No se  
permite un uso comercial de la obra  
original ni la generación de obras  
derivadas.

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

## Tesis Doctoral

# ESTUDIO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA ASOCIADA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Autor

Cristina Pérez Díez

Director/es

LOU ARNAL, LUIS MIGUEL  
NAVARRO AZNAREZ, HERMINIA

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2018





**Universidad**  
Zaragoza

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA



**ESTUDIO DE EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LOS  
AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN  
EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA ASOCIADA A  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

**Tesis para optar al grado de Doctor**

**Cristina Pérez Diez**

**Zaragoza, 2018**

**Directores:**

**Dr. D. Luis Miguel Lou Arnal**

**Dra. Dña. Herminia Navarro Aznárez**



## **AGRADECIMIENTOS.**

A Luis Miguel Lou por todo el tiempo y el esfuerzo que le ha requerido esta Tesis Doctoral.

A Herminia Navarro, por haber sido maestra, compañera y por haberme introducido en el campo de la investigación desde mi residencia.

A María Ángeles Sanz-Galilea, por haberme facilitado los trámites administrativos para la realización de la Tesis Doctoral.

A todo el equipo de la Dirección de Atención Primaria del Sector Teruel, en especial a Sara Guillén y a Joaquín Vicente, por haber confiado en mí y por haberme apoyado para terminar esta Tesis Doctoral. Gracias a María Jesús Casas y a Marisol Ordás, por sus ánimos, por sus consejos y por facilitarme el trabajo diario.

A mis compañeras farmacéuticas de atención primaria de Aragón, en especial a Belén Pina Gadea y Miren Arantzazu García Colinas, por su ayuda en mis inicios profesionales. A Cristina Carcas de Benavides por sus sabios consejos y su apoyo constante, y a M<sup>a</sup> Jesús Lallana por ayudarme siempre que lo he necesitado.

A mis padres, por el tiempo y los esfuerzos dedicados a mi formación, por su confianza y su apoyo.

A mi amiga Elena González, por su ayuda incansable desde el instituto, por haberme apoyado desde los inicios de la Tesis Doctoral y por haberme acompañado durante toda su realización.

A mis amigos Santiago Cortés y Rubén Aparicio, que aunque en la distancia, siempre están pendientes de mí.

A mis amigos de Teruel, Juan, Sara, María y en especial, a Javier Araco, por haberme introducido en la vida turolense y por haber estado disponibles en todos los momentos difíciles.

A José Carlos, por su paciencia infinita durante este último año y espero que durante muchos más.

A todos ellos, muchas gracias.



# ÍNDICE.

<b>DEFINICIÓN DE SIGLAS.</b>	<b>1</b>
<b>INDICE DE TABLAS.</b>	<b>3</b>
<b>INDICE DE FIGURAS.</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>8</b>
1.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica (ERC).	8
1.2. Definición de la ERC.	9
1.3. Clasificación de la ERC: Grados de ERC.	10
1.4. Evaluación de la ERC: estimación de la función renal.	11
1.5. Factores de riesgo de la ERC.	13
1.6. Progresión de la ERC.	14
1.7. Abordaje terapéutico de las complicaciones de la ERC: prevención de la progresión.	14
1.7.1. Modificaciones dietéticas.	16
1.7.2. Manejo de la HTA.	16
1.7.3. Manejo de la DM.	17
1.7.4. Manejo de la dislipemia	17
1.7.5. Antiagregación.	20
1.7.6. Manejo de la hiperuricemias.	20
1.7.7. Manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral.	20
1.7.7.1. Mantenimiento del metabolismo mineral.	21
1.7.7.2. Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y del déficit de vitamina D.	22
1.7.8. Manejo de la acidosis.	23
1.7.9. Otras complicaciones de la ERC.	23
1.7.9.1. Trastornos digestivos.	23
1.7.9.2. Trastornos neuromusculares.	23
1.7.9.3. Lesiones cutáneas.	24
1.7.10. Tabaquismo.	24
1.8. Anemia en ERC.	24
1.8.1. Diagnóstico y evaluación de la anemia en ERC.	25
1.8.2. Definición.	25
1.8.3. Abordaje terapéutico de la anemia en ERC.	26
1.8.3.1. Utilización de hierro.	27
1.8.3.2. Utilización de AEE.	29
1.8.4. Monitorización de la anemia.	43
1.8.5. Transfusiones sanguíneas para el tratamiento de la anemia en ERC.	43
1.9. Objetivos del estudio.	44
<b>2. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>45</b>
2.1. Diseño del estudio.	45
2.2. Población a estudio.	45
2.2.1. Criterios de inclusión.	45
2.2.2. Criterios de exclusión.	45
2.3. Periodo de estudio.	45
2.4. Variables del estudio.	46
2.4.1. Variables sociodemográficas.	46
2.4.2. Comorbilidades concomitantes.	46
2.4.3. Tratamientos farmacológicos concomitantes.	48
2.4.4. Variables analíticas.	50
2.4.5. Variables relacionadas con el tratamiento farmacológico.	51
2.4.6. Variables de efectividad.	51
2.4.7. Variables relacionadas con el seguimiento.	52

2.4.8. Variables de seguridad.	52
2.5. Variables generadas.	52
2.6. Fuentes de información.	53
2.7. Grupos de estudio.	53
2.8. Desarrollo del estudio.	54
2.8.1. Estudio descriptivo.	54
2.8.1.1. Estudio descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Descripción por sexo y tipo de AEE.	54
2.8.1.2. Estudio descriptivo de las características basales de los pacientes que cambian de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.	54
2.8.1.3. Estudio descriptivo de la terapia de estudio.	54
2.8.2. Indicación del tratamiento con AEE.	54
2.8.3. Estudio de efectividad.	55
2.8.3.1. Estudio descriptivo de las características de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad.	55
2.8.3.2. Estudio descriptivo de las características de la terapia de estudio.	55
2.8.3.3. Estudio de la evolución de los parámetros analíticos durante el periodo de estudio.	55
2.8.3.4. Análisis de la respuesta a AEE durante el periodo de seguimiento.	55
2.8.4. Análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.	56
2.8.4.1. Análisis de los factores que influyen en el tipo de respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.	56
2.8.4.2. Análisis de los factores que influyen en el ΔHb por periodo de seguimiento.	56
2.8.5. Análisis de las dosis medias de darbepoetina α y epoetina β. Cálculo del factor de conversión.	56
2.8.6. Estimación del coste del tratamiento con AEE.	57
2.8.7. Determinación de la adherencia a AEE.	57
2.8.8. Estudio de seguridad.	57
2.8.8.1. Estudio de los EA durante el periodo de seguimiento.	57
2.8.8.2. Evaluación del seguimiento.	57
2.8.8.3. Análisis de los pacientes que alcanzaron valores de Hb>12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL.	57
2.9. Análisis estadístico.	57
2.10. Consideraciones éticas.	59

<b>3. RESULTADOS.</b>	<b>60</b>
3.1. Estudio descriptivo.	60
3.1.1. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio. Comparativa por tipo de AEE y sexo.	60
3.1.2. Descripción de las características basales de los pacientes que cambian de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento. Comparativa respecto a los pacientes que mantienen tratamiento con el mismo AEE.	65
3.1.3. Descripción de la terapia de estudio.	67
3.2. Indicación del tratamiento con AEE.	70
3.3. Estudio de efectividad.	72
3.3.1. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio de efectividad. Comparativa por tipo de AEE.	72
3.3.2. Descripción de la terapia de estudio.	74
3.3.3. Evolución de las variables analíticas durante el periodo de seguimiento.	77
3.3.3.1. Evolución de las variables analíticas por tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.	79
3.3.3.2. Comparación de la evolución de las variables analíticas por tipo de AEE en los distintos periodos de seguimiento.	84
3.3.4. Análisis de la respuesta a AEE durante el periodo de seguimiento.	87
3.3.4.1. Análisis de la respuesta a AEE por tipo de AEE.	88
3.3.4.2. Comparación de la respuesta por tipo de AEE en los periodos de seguimiento.	90
3.4. Análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.	91
3.4.1. Análisis de los factores que influyen en el tipo de respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.	91
3.4.1.1. Análisis a los 3 meses de seguimiento.	91

3.4.1.2. Análisis a los 6 meses de seguimiento.	92
3.4.1.3. Análisis a los 12 meses de seguimiento.	93
3.4.1.4. Análisis a los 24 meses de seguimiento.	93
3.4.2. Análisis de los factores que influyen en el ΔHb (%) por periodo de seguimiento.	94
3.4.2.1. Análisis a los 3 meses de seguimiento.	94
3.4.2.2. Análisis a los 6 meses de seguimiento.	95
3.4.2.3. Análisis a los 12 meses de seguimiento.	96
3.4.2.4. Análisis a los 24 meses de seguimiento.	97
3.5. Cálculo del factor de conversión.	98
3.6. Estudio de coste.	99
3.7. Determinación de la adherencia a AEE en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.	100
3.8. Estudio de seguridad.	100
3.8.1. Evaluación de los EA producidos durante el periodo de seguimiento.	100
3.8.2. Evaluación del seguimiento.	102
3.8.2.1. Situación al final del periodo de seguimiento.	102
3.8.2.2. Análisis de los éxitos durante el periodo de seguimiento.	104
3.8.3. Análisis de los pacientes que alcanzaron valores de Hb superiores a 12,0 g/dL y 13,0 g/dL por periodo de seguimiento.	105
3.8.3.1. Análisis a los 3 meses de seguimiento.	105
3.8.3.2. Análisis a los 6 meses de seguimiento.	105
3.8.3.3. Análisis a los 12 meses de seguimiento.	107
3.8.3.4. Análisis a los 24 meses de seguimiento.	107
3.8.3.5. Dosis medias semanales de AEE en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento.	108
3.8.3.6. Ocurrencia de EA y valores de Hb>12,0 g/dL y Hb> 13,0 g/dL.	109
<b>4. DISCUSION.</b>	<b>110</b>
4.1. Discusión de resultados.	110
4.1.1. Estudio descriptivo de los pacientes del estudio.	110
4.1.1.1. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio.	111
4.1.1.2. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio por tipo de AEE.	117
4.1.1.3. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio por sexo.	119
4.1.1.4. Cambio de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento. Descripción de las características de los pacientes que cambian de tipo de AEE.	121
4.1.1.5. Descripción de la terapia de estudio.	122
4.1.2. Indicación del tratamiento con AEE.	123
4.1.3. Efectividad del tratamiento con AEE.	126
4.1.4. Estudio de los factores que influyen en la respuesta a AEE.	130
4.1.5. Dosis medias necesarias de AEE para alcanzar el objetivo terapéutico.	132
4.1.6. Coste del tratamiento con AEE en anemia asociada a ERC.	135
4.1.7. Estudio de la adherencia al tratamiento con AEE.	136
4.1.8. Seguridad de los AEE en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.	137
4.2. Discusión de la metodología.	141
4.2.1. Comentarios generales a la metodología utilizada.	141
4.2.2. Estudio de efectividad y seguridad.	143
4.2.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.	144
<b>5. CONCLUSIONES.</b>	<b>145</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>146</b>

# DEFINICIÓN DE SIGLAS.

**4D:** Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie  
**AAS:** Ácido Acetilsalicílico  
**ACV:** Accidente Cerebrovascular  
**AEE:** Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis.  
**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
**AINE:** Antiinflamatorios no Esteroideos  
**APCR:** Aplasia Pura de Células Rojas  
**ARAI:** Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II  
**ATC:** Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química  
**AURORA:** A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events.  
**BUN:** Blood Urea Nitrogen  
**CA:** Comunidad Autónoma  
**Ca<sup>2+</sup>:** Calcio  
**CCEE:** Consultas Externas  
**CEICA:** Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón  
**CG:** Cockcroft-Gault  
**CHCM:** Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media  
**CHMP:** Committee for Medicinal Products for Human Use  
**CHO:** Chinese Hamster Ovary  
**CHOIR:** Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency  
**CK:** Creatin-Quinasa  
**CKB-MBD:** Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder  
**CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration  
**Cl:** Cloro  
**CICr:** Aclaramiento de Creatinina  
**COX2:** Ciclooxygenasa 2  
**CREATE:** Cardiovascular Risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin  
**Crp:** Creatinina  
**CT:** Colesterol Total  
**CYP:** Citocromo  
**DE:** Desviación Estándar  
**DM:** Diabetes Mellitus  
**DP:** Diálisis Peritoneal  
**EA:** Evento Adverso  
**ECV:** Enfermedad Cardiovascular  
**EEUU:** Estados Unidos  
**EMA:** European Medicines Agency  
**EPIRCE:** Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal Crónica en España  
**EPO:** Eritropoyetina  
**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  
**ERBP:** European Renal Best Practice  
**ERC:** Enfermedad Renal Crónica  
**ERCA:** Enfermedad Renal Crónica Avanzada.  
**ERC-noD:** Enfermedad Renal Crónica no Diálisis  
**EROCAP:** Estudio de Prevalencia de Insuficiencia Renal Crónica en Centros de Atención Primaria  
**ERPHOS:** Enfermedad Renal en Pacientes Hospitalizados  
**ESA:** European Atherosclerosis Society  
**ESC:** European Society of Cardiology  
**FDA:** Food and Drugs Administration  
**FG:** Filtrado Glomerular  
**FGF-23:** Fibroblast Growth Factor 23  
**FT:** Ficha Técnica  
**Hb A1c:** Hemoglobina Glicosilada A1c  
**Hb:** Hemoglobina  
**HCM:** Hemoglobina Corpuscular Media

**HD:** Hemodiálisis  
**HDL:** High Density Lipoprotein  
**HMG-CoA:** 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA reductasa  
**HR:** Hazard Ratio  
**HRQOL:** Health-Related Quality of Life  
**HTA:** Hipertensión Arterial  
**Hto:** Hematócrito  
**HUMS:** Hospital Universitario Miguel Servet  
**HVI:** Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo  
**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio  
**IC:** Insuficiencia Cardiaca  
**IC 95%:** Intervalo de Confianza 95%  
**IECA:** Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina  
**IL-1:** Interleucina -1  
**IL-6:** Interleucina-6  
**IMC:** Índice de Masa Corporal  
**IRE:** Índice de Resistencia a Eritropoyetina  
**ISAT:** Índice de Saturación de la Transferrina  
**iv:** vía intravenosa  
**K/DOQI:** Kidney Disease Outcome Quality Initiative  
**K<sup>+</sup>:** Potasio  
**KDIGO:** Kidney Disease Improving Global Outcomes  
**LDL:** Low Density Lipoprotein  
**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease  
**Na<sup>+</sup>:** Sodio  
**NHA-NES III:** Third National Health and Nutrition Examination Survey  
**NKF:** National Kidney Foundation  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**ONTARGET:** Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint  
**OR:** Odds Ratio  
**P:** Fósforo  
**PA:** Presión Arterial  
**PAD:** Presión Arterial Diastólica  
**PAS:** Presión Arterial Sistólica  
**PCR:** Proteína c reactiva  
**PegEPO:** Metoxi-Polietilenglicol Epoetina  $\beta$   
**PTH:** Paratohormona  
**PVL:** Precio de Venta al Laboratorio  
**rHuEPO:** Eritropoyetina Recombinante Humana  
**RR:** Riesgo Relativo  
**S.E.N.:** Sociedad Española de Nefrología  
**sc:** vía subcutánea  
**SF:** Servicio de Farmacia  
**SHARP:** Study of Heart and Renal Protection  
**SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
**SSJ:** Síndrome de Stevens-Johnson  
**TNF $\alpha$ :** Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$   
**TREAT:** Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy  
**TRS:** Tratamiento Renal Sustitutivo  
**TxR:** Trasplante Renal  
**UE:** Unión Europea  
**UFPE:** Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos  
**VCM:** Volumen Corpúscular Medio  
 **$\Delta Hb$ :** Incremento de Hemoglobina (%)

# INDICE DE TABLAS.

<b>Tabla 1.</b> Criterios diagnósticos de la ERC.....	10
<b>Tabla 2.</b> Clasificación en grados de la ERC según las guías KDIGO 2012.....	11
<b>Tabla 3.</b> Ecuaciones para estimar la función renal.....	12
<b>Tabla 4.</b> Factores de riesgo para la ERC.....	13
<b>Tabla 5.</b> Prevalencia de las complicaciones habituales de la ERC según los grados del FG.....	15
<b>Tabla 6.</b> Abordaje terapéutico de la HTA en ERC.....	17
<b>Tabla 7.</b> Abordaje terapéutico de la DM en ERC.....	18
<b>Tabla 8.</b> Abordaje terapéutico de la dislipemia en ERC.....	19
<b>Tabla 9.</b> Recomendaciones para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con ERC-no D (S.E.N.).....	21
<b>Tabla 10.</b> Definición de la anemia en pacientes con ERC.....	26
<b>Tabla 11a.</b> AEE disponibles en la Unión Europea.....	31
<b>Tabla 11b.</b> Frecuencia de administración de AEE para pacientes con ERC.....	31
<b>Tabla 11c.</b> Comparación de las indicaciones autorizadas en Ficha Técnica (FT) de epoetina $\beta$ y darbepoetina $\alpha$ .....	32
<b>Tabla 12.</b> Manejo del tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos con epoetina $\beta$ .....	35
<b>Tabla 13.</b> Manejo del tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos con darbepoetina $\alpha$ .....	36
<b>Tabla 14.</b> Comparación de los estudios CREATE y CHOIR (2006).....	38
<b>Tabla 15.</b> Objetivos de Hb: comparación de recomendaciones.....	39
<b>Tabla 16.</b> Causas de hiporrespuesta a los AEE .....	40
<b>Tabla 17.</b> Características sociodemográficas basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	61
<b>Tabla 18.</b> Comorbilidades concomitantes de los pacientes incluidos en el estudio. Globales y por tipo de AEE.....	62
<b>Tabla 19.</b> Tratamientos concomitantes de los pacientes incluidos en el estudio.....	63
<b>Tabla 20.</b> Variables analíticas basales de los pacientes incluidos en el estudio.....	64
<b>Tabla 21.</b> Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del sexo.....	65
<b>Tabla 22.</b> Variables analíticas basales de los pacientes que cambian de AEE durante el periodo de seguimiento.....	66
<b>Tabla 23.</b> Comparativa de las características basales de los pacientes que mantienen tratamiento con el mismo AEE (n=239) frente a los pacientes que cambian de tipo de AEE (n=30). ....	67
<b>Tabla 24.</b> Tratamiento con AEE (I): Frecuencia de administración.....	68
<b>Tabla 25.</b> Tratamiento con AEE (II): Cambios del tratamiento con AEE durante el periodo de seguimiento.....	68
<b>Tabla 26.</b> Tratamiento con AEE (III): Dosis medias semanales durante el periodo de seguimiento.....	69
<b>Tabla 27.</b> Datos analíticos basales referentes a la anemia según estadios de ERC, sexo y presencia de DM.....	71
<b>Tabla 28.</b> Datos analíticos basales referentes a la anemia según tipo de AEE.....	71
<b>Tabla 29.</b> Características sociodemográficas basales de los pacientes del estudio de efectividad. ....	72

<b>Tabla 30.</b> Comorbilidades concomitantes basales de los pacientes del estudio de efectividad. Globales y por tipo de AEE.....	73
<b>Tabla 31.</b> Tratamientos concomitantes basales de los pacientes del estudio de efectividad.....	74
<b>Tabla 32.</b> Variables analíticas basales de los pacientes del estudio de efectividad. Globales y por tipo de AEE.....	75
<b>Tabla 33.</b> Tratamiento con AEE (I): Frecuencia de administración.....	75
<b>Tabla 34.</b> Tratamiento con AEE (II): Dosis medias semanales durante el periodo de seguimiento.....	76
<b>Tabla 35.</b> Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con AEE a los 3 y 6 meses.....	77
<b>Tabla 36.</b> Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con AEE a los 12 y 24 meses.....	78
<b>Tabla 37.</b> Evolución de la función renal durante el tratamiento con AEE a los 3 y 6 meses.....	78
<b>Tabla 38.</b> Evolución de la función renal durante el tratamiento con AEE a los 12 y 24 meses.....	78
<b>Tabla 39.</b> Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con AEE a los 3 y 6 meses.....	79
<b>Tabla 40.</b> Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con AEE a los 12 y 24 meses.....	79
<b>Tabla 41.</b> Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con darbepoetina $\alpha$ a los 3 y 6 meses.....	80
<b>Tabla 42.</b> Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con darbepoetina $\alpha$ a los 12 y 24 meses.....	80
<b>Tabla 43.</b> Evolución de la función renal durante el tratamiento con darbepoetina $\alpha$ a los 3 y 6 meses.....	80
<b>Tabla 44.</b> Evolución de la función renal durante el tratamiento con darbepoetina $\alpha$ a los 12 y 24 meses.....	81
<b>Tabla 45.</b> Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con darbepoetina $\alpha$ a los 3 y 6 meses.....	81
<b>Tabla 46.</b> Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con darbepoetina $\alpha$ a los 12 y 24 meses.....	81
<b>Tabla 47.</b> Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con epoetina $\beta$ a los 3 y 6 meses.....	82
<b>Tabla 48.</b> Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con epoetina $\beta$ a los 12 y 24 meses.....	82
<b>Tabla 49.</b> Tratamiento con AEE (III): Dosis medias semanales durante el periodo de seguimiento.....	83
<b>Tabla 50.</b> Evolución de la función renal durante el tratamiento con epoetina $\beta$ a los 12 y 24 meses.....	83
<b>Tabla 51.</b> Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con epoetina $\beta$ a los 3 y 6 meses.....	83
<b>Tabla 52.</b> Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con epoetina $\beta$ a los 12 y 24 meses.....	84
<b>Tabla 53.</b> Análisis comparativo de los parámetros hematológicos por tipo de AEE y periodo de seguimiento.....	85
<b>Tabla 54.</b> Análisis de la respuesta a AEE por periodo de seguimiento.....	87
<b>Tabla 55.</b> $\Delta$ Hb en los pacientes tratados con AEE por periodo de seguimiento .....	87

<b>Tabla 56.</b> Comparación de los valores analíticos basales en función del tipo de respuesta a AEE a los 3 meses de seguimiento.....	88
<b>Tabla 57.</b> Análisis de la respuesta a darbepoetina $\alpha$ por periodo de seguimiento.....	89
<b>Tabla 58.</b> $\Delta\text{Hb}$ en los pacientes tratados con darbepoetina $\alpha$ por periodo de seguimiento.....	89
<b>Tabla 59.</b> Análisis de la respuesta a epoetina $\beta$ por periodo de seguimiento.....	90
<b>Tabla 60.</b> $\Delta\text{Hb}$ en los pacientes tratados con epoetina $\beta$ por periodo de seguimiento ..	90
<b>Tabla 61.</b> Comparación del tipo de respuesta por tipo de AEE y periodo de seguimiento.....	90
<b>Tabla 62.</b> $\Delta\text{Hb}$ por tipo de AEE y por periodo de seguimiento.....	91
<b>Tabla 63.</b> Variables que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE a los 3 meses de seguimiento.....	92
<b>Tabla 64.</b> Variables que explican la respuesta a AEE a los 3 meses de tratamiento con AEE a partir de regresiones logísticas.....	92
<b>Tabla 65.</b> Variables que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE a los 6 meses de seguimiento.....	93
<b>Tabla 66.</b> Variables que explican la respuesta a AEE a los 6 meses de tratamiento con AEE a partir de regresiones logísticas.....	93
<b>Tabla 67.</b> Asociación del $\Delta\text{Hb}$ (%) con las variables basales a los 3 meses de seguimiento.....	94
<b>Tabla 68.</b> Asociación del $\Delta\text{Hb}$ (%) con las variables basales a los 6 meses de seguimiento.....	95
<b>Tabla 69.</b> Asociación entre el $\Delta\text{Hb}$ (%) y Hb_b (g/dL) a los 12 meses de seguimiento.....	96
<b>Tabla 70.</b> Ecuaciones de las rectas de regresión a los 12 meses de seguimiento.....	97
<b>Tabla 71.</b> Asociación entre el $\Delta\text{Hb}$ (%) y Hb_b (g/dL) a los 24 meses de seguimiento.....	97
<b>Tabla 72.</b> Ecuaciones de las rectas de regresión a los 24 meses de seguimiento.....	98
<b>Tabla 73.</b> Relación entre las dosis medias de darbepoetina $\alpha$ y epoetina $\beta$ durante el periodo de seguimiento.....	99
<b>Tabla 74.</b> Coste del cambio de tratamiento de epoetina $\beta$ a darbepoetina $\alpha$ .....	100
<b>Tabla 75.</b> EA por tipo de AEE en los pacientes que mantuvieron tratamiento con el mismo tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.....	101
<b>Tabla 76.</b> Motivos de fin de seguimiento de los pacientes que no alcanzaron los 3 meses de tratamiento con AEE por tipo de AEE.....	102
<b>Tabla 77.</b> Motivos de fin de seguimiento de los pacientes que alcanzaron más de 3 meses de tratamiento con AEE tipo de AEE .....	103
<b>Tabla 78.</b> Motivos de fin de seguimiento de los pacientes tratados con el mismo AEE durante el periodo de seguimiento.....	104
<b>Tabla 79.</b> Causas de éxito de los pacientes del estudio de efectividad.....	104
<b>Tabla 80.</b> Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb > 12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL a los 3 meses de tratamiento.....	106
<b>Tabla 81.</b> Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb > 12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL a los 6 meses de tratamiento.....	106
<b>Tabla 82.</b> Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb>12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL a los 12meses de tratamiento.....	107
<b>Tabla 83.</b> Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb > 12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL a los 24 meses de tratamiento.....	108

# INDICE DE FIGURAS.

<b>Fig.1.</b> Pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) según las categorías de filtrado glomerular (FG) y albuminuria(7): KDIGO 2012(6) .....	15
<b>Fig.2.</b> Selección de los pacientes del estudio. ....	60
<b>Fig. 3.</b> Evolución de las dosis medias semanales de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu\text{g/semana}$ ) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio_1, cambio_2 y cambio_3).....	69
<b>Fig.4.</b> Evolución de las dosis medias semanales de epoetina $\beta$ (UI/semana) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio_1, cambio_2 y cambio_3). ....	70
<b>Fig.5.</b> Evolución de las dosis medias semanales de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu\text{g/semana}$ ) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio_1, cambio_2 y cambio_3).....	76
<b>Fig. 6.</b> Evolución de las dosis medias semanales de epoetina $\beta$ (UI/semana) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio_1, cambio_2 y cambio_3). ....	77
<b>Fig. 7.</b> Evolución del valor medio de Hb (g/dL) en función del tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.....	86
<b>Fig. 8.</b> Evolución del valor medio de Hto (%) en función del tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.....	86
<b>Fig. 9.</b> Asociación entre el $\Delta\text{Hb} (\%)$ y $\text{Hb\_b (g/dL)}$ a los 3 meses de seguimiento.....	95
<b>Fig. 10.</b> Asociación entre el $\Delta\text{Hb} (\%)$ y $\text{Hb\_b (g/dL)}$ a los 6 meses de seguimiento....	96
<b>Fig. 11.</b> Pacientes (nº) que presentaron cada uno de los EA por tipo de AEE.....	101
<b>Fig. 12.</b> Motivos de fin de seguimiento de los pacientes que no alcanzaron los 3 meses de tratamiento por tipo de AEE (n=41). ....	102
<b>Fig. 13.</b> Motivos de fin de seguimiento de los pacientes del estudio de efectividad por tipo de AEE (n=198). ....	103
<b>Fig. 14.</b> Dosis medias semanales de epoetina $\beta$ (UI/semana) en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento. ....	109
<b>Fig. 15.</b> Dosis medias semanales de darbepoetina $\alpha$ ( $\mu\text{g/semana}$ ) en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento. ....	109



# **1. INTRODUCCIÓN.**

## **1.1. Epidemiología de la enfermedad renal crónica (ERC).**

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un importante problema de salud pública tanto por su elevada incidencia y prevalencia creciente, como por su elevada morbilidad y coste socioeconómico.

La Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) ha desarrollado un amplio programa de actividades de formación e investigación sobre la ERC, promoviendo, por ejemplo, la realización de diferentes estudios epidemiológicos para conocer la realidad de la ERC en nuestro ámbito y su importancia tanto en el medio ambulatorio como en el hospitalario.

El estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal Crónica en España) (2010) (1), puso de manifiesto que la prevalencia de ERC en la población general española es del 9,2%. El 6,8% de la población presenta una disminución del filtrado glomerular (FG) por debajo de  $60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ , siendo este porcentaje del 21,4% en mayores de 64 años. El 5,4% de la población tiene un FG entre  $45-59 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  (estadio 3a); 1,1% entre  $30-44 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  (estadio 3b); 0,27% entre  $15-29 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  (estadio 4) y un 0,03% un  $\text{FG}<15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  (estadio 5). Estos datos fueron obtenidos a partir de la medición centralizada de la concentración de creatinina sérica en una muestra significativa aleatoria y estratificada de la población española mayor de 20 años y a partir de la estimación del FG por la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

El estudio EROCAP (Estudio de Prevalencia de Insuficiencia Renal en Centros de Atención Primaria (CAPs)) (2007) (2), es un estudio transversal y multicéntrico realizado sobre población asistida en el ámbito de la atención primaria, que ha detectado una prevalencia de ERC en los estadios 3-5 del 21,3%. Esta prevalencia aumentaba con la edad en ambos性es y el 37,3% de los pacientes mayores de 70 años presentaron un  $\text{FG} < 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  (19,7% estadio 3; 1,2% estadio 4 y 0,4% estadio 5 no diálisis (estadio 5-noD)).

En el ámbito hospitalario, el 28,4% de los pacientes ingresados en hospitales españoles presentaban  $\text{FG}<60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$  (estudio ERPHOS (Enfermedad Renal en Pacientes Hospitalizados) (3) (2009)).

La prevalencia de pacientes con ERC va en aumento y son varios los factores que influyen, como el envejecimiento progresivo de la población, el incremento de la prevalencia de sus factores de riesgo (Hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus (DM), enfermedad cardiovascular) y la mejora del diagnóstico precoz.

## 1.2. Definición de la ERC.

En 2002, la norteamericana National Kidney Foundation (NKF) publicó las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) (4), en las que se establece la definición actual de la ERC y la clasificación en grados. En 2005, la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (grupo de expertos internacional e independiente, con participación española, para el desarrollo de iniciativas para la prevención y manejo de la ERC) ratificó el enfoque de las guías K/DOQI de 2002 en su primera guía sobre la definición y clasificación de la ERC (5). En 2012, las guías KDIGO sobre evaluación, tratamiento de la ERC y tratamiento antihipertensivo en pacientes con ERC (6), definen la ERC como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud (independientemente del diagnóstico clínico).

La ERC se presenta como consecuencia de una serie de enfermedades renales progresivas crónicas que afectan al parénquima renal o que obstruyen el sistema excretor. La variabilidad de su expresión clínica es debida, en parte, a su etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión. Entre las características fundamentales de la ERC destacan un aumento del Blood Urea Nitrogen (BUN) y de la creatinina sérica así como, en la mayor parte de los casos, una disminución del tamaño de los riñones que adoptan un aspecto contraído.

Los denominados marcadores de daño renal (*kidney damage*) son los criterios diagnósticos de ERC: albuminuria elevada, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales en pruebas de imagen y trasplante renal; ó la reducción del FG por debajo de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Criterios diagnósticos de la ERC(6).</b>	
Los criterios diagnósticos de ERC serán cualquiera de los siguientes durante > 3 meses	
<b>Marcadores de daño renal</b>	Albuminuria elevada Alteraciones en el sedimento urinario Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular Alteraciones estructurales hISATológicas Alteraciones estructurales en pruebas de imagen Trasplante renal
<b>Disminución del FG</b>	FG <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>

Grado de recomendación: sin grado.

### 1.3. Clasificación de la ERC: Grados de ERC.

La publicación de las guías K/DOQI en 2002 (4) supuso un paso significativo en el reconocimiento de la importancia de la ERC, ya que se estableció por primera vez una clasificación basada en estadios de severidad, definidos por el FG y la evaluación de la albuminuria mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina. Las guías KDIGO de 2012 (6) clasifican la ERC en diferentes categorías o grados en función del FG, la albuminuria (cociente albúmina/creatinina) y la etiología. Recomiendan establecer la causa de ERC según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica con potencial afectación renal o según un diagnóstico anatomo-patológico observado o presunto (Tabla 2).

En las guías KDIGO 2012 (6), con respecto a la clasificación previa de la ERC, se conserva como definitorio el umbral de FG de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. El grado 3 se subdivide en G3a y G3b, según el FG esté entre 59 y 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ó entre 44 y 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Considerar un FG<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> como determinante de ERC es controvertido, particularmente en pacientes de edad avanzada, dada la reducción del FG asociada a la edad (7).

Las guías KDIGO 2012 (6) recomiendan, a su vez, sustituir el término microalbuminuria por el de albuminuria moderadamente elevada y categorizar la albuminuria en cualquier grado de FG. El valor y persistencia de la albuminuria se correlacionan estrechamente con el pronóstico renal y vital de los pacientes con ERC, siendo un marcador importante e independiente de riesgo cardiovascular global (disfunción endotelial, remodelado arterial, etc).

<b>Tabla 2. Clasificación en grados de la ERC según las guías KDIGO 2012 (6).</b>		
<b>Categorías del FG</b>		
<b>Categoría</b>	<b>FG (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Descripción</b>
G1	≥90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Modera a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	<15	Fallo renal
<b>Categorías de albuminuria</b>		
<b>Categoría</b>	<b>Cociente A/C (mg/g)</b>	<b>Descripción</b>
A1	<30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	>300	Muy elevada

Grado de recomendación: aunque la división en tramos del FG y de la albuminuria es una recomendación sin grado, la recomendación de clasificar la ERC en grados de FG y albuminuria se considera de nivel 1B.  
Cociente A/C: albumina/creatinina en una muestra aislada de orina.

La predialisis (grados de ERC G3a-4) es una situación clínica en la que el paciente tiene una importante afectación de la función renal y cuyo destino final será la inclusión en tratamiento renal sustitutivo (TRS) (diálisis y/o trasplante) o la muerte.

#### **1.4. Evaluación de la ERC: estimación de la función renal.**

Para valorar la función renal, tradicionalmente se ha utilizado la determinación de creatinina sérica, aunque no es un instrumento fiable y no debería utilizarse como único parámetro para evaluarla, ya que la concentración de creatinina (Crp) depende de la masa muscular y se ve alterada por otros factores (edad, sexo, raza, dieta...).

Actualmente, la mejor herramienta para valorar la función renal es la estimación del FG, desarrollándose diferentes ecuaciones para estimarlo (Tabla 3). La ecuación que se recomendó inicialmente fue la del estudio Modification of Diet in Renal Disease, que utiliza para el cálculo cuatro variables (creatinina, edad, sexo y raza) y se conoce como MDRD-4 (8). Posteriormente, la ecuación Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), elaborada a partir de una población con valores de FG más elevados y métodos de creatinina estandarizados, proporcionaba ventajas adicionales respecto a la fórmula MDRD-4. CKD-EPI presenta una mayor exactitud y mejora la capacidad predictiva del FG, especialmente para valores de 60-90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, así como de mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal.

Entre las limitaciones de la fórmula CKD-EPI destaca la imprecisión en valores altos, que la hace todavía poco útil para clasificar la ERC en los estadios 1 y 2, identificar estados de hiperfiltración y monitorizar entonces la pérdida de FG (9). Para situaciones en las que sea preciso optimizar la valoración del FG, se recomienda la determinación de la cistatina C y del FG estimado por una ecuación basada en la cistatina C (preferiblemente CKD EPI-cistatina) o evaluar el aclaramiento de creatinina (ClCr) previa recogida de orina de un periodo de tiempo determinado (7).

<b>Tabla 3. Ecuaciones para estimar la función renal.</b>
<b>Cockcroft-Gault (CG)</b>
<b>ClCr (mL/min)=[(140-edad) x peso (kg)]/[Crp (mg/dL) x 72] x 0,85 en mujeres</b>
La mayoría de las recomendaciones de ajuste posológico de los medicamentos con riesgo renal han sido extraídas de estudios que aplicaron la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) como método de cálculo del aclaramiento de creatinina y esta ecuación ha sido tradicionalmente muy utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, la S.E.N.(7) desaconseja su uso porque la ecuación no ha sido reformulada para valores de creatinina obtenidos mediante procedimientos estandarizados.
<b>Modification of Diet Renal Disease (MDRD-4)</b>
FG estimado (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )=186 x (Crp (mg/dL)/88,4) <sup>-1,154</sup> x (edad) <sup>-0,203</sup> x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)
<b>Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)</b>
<b>Mujeres</b>
Cr<0,7 mg/dL; FGe=144 <sup>*</sup> x (Crp/0,7) <sup>-0,329</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
Cr>0,7 mg/dL; FGe=144 <sup>*</sup> x (Crp/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
• etnia negra: 166
<b>Varones</b>
Cr>0,9 mg/dL; FGe=141 <sup>**</sup> x (Crp/0,7) <sup>-1,209</sup> x (0,993) <sup>edad</sup>
** etnia negra: 163

ClCr (mL/min): aclaramiento de creatinina; Crp: creatinina.

Para la evaluación de la albuminuria, las guías KDIGO (6) de 2012 recomiendan determinar el cociente albúmina/creatinina en una muestra de orina de primera hora de la mañana. El hallazgo de un cociente  $\geq 30$  mg/g se confirmará en una segunda muestra. En casos de grados avanzados de albuminuria, el cociente proteínas/creatinina se aproxima mejor a la proteinuria. Se debe tener en cuenta que la única presencia de albuminuria sin ninguna otra manifestación de daño renal no puede considerarse como un criterio único y específico de ERC, ya hay otras patologías ó factores que pueden

aumentarla circunstancialmente (obesidad, tabaquismo, dermatitis, artritis, infecciones urinarias, ejercicio físico, fiebre o insuficiencia cardiaca (IC)).

## 1.5. Factores de riesgo de la ERC.

La ERC es un proceso continuo de desarrollo, progresión y aparición de complicaciones. Se han descrito un gran número de factores de riesgo potenciales para la ERC, que según el modelo conceptual publicado por la NKF(10), se clasifican como factores de susceptibilidad, iniciadores de progresión ó de estadio final (Tabla 4). Según este modelo, algunos factores de riesgo pueden ser a la vez de susceptibilidad, iniciadores y de progresión, como por ejemplo, la HTA.

Tabla 4. Factores de riesgo para la ERC (10).	
<b>FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD</b> Aumentan el riesgo de daño renal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad &gt; 60 años</li> <li>- Historia familiar de ERC</li> <li>- Masa renal disminuida</li> <li>- Bajo peso al nacer</li> <li>- Raza negra y otras minorías étnicas</li> <li>- HTA</li> <li>- DM</li> <li>- Obesidad</li> <li>- Nivel socioeconómico bajo</li> </ul>
<b>FACTORES INICIADORES</b> Pueden iniciar directamente el daño renal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad autoinmunes</li> <li>- Infecciones sistémicas</li> <li>- Infecciones urinarias</li> <li>- Litiasis renal</li> <li>- Obstrucción de las vías urinarias bajas</li> <li>- Fármacos nefrotóxicos (AINEs)</li> <li>- HTA</li> <li>- DM</li> </ul>
<b>FACTORES DE PROGRESIÓN</b> Pueden empeorar y acelerar el deterioro de la función renal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteinuria persistente</li> <li>- HTA mal controlada</li> <li>- DM mal controlada</li> <li>- Tabaquismo</li> <li>- Dislipemia</li> <li>- Anemia</li> <li>- Enfermedad cardiovascular asociada</li> <li>- Obesidad</li> </ul>
<b>FACTORES DE ESTADIO FINAL</b> Incrementan la morbilidad en los estadios finales de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosis baja de diálisis (Kt/V)*</li> <li>- Acceso vascular temporal para diálisis</li> <li>- Anemia</li> <li>- Hipoalbuminemia</li> <li>- Derivación tardía a Nefrología</li> </ul>

\*Kt/V: depuración de urea en el dializador; t= tiempo, V=volumen de distribución de la urea. La cifra resultante se utiliza para cuantificar la suficiencia de la dosis de diálisis.

El control de los factores de riesgo potencialmente modificables (DM, obesidad, HTA, tabaquismo y dislipemia) puede evitar el inicio de daño renal e incluso favorecer la regresión de la enfermedad en fases muy iniciales; y ralentizar su progresión cuando ya está establecida.

## **1.6. Progresión de la ERC.**

Tanto la reducción del FG como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico de los pacientes con ERC ejerciendo un efecto sinérgico. En la Figura 1 (Fig. 1) (7) se muestra la clasificación pronóstica de la ERC adaptada por las guías KDIGO 2012 (6) y basada en las categorías de FG y albuminuria.

La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del  $FG > 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5), siempre que este se acompañe de una pérdida de  $FG \geq 5$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pequeñas fluctuaciones del FG no indican necesariamente progresión, teniendo que descartar factores potencialmente reversibles de agudización como uropatía obstructiva, depleción de volumen o la utilización en determinadas condiciones hemodinámicas de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2), antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se recomienda revisar a los pacientes de riesgo bajo con periodicidad anual; a los pacientes de riesgo moderado con periodicidad semestral, y a los pacientes de riesgo alto y muy alto tres, cuatro o más veces al año. En caso de progresión, se identificarán los factores de progresión y se tratarán aquellos modificables (6) (7) (Tabla 4).

## **1.7. Abordaje terapéutico de las complicaciones de la ERC: prevención de la progresión.**

La prevalencia de las complicaciones más frecuentes de la ERC según los grados del FG se recoge en la Tabla 5. La importancia de la ERC viene dada no solo por su prevalencia, muy elevada, sino también porque los pacientes con ERC tienen un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular y un porcentaje importante de pacientes fallece antes de llegar a iniciar TRS. Los pacientes con ERC presentan más riesgo de sufrir una complicación cardiovascular mayor, desde un 43% en ERC grado 3a hasta >300% en grados 4-5 (7).

KDIGO 2012			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

**Fig.1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica (ERC) según las categorías de filtrado glomerular (FG) y albuminuria(7): KDIGO 2012(6)**

Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

Verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios;  
amarillo: riesgo moderado; naranja: riesgo alto; rojo: riesgo muy alto.

<b>Tabla 5. Prevalencia de las complicaciones habituales de la ERC según los grados del FG (7).</b>					
Complicación	FG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )				
	≥90	60-89	45-59	30-44	<30
HTA <sup>a</sup>	18,3	41,0	71,8	78,3	82,1
Anemia <sup>b</sup>	4,0	4,7	12,3	22,7	51,5
Hiperparatiroidismo <sup>c</sup>	5,5	9,4	23,0	44,0	72,5
Hiperfosfatemia <sup>d</sup>	7,2	7,4	9,2	9,3	23,0
Déficit de 25 (OH) vit D <sup>e</sup>	14,1	9,1	10,7	20,1	27,2
Acidosis <sup>f</sup>	11,2	8,4	9,4	18,1	31,5
Hipoalbuminemia <sup>g</sup>	1,0	1,3	2,8	9,0	7,5

<sup>a</sup>. HTA: hipertensión arterial. Definida como presión arterial sistólica (PAS) ≥140 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) ≥90 mmHg o uso de medicación antihipertensiva.

<sup>b</sup>. Definida como niveles de hemoglobina (Hb) <12,0 g/dL en mujeres y <13,5 g/dL en varones.

<sup>c</sup>. Definido como paratohormona intacta (PTHi) ≥70 pg/mL (≥7,4 pmol/l).

<sup>d</sup>. Definida como fósforo sérico (P) ≥4,5 mg/dL (≥1,5 mmol/l).

<sup>e</sup>. Definido como niveles séricos < 15 ng/mL (<37 nmol/l).

<sup>f</sup>. Definida como bicarbonato sérico < 12 mEq/l.

<sup>g</sup>. Definida como albúmina sérica < 3,5 g/dL.

El abordaje terapéutico de los pacientes con ERC tiene el objetivo, por un lado, de prevenir o enlentecer la progresión de la ERC conservando el FG y minimizar la morbimortalidad precoz relacionada con la patología vascular, por otro.

### **1.7.1. Modificaciones dietéticas.**

En los distintos estadios de nefropatía, la reducción de la ingesta proteica ha demostrado ralentizar la progresión de la albuminuria, el deterioro del FG y la progresión a ERC terminal. Se recomienda disminuir la ingesta proteica a 0,9 g/kg/día en estadio 3 y una restricción más severa de 0,8 g/kg/día en pacientes adultos con FG estimado  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (ERC grados 4-5) y sin evidencia ni riesgo de malnutrición (excepto en diálisis que los requerimientos proteicos están incrementados). El 50% de las proteínas será de alto valor biológico (origen animal) y el resto se completará con las proteínas de origen vegetal que contienen el resto de alimentos de la dieta. Con el fin de reducir el catabolismo proteico, es importante una ingesta de 50 kcal/kg/día. Para mantener un volumen de orina adecuado sin causar diuresis excesiva o edema, será necesario un aporte de líquidos suficiente.

En enfermos renales con hiperfosfatemia se deberán evitar alimentos con elevado contenido en fósforo. La ingesta de fósforo es proporcional a la de proteínas por lo que la restricción proteica conlleva la disminución del aporte de fósforo con la dieta.

### **1.7.2. Manejo de la HTA.**

La HTA se asocia frecuentemente con la ERC y es tanto un factor de riesgo potencial para la ERC como una consecuencia de la misma. El control adecuado de la presión arterial (PA) constituye la base de la prevención cardiovascular y renal en el paciente con ERC (Tabla 6).

Los fármacos que bloquean el SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)), si no hay contraindicación, son los fármacos de primera elección para los pacientes con ERC debido a sus efectos nefroprotectores adicionales.

La mayoría de los pacientes necesitarán más de un fármaco para el control adecuado de la PA, ya que la propia ERC se asocia con una mayor resistencia al tratamiento antihipertensivo. Si no se alcanza el objetivo de las cifras de PA, el segundo fármaco que podría añadirse es un diurético de asa. En escalones posteriores, antagonistas del calcio, betabloquantes, alfabloqueantes o antihipertensivos de acción central si todavía

no se consiguen las cifras de PA objetivo. Para pacientes de alto riesgo, en especial los que presenten ERC, DM u otros tipos de HTA complicada o resistente, las combinaciones de dos fármacos no son siempre capaces de controlar la PA y puede ser necesario el uso de 3 o más fármacos. Según el estudio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint) (11), el uso combinado de IECA y ARA II no produce beneficios adicionales en los objetivos cardiovasculares pero si aumenta los efectos adversos.

**Tabla 6. Abordaje terapéutico de la HTA en ERC (12).**

<b>Objetivo terapéutico</b>	
PA<140/90 mmHg	Diabéticos y no diabéticos, cociente albúmina/creatinina < 30 mg/g.
PA <130/80 mmHg.	Diabéticos y no diabéticos, cociente albúmina/creatinina ≥30 mg/g.
<b>Tratamiento farmacológico</b>	
IECA o ARA II	Diabéticos y no diabéticos con cociente albúmina/creatinina 30-300 mg/g. Diabéticos y no diabéticos con cociente albúmina/creatinina > 300 mg/g.
<b>Tratamiento no farmacológico (modificaciones del estilo de vida)</b>	
Reducción aporte de sal	Reducción en el consumo de sal (4-6 g/día) (equivale a 2,4 g de sodio)
Reducción de peso	Control de la obesidad ( $IMC>30 \text{ kg/m}^2$ ) como medida de prevención cardiovascular y para frenar la progresión de la ERC.
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Restricción del consumo de alcohol.</b></li> <li>- <b>Abandono del hábito tabáquico.</b> Elevada importancia para disminuir la morbilidad, los episodios cardiovasculares y la progresión de la disfunción renal.</li> <li>- <b>Ejercicio físico moderado de forma regular.</b></li> </ul>

### 1.7.3. Manejo de la DM.

La DM es la causa más frecuente de ERC que necesita TRS. El parámetro de referencia para valorar el control metabólico en el paciente con ERC es la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c). En la tabla 7 se muestran los objetivos terapéuticos y tratamientos farmacológicos para el abordaje terapéutico de la DM en ERC.

### 1.7.4. Manejo de la dislipemia

La dislipemia es uno de los factores que empeoran el daño renal y aceleran el deterioro funcional renal, independientemente de su efecto promotor de la arterioesclerosis. En la tabla 8 se muestran los objetivos de control de la dislipemia en el paciente con ERC.

<b>Tabla 7. Abordaje terapéutico de la DM en ERC (9).</b>	
<b>Objetivo terapéutico</b>	
HbA <sub>1c</sub> <7%	Pacientes diabéticos.
HbA <sub>1c</sub> 7,5%-8%	Pacientes diabéticos frágiles con riesgo de hipoglucemias o con comorbilidades importantes que reduzcan la expectativa de vida.
HbA <sub>1c</sub> <8,5%	Pacientes diabéticos muy ancianos y frágiles.
<b>Tratamiento farmacológico</b>	
Metformina en monoterapia a dosis bajas. Añadir un segundo fármaco, con un mecanismo de acción diferente, si no se consiguen los objetivos terapéuticos.	Contraindicado si ClCr<30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> debido al riesgo de acidosis láctica.
Insulinoterapia	<p>Tratamiento de elección para los pacientes en TRS, tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal.</p> <p>Monitorizar niveles de glucemia en pacientes diabéticos con ERC en tratamiento insulínico y reajustar dosis de insulina de manera individualizada.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FG 10-50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir dosis un 25%.</li> <li>- FG&lt;10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir dosis un 50%.</li> </ul>

Según la guía de la European Society of Cardiology (ESC) y de la European Atherosclerosis Society (EAS) (13), los pacientes con ERC (FG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) deben considerarse de alto o muy alto riesgo cardiovascular.

El patrón lipídico en los estadios iniciales de ERC se caracteriza por hipertrigliceridemia, valores bajos de HDL (High Density Lipoprotein) y concentraciones de colesterol total (CT) y LDL (Low Density Lipoprotein) normales. En estadios más avanzados de ERC, se produce una elevación de las concentraciones de CT y LDL, por lo que la mayoría de los pacientes en estadios 3-5 presentan dislipemia mixta con un perfil lipídico aterogénico.

En cuanto a la evidencia del beneficio de tratar la dislipemia en ERC, los estudios observacionales 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) (14) y AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An

assessment of Survival and Cardiovascular Events) (15), que incluyeron pacientes en hemodiálisis (HD), no demostraron resultados de eficacia clínicamente relevantes en cuanto a la reducción de eventos cardiovasculares mortales y no mortales.

En el estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection), que incluyó 9.200 pacientes con ERC en predialisis y diálisis, se observó una reducción del 17% del riesgo de padecer un evento arterioesclerótico grave en pacientes con ERC estadios 3, 4 y 5 noD tratados con simvastatina y ezetimiba en comparación con placebo. Sin embargo, esta reducción no se observó en los pacientes en diálisis (16).

<b>Tabla 8. Abordaje terapéutico de la dislipemia en ERC(13).</b>	
<b>Objetivos terapéuticos</b>	
LDL < 70 mg/dL o una reducción del 50% si el objetivo previo no es alcanzable.	Pacientes con ERC con FG<60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Reducción del LDL al menos en un 30% independientemente del nivel de partida.	Pacientes con DM tipo 1, albuminuria y ERC.
<b>Tratamiento farmacológico</b>	
Estatinas	Podrían enlentecer la progresión de la ERC al reducir los niveles de CT.
Fibratos	Tratamiento de la hipertrigliceridemia.
<b>Tratamiento no farmacológico: recomendaciones sobre estilo de vida</b>	
Dieta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El 30% o menos de las calorías totales procederán de alimentos grasos.</li> <li>- Menos de un 10% serán grasas saturadas.</li> <li>- Se recomienda no consumir más de 300 mg/día de colesterol.</li> </ul>
Ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada, como mínimo, caminar 30 minutos al día.	

Las estatinas son el tratamiento de elección de la dislipemia en pacientes con ERC. No requieren ajuste de dosis, salvo en casos de ERC en estadios muy avanzados (grados 3-5) y solamente para aquellas de eliminación renal. Son de elección fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina (fármacos de pobre eliminación renal). Las estatinas metabolizadas por vía del citocromo 3A4 (CYP3A4) (atorvastatina, lovastatina, simvastatina) o CYP2C9 (rosuvastatina) pueden aumentar los efectos secundarios cuando se administran con fármacos inductores o inhibidores por potenciar las interacciones farmacológicas.

Se recomienda iniciar tratamiento con estatinas en pacientes mayores de 40 años con FG<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; en pacientes que tengan ERC y factores de riesgo

cardiovasculares adicionales (DM, HTA, tabaquismo) y en pacientes que hayan presentado algún evento cardiovascular previo (13). La seguridad del tratamiento con estatinas en pacientes con ERC ha sido confirmada en el ensayo SHARP (16), en términos de no incrementar la incidencia de cáncer, dolor muscular, niveles de creatina quinasa (CK), rabdiomiolisis, hepatitis y pancreatitis.

### **1.7.5. Antiagregación.**

Para pacientes con ERC y riesgo de complicaciones ateroescleróticas, las guías KDIGO sugieren el uso de antiagregantes siempre y cuando el riesgo de sangrado no supere el beneficio esperado (5). En pacientes con ERC se recomienda individualizar el tratamiento sin superar las dosis de 100 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS).

### **1.7.6. Manejo de la hiperuricemia.**

La hiperuricemia se define como el aumento de la concentración de ácido úrico por encima de su límite de solubilidad en suero (varones concentraciones superiores a 7 mg/dL; mujeres, por efecto estrogénico, concentraciones superiores a 6 mg/dL). La causa más frecuente de hiperuricemia es la disminución del aclaramiento renal de ácido úrico (90% de los casos). Para algunos autores, la hiperuricemia es causa de la enfermedad renal y precede a la aparición de HTA, obesidad, nefropatía y DM (17) (18). Otros consideran que el aumento de ácido úrico viene ligado a un incremento de riesgo cardiovascular significativo para las mujeres (19). En pacientes con ERC e hiperuricemia sintomática (gota o litiasis de ácido úrico) se recomienda mantener los valores de ácido úrico por debajo de 7 mg/dL para disminuir el riesgo cardiovascular y frenar la progresión de la ERC. Las guías clínicas actuales recomiendan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática (especialmente con concentraciones de ácido úrico > 8 mg/dL) con inhibidores de la xantino-oxidasa sólo en pacientes con ERC (5).

### **1.7.7. Manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral.**

Los riñones regulan la homeostasis del calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y del fósforo ( $\text{P}^-$ ) a través de mecanismos activos de reabsorción tubular. En pacientes con ERC, los mecanismos homeostáticos están seriamente comprometidos, dando lugar a alteraciones en las concentraciones séricas de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{P}^-$ , hormona paratiroides (PTH), vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico 23 ((Fibroblast Growth Factor 23) (FGF-23)), que podría constituir un nuevo objetivo para las intervenciones terapéuticas futuras, ya que su

aumento precoz es un mecanismo fisiopatológico alternativo para los desórdenes del metabolismo óseo y mineral en la ERC (20).

Las concentraciones de potasio ( $K^+$ ),  $P^-$  y sulfato aumentan mientras que el  $Ca^{2+}$  disminuye y se produce un déficit de vitamina D activa (calcitriol ( $1,25-OH_2D_3$ )). Como consecuencia de la falta de hidroxilación renal del calcidiol o calcifediol ( $25-OH-D$ ), se producen alteraciones complejas en el metabolismo del  $Ca^{2+}$  y en la secreción de PTH que, asociadas a la retención de  $P^-$  dan lugar a la aparición de osteodistrofia renal. Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral o Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), confieren al paciente con ERC una mayor morbimortalidad con complicaciones que van más allá de la simple afectación ósea implicando especialmente al sistema cardiovascular.

En pacientes con ERC-noD, el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral se centra en corregir la hipocalcemia y la hiperfosfatemia para prevenir la aparición de hiperparatiroidismo secundario. En la tabla 9 se recogen las recomendaciones de la S.E.N. para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en estos pacientes (16), que las guías KDIGO recomiendan evaluar mensualmente en pacientes con ERC estadios 3b-5 (6).

<b>Tabla 9. Recomendaciones para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con ERC-no D (S.E.N.)(21).</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Grado de ERC</b>	<b>Valores recomendados</b>
Calcidiol ( $25-OH-D$ )	Todos	>30 ng/mL
$Ca^{2+}$	Todos	8,4-9,5 mg/dL (tolerancia hasta 20 mg/dL)
$P^-$	Todos	2,5-4,5 mg/dL
PTH	Grado 3	35-70 pg/mL
	Grados 4-5	70-110 pg/mL

#### **1.7.7.1. Mantenimiento del metabolismo mineral.**

Para reducir la estimulación de la PTH, el control de la hipocalcemia se basa en la administración de 1-1,5 g diarios de calcio, cuyo aporte corresponderá a la suma del aporte dietético y suplementos orales en forma de gluconato, carbonato o acetato cálcico, evitando las hipercalcemias. En los pacientes con ERC grado 3b-5, se recomienda mantener la concentración de  $P^-$  en el rango normal con sales de calcio con capacidad quelante, como el carbonato o el acetato cálcico. Cuando la hiperfosforemia no puede ser controlada adecuadamente o la administración de calcio causa

hipercalcemia incluso a dosis bajas, podría utilizarse sevelámero o carbonato de lantano. El tratamiento con estos dos fármacos permite controlar el nivel de P<sup>-</sup> evitando el riesgo de intoxicación alumínica asociada a la utilización de hidróxido de aluminio (retirado actualmente del mercado) durante periodos prolongados y caracterizada por la aparición de anemia microcítica, clínica neurológica y osteomalacia.

#### **1.7.7.2. Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y del déficit de vitamina D.**

Tanto en población general como en afectados de ERC, se define a la *insuficiencia* de vitamina como valores séricos de calcidiol <30 ng/L y a la *deficiencia* como valores séricos <15 ng/L. Aunque existe gran controversia, los valores ideales de 25-OH-D están entre 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L). En la población general, no existen estudios que demuestren que valores superiores a 40 ng/mL tengan algún beneficio. Lo que sí que está demostrado es que valores superiores a 200 ng/mL son tóxicos (21).

En pacientes con ERC existe una alta prevalencia de deficiencia y de insuficiencia de 25-OH-D (22). El déficit de 25-OH-D debería ser corregido en los diferentes estadios de ERC, con especial atención a los pacientes diabéticos y con más proteinuria para evitar el hiperparatiroidismo secundario.

Los derivados de la vitamina D de elección en pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario, que no necesitan hidroxilación renal para obtener la forma activa son calcitriol (1,25-OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) y alfacalcidiol (1α-OH-D<sub>3</sub>). El paricalcitol es un activador selectivo del receptor de la vitamina D que ofrece menor tendencia a la hipercalcemia, hiperfosfatemia y parece inducir menos calcificaciones vasculares. Aunque la secuencia de acontecimientos que determina la aparición de osteodistrofia renal se inicia con el déficit de vitamina D activa (calcitriol), antes de iniciar tratamiento con colecalciferol, calcifediol o calcidiol, deberán corregirse los niveles de fosfato sérico.

La S.E.N. recomienda mantener la PTH entre 150-300 pg/mL ya que cifras fuera de este rango de PTH se han asociado con un incremento de la morbimortalidad en los pacientes en HD. Para mantener este rango de PTH es prioritario tener bien controlados niveles de Ca<sup>2+</sup>, P<sup>-</sup> y 25-OH-D séricos. Si una vez logrado este objetivo persisten valores elevados o crecientes de PTH se sugiere el uso de metabolitos activos de la vitamina D, calcimiméticos o ambos para disminuir la PTH (21). El tratamiento con

cinacalcet, un calcimimético de dispensación hospitalaria que actúa frenando directamente la PTH sin inducir hipercalcemia ni hiperfosfatemia, está indicado en hiperparatiroidismo primario o secundario en pacientes en diálisis.

### **1.7.8. Manejo de la acidosis.**

La prevalencia y gravedad de la acidosis, cuya intensidad se refleja en el descenso del bicarbonato y del pH plasmático, es frecuente en la ERC avanzada (Tabla 5). Si no hay contraindicación, en pacientes con concentraciones de bicarbonato <22 mEq/L, se recomienda el tratamiento con suplementos orales de bicarbonato sódico (1,5-3,0 g/día) teniendo la precaución de que la administración de grandes cantidades puede provocar una sobrecarga de volumen.

### **1.7.9. Otras complicaciones de la ERC.**

#### **1.7.9.1. Trastornos digestivos.**

Los enfermos con ERC presentan una incidencia de hemorragia digestiva superior a la de la población general y deberán considerarse como población de alto riesgo de sufrir hemorragia digestiva durante el tratamiento con AINEs. Cuando el FG desciende, los trastornos digestivos en forma de náuseas, vómitos o inapetencia son frecuentes. El empleo de resinas de intercambio iónico para el tratamiento de la hipertotassemia se asocia, con frecuencia, a estreñimiento crónico.

#### **1.7.9.2. Trastornos neuromusculares.**

*Neuropatía periférica.* Trastorno reversible cuyo inicio suele ser de tipo sensitivo (quemazón, parestesia nocturnas). Los trastornos motores son mucho más tardíos o no aparecen, siendo en casos extremos, de tipo parapléjico.

*Trastornos musculares.* Se producen calambres y mioclonias secundarias a hiponatremia e hipocalcemia, respectivamente.

*Trastornos cerebrales.* Se presentan en forma de convulsiones y se asocian generalmente a la HTA.

### **1.7.9.3. Lesiones cutáneas.**

El enfermo renal crónico presenta una pigmentación amarillenta característica que se debe especialmente a la anemia y a la hipercarotenemia. La hipercalcemia por hiperparatiroidismo secundario puede manifestarse con lesiones cutáneas producidas por el rascado debido a un prurito intenso.

### **1.7.10. Tabaquismo.**

El hábito tabáquico representa uno de los factores directos involucrados en la progresión de la enfermedad renal por mecanismos que incluyen la disfunción de células endoteliales, la activación de factores de crecimiento (endotelina I, angiotensina II), efectos tubulotóxicos, estrés oxidativo, alteraciones en la coagulación y resistencia a la insulina (23). También la nicotina favorece la progresión de la ERC ya que interviene en la elevación de la PA. El tabaco induce una serie de alteraciones en los riñones (engrosamiento de la pared arteriolar y proliferación de la íntima, a nivel de la arteria renal y arteriolas intrarrrenales) que apoyan que la mayoría de las ERC se deben a nefroesclerosis (24).

En el paciente con ERC, el abandono del tabaco debe ser un objetivo prioritario. *Chase et al* (25) confirmaron los efectos beneficiosos del abandono del hábito tabáquico sobre la función renal en pacientes con DM tipo 1 y nefropatía. *Sawicki et al* (26) observaron diferencias significativas en la progresión de la nefropatía diabética en el seguimiento de pacientes con DM tipo 1 fumadores, exfumadores y no fumadores.

## **1.8. Anemia en ERC.**

La anemia es una complicación frecuente de la ERC que se asocia a una disminución de la calidad de vida de los pacientes y se vincula con una mayor morbilidad y progresión de la ERC. Cursa con disnea, ortopnea, fatiga, intolerancia al ejercicio y es un importante factor de riesgo para el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) e IC en los pacientes con ERC.

La anemia asociada a la ERC es habitualmente normocítica, normocrómica y de origen multifactorial. La causa principal de anemia en ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO) endógena, hormona responsable de mantener la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja, que se produce principalmente por las

células peritubulares del riñón (90%). La disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis; el aumento de los niveles de hepcidina; una menor vida media de los hematíes debido a la presencia de uremia; los déficits vitamínicos (vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico) o las pérdidas de sangre, son otros de los factores que contribuyen a la anemia asociada a ERC.

La anemia se observa en estadios precoces de ERC (estadios 2-3), con descenso de Hb cuando el FG se sitúa alrededor de 70 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (hombres) y 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> (mujeres) (Tabla 5) (7). En el estudio español MICENAS I (27), que incluyó pacientes con ERC estadios 3-5 no D atendidos en las consultas externas (CCEE) de Nefrología de Cataluña, la prevalencia de anemia aumentó a medida que progresaba la ERC. Presentaban anemia el 35,3%, 52,1%, 73,7% y 97,5% de los pacientes con ERC estadios 3 a, 3 b, 4 y 5, respectivamente.

### **1.8.1. Diagnóstico y evaluación de la anemia en ERC.**

Para pacientes con ERC y sin anemia, las guías KDIGO 2012 (6) recomiendan determinar valores de Hb cuando está clínicamente indicado y al menos anualmente en pacientes con ERC en estadio 3; dos veces al año en estadios 4-5-noD y al menos cada 3 meses en pacientes en HD y diálisis peritoneal (DP).

Las guías NKF-K/DOQI (2006) (28) recomiendan monitorizar la anemia en ERC con una periodicidad mínima anual en pacientes sin tratamiento con AEE y aumentar la frecuencia de monitorizaciones de forma individualizada en pacientes con comorbilidad subyacente o con niveles inestables de Hb.

Para los pacientes con anemia y no tratados con AEE, las guías KDIGO 2012 (6) recomiendan monitorizar la concentración de Hb cada 6 meses si el FG está entre 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; o cada 3 meses si el FG < 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **1.8.2. Definición.**

La European Renal Best Practice (ERBP) (29) define anemia asociada a ERC como aquella situación en la que la concentración de Hb en sangre se encuentra dos desviaciones estándar (DE) por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo.

En mujeres adultas, el límite inferior de Hb a partir de la cual se considera anemia es de 11,5 g/dL según la ERBP (29) y de 12,0 g/dL según la S.E.N. (20) y las guías KDIGO (6). Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9) fija los

límites inferiores de Hb en 12,0 g/dL para mujeres premenopáusicas y 13,0 g/dL para postmenopáusicas

Para varones adultos de edad inferior a 70 años, el límite inferior de Hb es de 13,5 g/dL según la ERBP (29) y la S.E.N. (18); y de 13,0 g/dL según la OMS (9) y las guías KDIGO (6). Sin embargo, en varones de edad superior a 70 años, la ERBP (29) fija los límites inferiores de Hb en 12,0 g/dL y la S.E.N. en 13,2 g/dL.

La definición de la OMS (9) (30) no especifica cuáles son los objetivos de tratamiento para los pacientes con anemia asociada a ERC. Mientras, los límites inferiores de Hb fijados en las guías KDIGO 2012 (6) sirven para establecer el diagnóstico pero no para indicar el tratamiento de la anemia (Tabla 10).

<b>Tabla 10. Definición de la anemia en pacientes con ERC.</b>		
	<b>Mujeres adultas</b>	<b>Varones adultos</b>
ERBP (29)	< 11,5 g/dL	< 13,5 g/dL en menores de 70 años < 12,0 g/dL en mayores de 70 años
OMS (30)	< 12,0 g/dL en mujeres premenopáusicas < 13,0 g/dL en mujeres postmenopáusicas	< 13,0 g/dL
Guías KDIGO 2012 (6) (no grado)	< 12,0 g/dL	< 13,0 g/dL
S.E.N. (31)	< 12,0 g/dL en mujeres de todas las edades	< 13,5 g/dL en menores de 70 años < 12,0 g/dL en mayores de 70 años

ERBP: European Renal Best Practice; OMS: Organización Mundial de la Salud; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; S.E.N.: Sociedad Española de Nefrología.

### **1.8.3. Abordaje terapéutico de la anemia en ERC.**

Las primeras opciones terapéuticas para la anemia asociada a ERC incluyen tratamiento con hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y en ocasiones, trasfusiones sanguíneas de eritrocitos. El tratamiento dependerá de la gravedad de la anemia y de la deficiencia de hierro.

Antes de iniciar el tratamiento con AEE es esencial realizar la corrección de todos los factores implicados para alcanzar y mantener las concentraciones de Hb objetivo: deficiencia de hierro, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y estados de inflamación (6). Todos los pacientes con anemia secundaria a ERC deben evaluarse para posible tratamiento, independientemente de la enfermedad de base, comorbilidad asociada o posibilidad de TRS (29). La normalización de los niveles de Hb se asocia con una

mejoría de la calidad de vida de los pacientes con ERC, aunque sin diferencias en mortalidad ni en la tasa de pérdida de función renal (17) (24).

### **1.8.3.1. Utilización de hierro.**

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC y puede causar anemia e hiporrespuesta a los AEE, por lo que deben existir reservas suficientes de hierro al inicio y durante el tratamiento con AEE para asegurar una eritropoyesis efectiva y reducir las dosis de AEE (32). La ferroterapia es necesaria en la gran mayoría de los pacientes con ERC en tratamiento con AEE para alcanzar una Hb $\geq$ 11,0 g/dL (6).

#### Marcadores de los depósitos de hierro

Los depósitos de hierro se evalúan mediante los niveles séricos de ferritina, siendo los valores requeridos  $\geq$ 100 ng/mL y  $<$ 500 ng/mL (en predialisis) o  $<$ 800 ng/mL (diálisis). En casos de inflamación moderada-severa, neoplasias o enfermedades hepáticas, los niveles de ferritina pueden estar elevados sin relación con los depósitos de hierro (33).

La valoración del hierro funcional puede realizarse mediante la determinación del índice de saturación de transferrina (ISAT) que ha de situarse en valores  $\geq$ 20% y  $<$ 50% (34). Las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan evaluar niveles séricos de ferritina e ISAT al menos cada 3 meses en pacientes en tratamiento con AEE.

El déficit de hierro en la ERC se define como (32):

- *Déficit absoluto:* depleción de reservas férricas. Concentración sérica de ferritina  $<$  100 ng/mL e ISAT  $<$  20%.
- *Déficit funcional:* ISAT  $<$  20% y una concentración de ferritina normal/alta. En caso de niveles de ferritina aceptables e incluso altos con ISAT  $<$  20%, se debe sospechar inflamación coexistente. En este caso las necesidades de hierro para la eritropoyesis en la médula ósea exceden la capacidad de liberación desde el sistema retículo-endotelial.

#### Objetivos de la ferroterapia

Antes del inicio de la ferroterapia, las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan hacer un balance de los posibles beneficios de evitar transfusiones sanguíneas y mejorar los síntomas asociados a la anemia con los riesgos que conlleva el inicio del tratamiento

con hierro en algunos pacientes: reacciones agudas anafilácticas o riesgos a largo plazo desconocidos.

El tratamiento con hierro está indicado en pacientes con ERC después de descartar otras causas de ferropenia, si existe un déficit absoluto de hierro (ferritina <100 ng/mL e ISAT<20%) (35); si se desea un aumento de la concentración de Hb sin iniciar AEE (ISAT<20% en ERC-noD (o ferritina<300 ng/mL en ERC-5D)); en pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE si se desea un aumento de los niveles de Hb o reducir la dosis de AEE si ISAT<30% y ferritina<300 ng/mL (32).

Los niveles de ferritina se mantendrán entre 200-500 ng/mL, ISAT~30%. Se interrumpirá el tratamiento con hierro si los niveles de ferritina son >500 ng/mL y se supera de forma intencionada el límite de ISAT de 30%, tanto en pacientes con ERC-noD como con ERC-5D.

### Administración de hierro

La administración de hierro puede hacerse preferiblemente por vía oral o por vía intravenosa (iv), ya que los estudios que comparan la administración iv frente a la oral en pacientes con ERC no son concluyentes (33). Para pacientes con ERC-noD, las guías KDIGO (2012) recomiendan seleccionar la vía de administración de hierro en función de la gravedad de la deficiencia; disponibilidad del acceso venoso; respuesta a la terapia inicial de hierro por vía oral; efectos adversos ligados a la administración de ferroterapia vía oral o iv; preferencias del paciente y coste. Además, sugieren evitar la administración de hierro iv en pacientes con infecciones sistémicas activas (6).

En pacientes con ERC-noD o DP se prefiere iniciar el tratamiento con hierro oral (200 mg/día de hierro elemental, preferentemente sales ferrosas por su mejor absorción), y preferentemente en ayunas. La pobre absorción intestinal de hierro en la ERC y la falta de adherencia por efectos adversos o por la frecuencia de administración (a veces, incluso hasta 3 veces al día), son limitaciones que hacen que los suplementos orales de hierro puedan ser insuficientes para alcanzar las necesidades férricas en pacientes en tratamiento con AEE, precisándose su administración iv. Para los pacientes adultos en predialisis y en DP que no logren reservas férricas adecuadas con hierro oral durante 3 meses o cuando exista intolerancia o malabsorción de hierro oral, se recomienda la administración de una infusión de 500-1.000 mg de hierro dextrano o carboximaltosa iv, repitiéndose las veces necesarias según parámetros férricos. Las sales

de gluconato o sacarato son más seguras y presentan menos casos de intolerancia que el hierro-dextrano (36) (37).

En pacientes en HD, los ensayos clínicos DRIVE (Dialysis Patients' Response to Intravenous Iron with Elevated Ferritin) randomizado y controlado; y DRIVE II (estudio de extensión), concluyeron que la utilización de hierro iv disminuye los requerimientos de AEE y mejora el mantenimiento de los valores de Hb con niveles de ferritina de 500-1200 ng/mL y ISAT $\leq$ 25% (38).

### **1.8.3.2. Utilización de AEE.**

La utilización de AEE ha transformado el manejo de la anemia en los pacientes con ERC. Los AEE son medicamentos biológicos que contienen principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica, más grandes y más complejos que los de los medicamentos no biológicos. Los medicamentos biológicos se autorizan en la Unión Europea (UE) a través de la European Medicines Agency (EMA) mediante procedimiento centralizado. Debido a la complejidad y heterogeneidad de estos medicamentos, la UE ha desarrollado un marco regulatorio específico para ellos basado en unos principios diferentes y más complejos que para los medicamentos no biológicos (39).

Los AEE estimulan directa o indirectamente la eritropoyesis incrementando los niveles de Hb, reduciendo el número de transfusiones sanguíneas necesarias y en la medida de lo posible, mejorando la calidad de vida asociada a niveles de Hb elevados. La corrección parcial de la anemia con AEE se asocia con una reducción de la HVI y de la morbimortalidad de estos pacientes (35) (40).

#### **1.8.3.2.1. Tipos de AEE.**

Los principales tipos de AEE disponibles en la UE para uso clínico se resumen en la tabla 11a. En la tabla 11b se recogen los intervalos de dosis de AEE aprobados por la EMA para pacientes con ERC. Epoetina  $\beta$ , biosimilares y la metoxi-polietilenglicol epoetina  $\beta$  no están autorizadas en Estados Unidos (EEUU).

Epoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ , sintetizadas en células de ovario de hámster chino (CHO, del inglés Chinese Hamster Ovary) y con la misma secuencia de aminoácidos que la EPO endógena, presentan semividas cortas (6-8 horas por vía iv y 19-24 horas por vía subcutánea (sc)) y un régimen óptimo de administración de 2-3 veces/semana por vía iv o sc (en el caso de epoetina  $\alpha$ , solo cuando el acceso vascular no está

disponible). La caducidad de las patentes de epoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ , dos de los primeros medicamentos biológicos fabricados mediante técnicas de ADN recombinante y aprobados en la década de los 80, permitió el desarrollo de tres medicamentos biosimilares: HX575 y epoetina zeta (autorizadas por la EMA en 2007) y epoetina theta (2009). Según la EMA, un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya comercializado (*medicamento de referencia*), cuya patente ha caducado (39). Los medicamentos biosimilares son una alternativa equivalente y más eficiente que los medicamentos de referencia. Su utilización contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público y favorece el acceso de los pacientes a las nuevas terapias biológicas (41).

Darbepoetina  $\alpha$ , primer AEE autorizado con una semivida prolongada (2001) y metoxi-polietilenglicol epoetina  $\beta$  (PegEPO), han simplificado el manejo de la anemia permitiendo una menor frecuencia de administración que epoetina (una vez cada una o dos semanas para darbepoetina  $\alpha$  y mensualmente para PegEPO) (42). A diferencia de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPo, de sus siglas en inglés Recombinant Human Erythropoietin), los requerimientos de dosis de darbepoetina  $\alpha$  son independientes de la vía de administración (43).

En el Sistema Sanitario de la Comunidad Autónoma (CA) de Aragón, los dos AEE que se estaban utilizando en el momento del estudio eran epoetina  $\beta$  (40) y darbepoetina  $\alpha$  (35). En la tabla 11c se comparan las indicaciones autorizadas en Ficha Técnica (FT) para cada uno de ellos.

### Epoetina $\beta$

Epoetina  $\beta$  (40) (grupo farmacoterapéutico B03XA01), rHuEPO idéntica en su composición aminoácida e hidrocarbonada a la EPO aislada de la orina de pacientes anémicos, induce la eritropoyesis estimulando la división y diferenciación de las células progenitoras eritropoyéticas, aumentando los niveles de hematocrito, Hb y la cifra de reticulocitos.

### Darbepoetina $\alpha$

Darbepoetina  $\alpha$  (35) (B03XA02) se produce en CHO por tecnología del ADN recombinante. El mayor contenido en carbohidratos que tiene darbepoetina  $\alpha$  en

comparación con la rHuEPO y la hormona endógena, (cinco azúcares unidos a nitrógeno vs tres) le confieren una gran especificidad por el receptor de EPO.

<b>Tabla 11a. AEE disponibles en la Unión Europea(43).</b>			
Molécula	Nombre comercial	Autorización (EMA)	Laboratorio
<b>AEE de acción corta</b>			
Epoetina alfa	Eprex®	2007	Janssen-Cilag
Epoetina beta	Neorecormon®	1997	Roche
HX575	Binocrit® Epoetin alfa Hexal® Abseamed®	2007 2007	Sandoz Hexal Biotech Medice Arzneimittel Putter
Epoetin zeta	Retacrit® Silapo®	2007 2007	Hospira Stada Arzneimittel AG
Epoetin theta	•Ratioepo® Eporatio® Biopoin®	2009 2009	Ratiopharm GmbH Ratiopharm GmbH CT Arzneimittel GmbH
<b>AEE de acción larga</b>			
Darbepoetina alfa	Aranesp®	2001	Amgen
Metoxi-polietilenglicol epoetina β	Mircera®	2007	Roche

AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis; EMA: European Medicines Agency.

\*La EMA suspendió la autorización de comercialización de Ratioepo® en Febrero de 2010 por razones administrativas.

<b>Tabla 11b. Frecuencia de administración de AEE para pacientes con ERC (44).</b>				
	2-3 veces /semana	Semanal	Cada 2 semanas	Mensual
Epoetina alfa (Eprex®)	✓	-	-	-
Epoetina alfa biosimilar (Binocrit®, Epoetin alfa Hexal®, Abseamed®)	Sólo iv	Sólo sc <sup>a</sup>	Sólo sc <sup>a</sup>	-
Epoetina beta (Neorecormon®)	✓	Sólo sc	Sólo sc	-
Metoxi-polietilenglicol epoetina beta (Mircera®)	-	-	✓ <sup>b</sup>	✓ <sup>c</sup>
Darbepoetina alfa (Aranesp®)	-	✓	✓ <sup>d</sup>	Sólo sc <sup>e</sup>

a. Sólo mantenimiento.

b. Sólo corrección.

c. En pacientes pretratados.

d. Mantenimiento en pacientes HD y corrección en pacientes noD (sc).

e. Mantenimiento en pacientes noD (sc).

iv: intravenoso; sc: subcutáneo.

Darbepoetina α en comparación con rHuEPO, tiene mayor peso molecular (37.1 kDa vs 30,4 kDa), mayor contenido en ácido sialico (22 vs 14 residuos de ácido siálico), y mayor carga negativa. Presenta hasta 3-4 veces mayor semivida que rHuEPO (aproximadamente 25 horas por vía iv y 48 horas por vía sc), siendo el régimen óptimo

de administración de 1-2 veces cada dos semanas en pacientes estables; y mensual para pacientes con ERC-noD estables durante un intervalo de 2 semanas (43).

<b>Tabla 11c. Comparación de las indicaciones autorizadas en Ficha Técnica (FT) de epoetina <math>\beta</math> (40) y darbepoetina <math>\alpha</math> (35).</b>		
	Epoetina $\beta$ (40)	Darbepoetina $\alpha$ (35)
Anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos y pediátricos.	✓	✓
Anemia sintomática en pacientes adultos con tumores no mieloides tratados con quimioterapia.	✓	✓
Aumento del rendimiento de la sangre autóloga de pacientes incluidos en programas de predonación.	✓	

#### **1.8.3.2.2. Usos clínicos de los AEE.**

Todos los AEE comercializados son efectivos para la corrección de la anemia asociada a ERC e incrementan los niveles de Hb, pero las diferentes características moleculares afectan a la actividad biológica y, consecuentemente, a su uso clínico. Las moléculas con semivida prolongada requieren menor frecuencia de administración y se recomienda elegir la vía de administración del AEE de forma individualizada, teniendo en cuenta criterios económicos y estadio de ERC (43).

Las guías EBPG (2004) (29) para el manejo de la anemia recomiendan utilizar darbepoetina  $\alpha$  o epoetina  $\alpha$  o  $\beta$  indistintamente en pacientes con ERC. La actualización de la guía de la NKF-KDOQI 2006 (10) para el manejo de la anemia asociada a ERC no recomienda ningún tipo específico de epoetina y sugiere utilizar darbepoetina  $\alpha$  o epoetina  $\alpha$  o  $\beta$  para el manejo de los síntomas. Las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan elegir el tipo de AEE a utilizar según el perfil farmacocinético, seguridad, eficacia, coste y disponibilidad, haciendo un balance de los posibles beneficios-riesgos antes de iniciar el tratamiento con cualquier AEE, valorando la reducción de las transfusiones y de los síntomas asociados a la anemia frente al riesgo de ictus, pérdida de acceso vascular o HTA.

Actualmente no hay evidencia científica suficiente para sugerir la superioridad de cualquier tipo de AEE disponible (epoetina, darbepoetina  $\alpha$  y metoxi-polietilenglicol epoetina  $\beta$ ) basada en los datos de seguridad y eficacia disponibles (45). La efectividad relativa (reducción de transfusiones sanguíneas y de la fatiga) y seguridad (mortalidad y eventos cardiovasculares) de los diferentes tipos de AEE disponibles no están claras

debido a la falta de estudios comparativos directos que midan los resultados relevantes para el paciente (42).

#### **1.8.3.2.3. Administración de AEE.**

Las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan la administración de AEE por vía sc en pacientes con ERC en predialisis y ERC estadio 5 en DP rotando el sitio de inyección. Para los pacientes en HD, hemofiltración o hemodiafiltración se recomienda tanto la administración por vía iv como sc. La ficha técnica de epoetina  $\beta$  (40) recomienda emplear en pacientes que no están sometidos a HD la vía sc para evitar la punción de venas periféricas.

La frecuencia de administración de los AEE se deberá determinar según el estadio de ERC, tolerancia y preferencia del paciente, objetivos terapéuticos y tipo de AEE (6).

#### **1.8.3.2.4. Dosis de AEE.**

Predecir las dosis de AEE que requiere cada paciente de forma individualizada es complicado, aunque es más probable que aquellos con comorbilidades, DM, enfermedad cardiovascular (ECV) e inflamación requieran dosis mayores y los pacientes con ERC-noD dosis menores (43).

Se recomienda la determinación de la dosis inicial de AEE utilizando la concentración basal de Hb, peso corporal y circunstancias clínicas. Los ajustes de dosis de AEE se basarán en la concentración de Hb del paciente, tasa de cambio en la concentración de Hb, dosis actual de AEE y circunstancias clínicas. Si se necesita un ajuste de concentración de Hb se prefiere disminuir la dosis de AEE que incrementar la frecuencia de administración. Si el paciente sufre un evento adverso (EA) relacionado con el tratamiento con AEE o si padece una patología aguda o progresiva que pudiera producir una hiporrespuesta a los AEE, se recomienda reevaluar la dosis de AEE (6).

La dosis inicial de epoetina  $\beta$  es de aproximadamente 50-100 UI/kg/semanal. Sin embargo, la utilización de dosis menores también parece razonable, particularmente en pacientes con niveles de Hb pre-tratamiento de 10,0 g/dL. Darbepoetina  $\alpha$  se inicia con dosis de 60-200  $\mu$ g cada dos ó cuatro semanas por vía sc. Dosis elevadas de AEE ( $>10.000$  UI/semana de epoetina  $\beta$  ó el equivalente de darbepoetina  $\alpha$ ) se han asociado con un incremento de la mortalidad y eventos cardiovasculares independientemente del nivel de Hb.

Inicialmente, la dosis semanal total de epoetina  $\beta$  debe administrarse repartida entre 1-3 veces y la de darbepoetina  $\alpha$  en dosis única semanal. Para la fase de mantenimiento en pacientes con ERC, epoetina  $\beta$  se puede administrar en dosis única semanal y darbepoetina  $\alpha$  en dosis semanal o quincenal (33). En las tablas 12 y 13 se resumen el manejo del tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos con epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ , respectivamente.

El objetivo del tratamiento inicial es conseguir aumentar el nivel de Hb en 1-2 g/dL/mes. La dosis de mantenimiento depende de la tasa de aumento y de los niveles de Hb alcanzados. En caso de aumentar  $<1$  g/dL, es preciso aumentar dosis y disminuirla en caso de que el aumento sea  $>2$  g/dL. Es aconsejable no suspender totalmente los AEE para evitar oscilaciones cíclicas en la concentración de Hb (33).

Durante las enfermedades intercurrentes o cirugía, se considera que las dosis de EPO deben mantenerse o incrementarse para mantener una eritropoyesis normal (46).

#### Cambio de r-HuEPO a darbepoetina $\alpha$

Los pacientes adultos tratados con r-HuEPO una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a darbepoetina  $\alpha$  una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu$ g/semana) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de r-HuEPO (UI/semana) (35). La dosis inicial de darbepoetina  $\alpha$  administrada cada dos semanas ( $\mu$ g/cada dos semanas) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de r-HuEPO administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se ajustará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de r-HuEPO por darbepoetina  $\alpha$  se monitorizará la Hb cada una o dos semanas manteniéndose la vía de administración (40).

#### **1.8.3.2.5. Inicio del tratamiento con AEE.**

La decisión de iniciar terapia con AEE en pacientes con ERC-noD y concentraciones de Hb  $<10,0$  g/dL debe individualizarse según la respuesta inicial a la ferroterapia, el riesgo de la necesidad de una transfusión sanguínea, riesgos asociados a la terapia con AEE (por ejemplo, ictus, HTA, pérdida del acceso venoso) y la presencia de síntomas atribuibles a la anemia (6). Si la concentración de Hb  $\geq 10,0$  g/dL, las guías KDIGO 2012 (6) sugieren no iniciar tratamiento con AEE.

Las fichas técnicas de epoetina  $\beta$  (40) y darbepoetina  $\alpha$  (35) establecen empezar el tratamiento con AEE en predialisis cuando la Hb<10,0 g/dL. La S.E.N. (46) recomienda que el tratamiento con AEE se inicie con valores de Hb <11,0 g/dL en pacientes no diabéticos una vez normalizada la ferritina ( $\geq 100$  ng/mL). En pacientes con DM se recomienda no iniciar tratamiento con AEE hasta Hb<10,0 g/dL, si el paciente tiene antecedentes de episodios de accidente cerebrovascular (ACV). Para pacientes con DM y antecedentes de ACV recomienda valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de iniciar el AEE; y aconseja individualizar la indicación y tratar puntualmente hasta obtener Hb $\geq 10,0$  g/dL y entonces suspender el tratamiento con el AEE y vigilar cifras de Hb. Algunos pacientes podrían tener una mejora de la calidad de vida con concentraciones de Hb superiores y la terapia con AEE podría empezarse con valores de Hb>10,0 g/dL (6). *Berns JS* (47) recomienda iniciar el tratamiento con AEE con valores de Hb<10,0 g/dL, ISAT<25% y ferritina >200 ng/mL.

**Tabla 12. Manejo del tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos con epoetina  $\beta$  (40).**

Vía de administración	iv	sc
<b>Fase de corrección</b>	40 UI/Kg 3 veces a la semana.  Después de 4 semanas, se podría incrementar la dosis a 80 UI/kg 3 veces a la semana según la respuesta de Hb.  Se podría incrementar la dosis en 20 UI/kg 3 veces a la semana cada 4 semanas si fuera necesario (dosis máxima: 720 UI/kg semanal)	20 UI/kg 3 veces a la semana o 60 UI/kg dividido entre 7 dosis diarias.  Si la respuesta de Hb es <0,25 g/dL semanal, se podría incrementar la dosis cada 4 semanas en 60 UI/kg semanal (dosis máxima: 720 UI/kg semanal)
<b>Fase de mantenimiento</b>	- Tras alcanzar el objetivo de Hb, reducir la dosis semanalmente.  - La dosis total semanal por vía sc debería administrarse una vez a la semana o en dosis divididas y administradas 3 veces a la semana o una vez al día durante 7 días.  - Si la Hb se estabiliza con la administración semanal de una dosis por vía sc, el intervalo se podría extender a una vez cada 2 semanas (se podrían requerir incrementos de dosis)	
<b>Ajuste de dosis</b>	- Si el aumento de Hb>2g/dL en 4 semanas ó se alcanzan valores de Hb>12,0 g/dL, descender la dosis semanal aproximadamente un 25%.  - Si el nivel de Hb continúa incrementándose, suspender el tratamiento temporalmente hasta que la Hb comience a decrecer, reiniciando con una reducción del 25% de la dosis previa.	

ERC: enfermedad renal crónica; ERC-noD: enfermedad renal crónica no dialisis; iv: intravenoso; sc: subcutáneo; Hb: hemoglobina.

**Tabla 13. Manejo del tratamiento de la anemia sintomática asociada a ERC en pacientes adultos con darbepoetina α (35).**

	Pacientes en diálisis	Pacientes ERC-noD
Vía de administración	iv	sc
Fase de corrección	0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal	0,75µg/kg una única inyección cada dos semanas.
La Hb se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente se medirá a intervalos de tiempo más amplios.		
Fase de mantenimiento	Los pacientes que cambien de la administración una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.	Cuando el nivel objetivo de Hb se ha alcanzado con una pauta de administración de una vez cada 2 semanas, se puede administrar una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a 2 veces la dosis previa administrada una vez cada 2 semanas.
La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de Hb. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.		
Ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda utilizar la menor dosis necesaria para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas.</li> <li>- Si el aumento de Hb es &gt;2g/dL en un periodo de 4 semanas, la dosis se reducirá aproximadamente un 25%.</li> <li>- Si el aumento de Hb es inadecuado (&lt; 1g/dL en 4 semanas), la dosis se incrementará un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada 4 semanas.</li> </ul>	

ERC: enfermedad renal crónica; ERC-noD: enfermedad renal crónica no diálisis; iv: intravenoso; sc: subcutáneo; Hb: hemoglobina.

#### **1.8.3.2.6. Mantenimiento del tratamiento con AEE.**

Para pacientes con ERC, el rango terapéutico de Hb todavía no se ha definido. Mientras que las guías NKF-K/DOQI de 2002 (4) no establecían en los niveles de Hb ningún límite superior, la actualización del 2007 (48) recomienda niveles de Hb entre 11,0 g/dL-12,0 g/dL sin sobrepasar nunca los 13,0 g/dL. Las guías NKF-K/DOQI (2006) (28) describen con detalle las conclusiones de 22 estudios randomizados y controlados en los que se concluye que el nivel de Hb debe ser  $\geq 11,0$  g/dL para los pacientes con ERC.

La mayor controversia se ha establecido en el nivel máximo de Hb y en la necesidad de mantener niveles normales de Hb. Dos estudios randomizados, controlados, realizados en pacientes con ERC estadios 3-4, y publicados simultáneamente en 2006, CREATE (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin) (49) y CHOIR (Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency) (50), recomiendan mantener a los pacientes con niveles de Hb entre 11,0-12,0 g/dL, dejando los niveles más elevados para casos seleccionados, donde la mejoría en algunos aspectos de la calidad de vida estuviera justificada. No obstante, ambos estudios no terminan de establecer el nivel óptimo de Hb a alcanzar (Tabla 14).

El estudio CREATE (49) analizaba eventos cardiovasculares, cambios en el HVI necesidad de diálisis y calidad de vida en dos grupos aleatorizados de pacientes con objetivos de Hb de 13,0-15,0 g/dL y de 10,5-11,5 g/dL. Los autores encontraron que la normalización de la Hb mejoraba la calidad de vida, especialmente en aspectos relacionados con la función física, vitalidad y salud mental, pero sin diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares y cambios en el HVI. En cambio, los pacientes del grupo con niveles normales de Hb precisaron más diálisis y presentaron más episodios de HTA y cefaleas.

El estudio CHOIR (50) analizaba la aparición de eventos cardiovasculares o de otras causas, mortalidad y calidad de vida, en dos grupos aleatorizados para mantener un nivel de Hb de 13,5 g/dL o de 11,3 g/dL. El grupo con valores de Hb elevados presentó mayor riesgo de padecer un EA (muerte, infarto agudo de miocardio (IAM), hospitalización por IC e ictus) que los pacientes que alcanzaron valores de Hb más bajos. Un tercer estudio randomizado concluyó que no había diferencias en la velocidad de progresión entre pacientes con Hb de 11,0-12,0 g/dL y aquellos con Hb de 13,0-15,0 g/dL (51). Y un cuarto estudio randomizado concluyó que para pacientes con ERC-noD, el valor objetivo de Hb entre 11,0-13,0 g/dL era apropiado porque no se observaron diferencias en la aparición de EA entre el grupo de pacientes que mantuvieron valores de Hb elevados (11,0-13,0 g/dL) y bajos (9,0-11,0 g/dL) (52).

Las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan en general mantener niveles de Hb entre 10,0-11,5 g/dL utilizando la menor dosis posible de AEE; individualizar la terapia para pacientes jóvenes con ERC, con alguna comorbilidad y que presentan síntomas graves de anemia, ya que podrían tener una mejora en la calidad de vida con valores de

Hb $\geq$ 11,5 g/dL. No hay datos de los beneficios de mantener las concentraciones de Hb entre 11,5-13,0 g/dL y recomiendan no alcanzar valores de Hb $>$ 13,0 g/dL.

<b>Tabla 14. Comparación de los estudios CREATE y CHOIR (2006).</b>		
	<b>CREATE (49)</b>	<b>CHOIR (50)</b>
	Europa	Norteamérica
<b>Sujetos incluidos en el estudio</b>	603	1432
<b>Grado ERC</b>	Estadios 3-4	Estadios 3-4
<b>Variables</b>	Eventos cardiovasculares HVI Necesidad de diálisis Calidad de vida	Aparición de eventos cardiovasculares o de otras causas Mortalidad Calidad de vida
<b>Aleatorización</b>	Dos grupos aleatorizados de pacientes con objetivos de Hb de 13,0-15,0 g/dL y de 10,5-11,5 g/dL.	Dos grupos aleatorizados para mantener un nivel de Hb de 13,5 g/dL ó de 11,3 g/dL.
<b>Conclusiones</b>	La normalización de la Hb mejora la calidad de vida (función física, vitalidad y salud mental), pero sin diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares y cambios en el HVI.	La normalización de la Hb se asoció a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares o de otras causas sin mejoría de la calidad de vida. El nivel de Hb alcanzado no sería el causante de la mala evolución de los pacientes, con mayor corrección de la misma, sino que podría deberse a las elevadas dosis de AEE administradas.

CREATE: Cardiovascular Risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin; CHOIR: Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency.

La S.E.N. (53) recomienda alcanzar niveles de 11,0-13,0 g/dL y no sobrepasar valores superiores a 13,0 g/dL salvo en casos concretos, como pacientes jóvenes no hemodializados o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Según las fichas técnicas de epoetina  $\beta$  (40) y darbepoetina  $\alpha$  (35), los valores de Hb deben mantenerse dentro del intervalo entre 10,0 g/dL y 12,0 g/dL, debiendo evitarse aumentos de Hb superiores a 12,0 g/dL en un periodo de 4 semanas.

El Grupo de Anemia de la ERBP (29) recomienda mantener valores de Hb entre 11,0-12,0 g/dL sin exceder los 13,0 g/dL de Hb. Sin embargo, recomienda individualizar la terapia en cada paciente y evitar dosis elevadas de AEE por hiporrespuesta.

Por otro lado, la Food and Drug Administration (FDA) recomienda iniciar el tratamiento con AEE con concentraciones de Hb <10,0 g/dL; y reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si el valor de Hb excede de 10,0 g/dL (54).

*Berns JS* también recomienda no superar valores de Hb>13,0g/dL y mantener niveles de Hb entre 10,0-11,5 g/dL en pacientes con ERC-noD (47).

<b>Tabla 15. Objetivos de Hb: comparación de recomendaciones.</b>	
	<b>Recomendaciones</b>
<b>Guías KDIGO 2012 (6)</b>	En pacientes adultos con ERC recomiendan que los AEE no se utilicen para mantener concentraciones de Hb por encima de 11,5 g/dL.
	En pacientes adultos recomiendan que los AEE no se utilicen para incrementar la concentración de Hb por encima de 13,0 g/dL.
	La individualización de la terapia será necesaria en pacientes que podrían tener mejoras en la calidad de vida con niveles de Hb por encima de 11,5 g/dL y que estuvieran preparados para aceptar los riesgos
<b>Ficha técnica de Aranesp® (35) y Neorecormon® (40)</b>	Los valores de Hb deben mantenerse entre 10,0 g/dL y hasta un nivel no superior a 12,0 g/dL.
<b>Food and Drug Administration (FDA) (54)</b>	Reducir o interrumpir la dosis de AEE si la concentración de Hb excede de 10,0 g/dL.
<b>European Medicines Agency (EMA)(55)</b>	No superar niveles de Hb por encima de 12,0 g/dL en pacientes tratados con AEE.
<b>UptoDate(47)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda mantener niveles de Hb entre 10,0-11,5 g/dL para pacientes con ERC en predialisis.</li> <li>- Se podrían permitir niveles de Hb&gt;11,5 g/dL para pacientes jóvenes con ERC con alguna comorbilidad y síntomas graves de anemia.</li> <li>- No existen datos de los beneficios de tener concentraciones de Hb entre 11,5-13,0 g/dL.</li> </ul>
<b>Estudios CREATE (49) y CHOIR (50)</b>	Mantener a los pacientes con niveles de Hb entre 11,0 y 12,0 g/dL, dejando los niveles más elevados para casos seleccionados, donde la mejoría en algunos aspectos de la calidad de vida esté justificada.

#### **1.8.3.2.7. Causas de resistencia a la EPO.**

En el tratamiento de la anemia de los pacientes con ERC, el factor más frecuente y mejor conocido que limita la eficacia de los AEE es el déficit absoluto o funcional de los depósitos corporales de hierro. Otras de las causas de resistencia al tratamiento con AEE son las pérdidas sanguíneas, procesos como la inflamación, infección o neoplasia, deficiencias vitamínicas y nutricionales, hiperparatiroidismo, fármacos como los IECA y ARA II entre otros, hipotiroidismo e incumplimiento terapéutico (Tabla 16) (56). Sin

embargo, la prevalencia de hiporrespuesta a AEE depende de cómo se defina. La EBPG (29) define hiporrespuesta como el requerimiento de dosis mayores de 300 UI/kg/semana (o dosis equivalentes de darbepoetina  $\alpha$ ) para alcanzar el objetivo terapéutico. Las guías K/DOQI (48) la definen de forma más estricta, considerando hiporrespuesta al requerimiento de dosis mayores de 500 UI/kg/semana para alcanzar Hb de 11,0 g/dL. Por ejemplo, para un hombre de 70 kg de peso, la dosis semanal de eropetina requerida para considerar hiporrespuesta tendría que exceder de 21.000 UI (definición EBPG (29)) o de 35.000 IU (definición K/DOQI (48)). Es importante prevenir y detectar de forma precoz la hiporrespuesta a AEE y corregir sus causas (56) ya que los mayores grados de resistencia se han asociado con un incremento en la mortalidad (57).

Los pacientes con antecedentes cardiológicos y en particular con IC tienen un Indice de Resistencia a la Eritropoyetina (IRE) aumentado. Si se excluyen las causas comunes de falta de respuesta, el paciente presenta reticulocitopenia, y la biopsia de medula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se deberá realizar un test de anticuerpos antieritropoyetina (35).

<b>Tabla 16. Causas de hiporrespuesta a los AEE (33)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deficiencia absoluta o funcional de hierro</li> <li>- Inflamación/malnutrición</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Pérdidas crónicas de sangre</li> <li>- Hiperparatiroidismo</li> <li>- Intoxicación por aluminio</li> <li>- Hemoglobinopatías (talasemia, drepanocitosis)</li> <li>- Deficiencia de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub></li> <li>- Neoplasias, quimioterapia o radioterapia</li> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Hemolisis</li> <li>- Fármacos (IECAs, inmunosupresores, citotóxicos)</li> </ul>

#### **1.8.3.2.8. Seguridad del tratamiento con AEE.**

El primer ensayo clínico con AEE controlado con placebo no se realizó hasta el año 2006 (58). El objetivo principal del ensayo TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico con seguimiento a 29 meses; fue analizar el efecto de corregir la anemia asociada a ERC con darbepoetina  $\alpha$  en pacientes con DM. 4.038 pacientes con ERC-

noD (FG entre 20-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), DM tipo 2, niveles de Hb<11,0 g/dL e ISAT ≥15%, se randomizaron para recibir tratamiento con darbepoetina α para alcanzar una Hb objetivo de 13,0 g/dL o placebo (con rescate de darbepoetina α con una Hb inferior a 9,0 g/dL) (59). El nivel medio alcanzado de Hb fue de 12,5 g/dL y 10,6 g/dL en el grupo que recibió darbepoetina α y placebo, respectivamente. El tratamiento con darbepoetina α en pacientes con DM, ERC-noD y con anemia moderada no redujo el riesgo combinado de muerte o de presentación de un evento cardiovascular (darbepoetina α frente a placebo: Hazard Ratio (HR) (Intervalo de Confianza (IC95%)): 1,05 (IC95%: 0,94-1,17); ni tampoco el de mortalidad por cualquier causa: 1,06 (IC95%: 0,95-1,19). Sin embargo, el tratamiento con darbepoetina α se asoció con un incremento del riesgo de ictus: 1,92 (IC95%: 1,38-2,68) (58).

Los resultados de los estudios CREATE (49) y CHOIR (50) (2006) instaron a la estadounidense FDA, a la EMA, y a la canadiense Health Canada, a emitir una advertencia de seguridad el uso de AEE y los niveles de Hb adecuados. La FDA recomienda utilizar las menores dosis de AEE para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas sin superar los 12,0 g/dL (54). La EMA (55) aconseja tener precaución cuando los valores de Hb se elevan por encima de 12,0 g/dL porque se asocia con un aumento de las complicaciones graves cardiovasculares y de la mortalidad por cualquier causa.

#### Concentración de Hb

Un metanálisis (60) mostró que el uso de AEE para obtener niveles de Hb>12,0 g/dL se asociaba con un incremento del riesgo de mortalidad por todas las causas y para los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares asociados a dosis acumuladas más altas de AEE. Niveles superiores a los necesarios para controlar la sintomatología del paciente o evitar la transfusión no aportan beneficios adicionales y van acompañados de un incremento de riesgo de morbi-mortalidad (61). Las guías KDIGO 2012 (6) recomiendan precaución en el tratamiento con AEE en pacientes con antecedentes previos de ictus y enfermedades activas.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) y su grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) (55) recomendó el uso de AEE para el tratamiento de la anemia únicamente si es sintomática y fijando como objetivo que los niveles de Hb no superen los 12,0 g/dL en pacientes tanto en predialisis como en diálisis (2007). En 2008,

la AEMPS emitió una nota informativa sobre los riesgos asociados a los AEE para pacientes con ERC, con las mismas recomendaciones emitidas por la EMA. Mientras, la FDA (54) es más estricta que las agencias reguladoras europea y española y alerta de reducir o interrumpir la dosis de AEE si la concentración de Hb excede de 10,0 g/dL.

#### Monitorización de la PA

El aumento de la PA o agravamiento de la HTA existente, especialmente en casos de aumento rápido del hematocrito, es la reacción adversa (RA) más frecuente en pacientes anémicos con ERC en tratamiento con AEE. Se recomienda, en particular al principio de la terapia, la monitorización regular de la PA, prestando especial atención a las cefaleas súbitas lacerantes hemicraneales como posible signo de advertencia (40).

#### Aplasia pura de células rojas

Se han notificado casos aislados de anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina por medio de APCR asociado al tratamiento con epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ , predominantemente en pacientes con ERC tratados por vía sc. En caso de que se diagnostique APCR mediada por anticuerpos antieritropoyetina, el paciente deberá interrumpir el tratamiento con AEE, el cual no se deberá sustituir por otra proteína eritropoyética (35)(40).

En pacientes con ERC puede sobrevenir un aumento dosis-dependiente moderado en la cifra plaquetaria dentro del margen normal durante el tratamiento con epoetina  $\beta$ , especialmente después de la administración iv. La regresión tiene lugar en el curso de la prosecución de la terapia y se recomienda el control regular de la cifra de plaquetas durante las 8 primeras semanas de tratamiento (40).

#### Otras reacciones adversas

Recientemente (mayo 2017), la Health Canada (62) ha alertado de la notificación de reacciones graves de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica, en pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$ . La agencia reguladora canadiense recomienda suspender el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  si se producen reacciones de la piel o sí se sospecha/confirma un SSJ o necrólisis epidérmica. Raramente pueden ocurrir reacciones cutáneas relacionadas con el tratamiento con epoetina  $\beta$  como sarpullido, prurito, urticaria o reacciones en el lugar de

la inyección; y en casos muy raros se han notificado reacciones anafilácticas relacionadas con el tratamiento con epoetina  $\beta$  (40).

#### **1.8.4. Monitorización de la anemia.**

Las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan monitorizar la concentración de Hb al menos mensualmente en la fase de inicio del tratamiento con AEE; y en la fase de mantenimiento cada 3 meses para pacientes con ERC-noD y mensualmente para pacientes con ERC 5 en diálisis (ERC-5D). Las visitas a las CCEE de Nefrología deberán establecerse cada 3 meses y se aportará información detallada sobre la analítica, modificaciones en el tratamiento y valoración pronóstica.

Los ajustes de dosis de AEE deberán realizarse con intervalos superiores a 2 semanas ya que el efecto de la mayoría de los cambios de dosis no es visible con periodos de tiempo inferiores (28).

En pacientes tratados con AEE, la monitorización de la Hb debe realizarse al menos mensualmente. En pacientes con niveles inestables de Hb, se debe considerar aumentar la frecuencia de monitorizaciones, que dependerá de la variabilidad de la Hb. Los ajustes de dosis de AEE deben realizarse con intervalos superiores a 2 semanas, ya que el efecto de la mayoría de los cambios de dosis no es visible con periodos de tiempo inferiores (33).

#### **1.8.5. Transfusiones sanguíneas para el tratamiento de la anemia en ERC.**

Las guías KDIGO 2012 (6) recomiendan evitar las transfusiones sanguíneas para salvar los riesgos asociados a su uso, siempre que sea posible. En el manejo de la anemia crónica recomiendan que los beneficios de la transfusión sanguínea superen a los riesgos en pacientes en los que la terapia con AEE es inefectiva (por ejemplo, hemoglobinopatías, resistencia a AEE); y el riesgo del tratamiento con AEE supere a sus beneficios (por ejemplo, antecedentes de ictus).

En este estudio nos planteamos analizar el manejo terapéutico de una de las complicaciones más frecuentes de la ERC, la anemia, en los pacientes atendidos en las CCEE de Nefrología del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza y en tratamiento con un AEE, entre los años 2012 y 2015.

## **1.9. Objetivos del estudio.**

1. Describir las características sociodemográficas, variables analíticas, comorbilidades y tratamientos concomitantes de los pacientes con anemia asociada a ERC en tratamiento con AEE.
2. Evaluar la indicación del tratamiento con AEE en pacientes con anemia asociada a ERC.
3. Evaluar la efectividad de los AEE que se estaban utilizando en la CA de Aragón entre las fechas del estudio, darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ , en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.
4. Estudiar los factores que influyen en la respuesta a AEE.
5. Determinar las dosis medias necesarias de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu\text{g/semana}$ ) y epoetina  $\beta$  (UI/semanal) para alcanzar el objetivo terapéutico y la relación entre ambas (darbepoetina  $\alpha$ :epoetina  $\beta$ )
6. Estimar el coste del tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  en pacientes con anemia asociada a ERC.
7. Determinar la adherencia al tratamiento con AEE en pacientes con anemia asociada a ERC.
8. Evaluar la seguridad de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.

## **2. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **2.1. Diseño del estudio.**

Estudio observacional, de cohortes, retrospectivo.

### **2.2. Población a estudio.**

Pacientes diagnosticados de ERC, atendidos en las CCEE del Servicio de Nefrología del HUMS, que iniciaron tratamiento con epoetina  $\beta$  o darbepoetina  $\alpha$  entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013 dispensado desde la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia (SF) del HUMS. El Servicio de Nefrología del HUMS ofrece atención nefrológica integral a la población de los Sectores Zaragoza I y Zaragoza II (562.00 personas, mayo 2018).

#### **2.2.1. Criterios de inclusión.**

Pacientes de ambos性, con edad igual o superior a 18 años y sin límite superior de edad, con diagnóstico clínico establecido de ERC en seguimiento por Nefrología.

#### **2.2.2. Criterios de exclusión.**

Pacientes en tratamiento renal sustitutivo mediante HD o DP y pacientes con trasplante renal (TxR) funcionante.

Para el estudio de efectividad se excluyeron los pacientes que no cumplieron un mínimo de tres meses de tratamiento con un AEE y aquellos que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.

### **2.3. Periodo de estudio.**

El periodo de estudio incluyó desde el 1 de enero de 2012 hasta el 31 de diciembre de 2013. El seguimiento se realizó desde el inicio de tratamiento con AEE hasta el 31 de diciembre de 2015, inicio de TRS mediante HD o DP, realización de TxR, éxitus o suspensión del tratamiento.

## **2.4. Variables del estudio.**

### **2.4.1. Variables sociodemográficas.**

Corresponden a las características de los sujetos y a su estilo de vida. Se estudiaron las siguientes:

- **Edad al inicio del tratamiento con EPO.** Variable cuantitativa discreta expresada en años.
- **Sexo.** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías hombre y mujer.
- **Causa ERC.** Variable cualitativa nominal con siete categorías: nefropatía diabética, nefroangioesclerosis, glomerulonefritis, nefropatía intersticial, poliquistosis hepatorrenal, no filiada, otras.
- **Grado de ERC.** Variable cualitativa nominal con seis categorías: 1, 2, 3a, 3b, 4 y 5. El FG estimando se determinó por la fórmula MDRD y se utilizó la clasificación de las guías KDIGO 2012 (6).

### **2.4.2. Comorbilidades concomitantes.**

Se analizaron al inicio del tratamiento con AEE.

- **Índice de masa corporal (IMC).** Variable cuantitativa continua. Se define como el cociente entre el peso del paciente (en kg) y la altura (en m) al cuadrado. Se calculó a partir del peso y de la altura del paciente cuando constaba en las historias clínicas. La OMS (63) (64) (65) clasifica el estado nutricional de acuerdo con el IMC en bajo peso ( $IMC < 18,50 \text{ kg/m}^2$ ); normal ( $IMC = 18,5\text{-}24,99 \text{ kg/m}^2$ ); sobrepeso ( $IMC \geq 25,00 \text{ kg/m}^2$ ) y obesidad ( $IMC \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ ).
- **Diabetes Mellitus (DM).** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías sí y no. Historia documentada de niveles elevados de glucosa en sangre (glucosa plasmática basal  $> 126 \text{ mg/dL}$ , glucosa plasmática posprandial  $> 198 \text{ mg/dL}$ ) como consecuencia de una alteración en la secreción y/o acción de la insulina (66).
- **Insuficiencia Cardiaca Congestiva (IC).** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías sí y no. La variable de resultado principal fue el desarrollo de al menos un episodio de IC definida por criterios clínicos y radiológicos convencionales (67).

- **HTA.** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías sí y no. Historia documentada de valores sostenidos de PA sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg o de la PA diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg comprobados o pacientes en tratamiento antihipertensivo (68).
- **Dislipemia.** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías sí y no. Historia documentada de alteraciones del perfil lipídico. Según el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (69) niveles de CT calculado en suero  $>220$  mg/dL; HDL en suero  $<40$  mg/dL y LDL en suero (LDL)  $>150$  mg/dL.
- **EPOC.** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías sí y no. Historia documentada de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala de la vía aérea frente a partículas nocivas o gases, principalmente al humo del tabaco (70) (71).
- **Hiperuricemia.** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías sí y no. Niveles de ácido úrico en suero superiores a 6 mg/dL (mujeres) o 7 mg/dL (varones) (dato laboratorio de referencia) (18) (19).
- **Hábito tabáquico.** Variable cualitativa nominal con tres categorías: sí, no y exfumador. Fumador es aquel paciente que haya fumado al menos un cigarrillo en el último mes (72).
- **Índice de Charlson:** Variable cuantitativa continua. Se recogió de las historia clínicas cuando constaba, o en su defecto, se calculó. El índice de comorbilidad es la suma de la puntuación total de padecer algunas de estas patologías (73):
  - 1 punto:** IAM, insuficiencia cardiaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad del tejido conectivo, úlcera gastroduodenal, hepatopatía crónica leve, diabetes.
  - 2 puntos:** hemiplejía, insuficiencia renal crónica moderada/severa, diabetes con lesión de órganos diana, tumor o neoplasia sólida, leucemia, linfoma.
  - 3 puntos:** hepatopatía crónica moderada/severa.
  - 6 puntos:** tumor o neoplasia sólida con metástasis, sida definido.

La predicción de mortalidad se corrige con el factor edad añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años.
- **Eventos previos cardiovasculares.** Variables cualitativas nominales dicotómicas: sí o no.

- Cardiopatía isquémica. Historia documentada con ingreso hospitalario o consulta especializada de angina coronaria, IAM o revascularización miocárdica.
- Isquemia cerebral. Historia documentada de ACV isquémico.
- Isquemia de las extremidades inferiores.
- **Número de eventos previos cardiovasculares.** Variable cualitativa nominal con cuatro categorías: ninguno, 1, 2 ó 3.

#### **2.4.3. Tratamientos farmacológicos concomitantes.**

Estas variables se analizaron en el momento del inicio del tratamiento con AEE. Todas son variables cualitativas dicotómicas y se clasifican según el sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (código ATC) instituido por la OMS y adoptado principalmente en Europa (74). El código ATC es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos que recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Se estructura en cinco niveles:

1. Nivel (anatómico): órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. Existen 14 grupos.
2. Nivel: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras.
3. Nivel: Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.
4. Nivel: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto.
5. Nivel: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.

Los tratamientos farmacológicos concomitantes analizados fueron:

- **Antidiabéticos orales.** Tratamiento con algún principio activo del grupo A (tracto alimentario y metabolismo), subgrupo terapéutico A10 (fármacos usados en diabetes): A10B (fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas)

- **Insulina.** Tratamiento con algún principio activo del grupo A (tracto alimentario y metabolismo), subgrupo terapéutico A10 (fármacos usados en diabetes): A10A (insulinas y análogos).
- **Antiagregantes plaquetarios.** Tratamiento con algún principio activo del grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos), subgrupo terapéutico B01 (antitrombóticos): B01AC (inhibidores de la agregación plaquetaria (excl. heparina)).
- **Hierro.** Tratamiento con algún principio activo del grupo B (sangre y órganos hematopoyéticos), subgrupo terapéutico B03 (antianémicos); B03A (preparados con hierro). Variable cualitativa con tres categorías: no; hierro vía oral (B03AA, B03AB, B03AD) y hierro parenteral (B03AC).
- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).** Tratamiento con algún principio activo ó combinación de principios activos del grupo C (sistema cardiovascular), subgrupo terapéutico C09 (agentes que actúan sobre el SRAA), subgrupo C09A (IECA, monofármacos): C09AA (IECA, monofarmacos); y subgrupo C09B (IECA, combinaciones): C09BA (IECA, y diuréticos) y C09BB (IECA, y bloqueantes de los canales de calcio).
- **Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).** Tratamiento con algún principio activo ó combinación de principios activos del grupo C (sistema cardiovascular), subgrupo terapéutico C09 (agentes que actúan sobre el SRAA), subgrupo C09C (ARA II, monofármacos): C09CA (ARA II, monofármacos); subgrupo C09D (ARA II, combinaciones): C09DA (asociaciones de ARA II y diuréticos), C09DB (ARA II y bloqueantes de los canales de calcio), C09DX (ARA II, otras combinaciones).
- **Diurético.** Tratamiento con alguno de los principios activos ó combinación del grupo C (sistema cardiovascular), subgrupo terapéutico C03 (diuréticos), subgrupo C03A (diuréticos de techo bajo: tiazidas): C03AA (tiazidas, monofarmacos), C03AX (tiazidas con otros fármacos); subgrupo C03B (diuréticos de techo bajo, excluidas tiazidas): C03BA (sulfonamidas, monofármacos); subgrupo C03C (diuréticos de techo alto): C03CA (sulfonamidas, monofármacos); subgrupo C03D (ahorradores de potasio): C03DA (antagonistas de los receptores de aldosterona); subgrupo C03E (diuréticos y agentes ahorradores de potasio): C03EA (diuréticos de techo bajo

con ahorradores de potasio) y C03EB (diuréticos de alto techo más ahorradores de potasio).

- **Estatinas.** Tratamiento con algún principio activo del grupo C (sistema cardiovascular), subgrupo terapéutico C10 (agentes modificadores de los lípidos), subgrupo C10A (agentes modificadores de los lípidos, monofármacos): subgrupo C10AA (inhibidores de 3-hidroxi-3metil-glutaril-CoA (HMG-CoA)), C10AB (fibratos), C10AC (secuestradores de ácidos biliares), C10AD (ácido nicotínica y derivados), C10AX (otros agentes modificadores de los lípidos); subgrupo C10B (agentes modificadores de los lípidos, combinaciones): C10BA (inhibidores HMG-CoA en combinación con otros modificadores de lípidos), C10BX (inhibidores de HMG-CoA, otras combinaciones).
- **Benzodiazepinas.** Tratamiento con algún principio activo del grupo N (sistema nervioso), subgrupo terapéutico N05 (psicolépticos), subgrupo N05B (ansiolíticos): N05BA a N05BX; subgrupo N05C (hipnóticos y sedantes): N05CA a N05CX.
- **Antidepresivos.** Tratamiento con algún principio activo del grupo N (sistema nervioso), subgrupo terapéutico N06 (psicoanalépticos), subgrupo N06A (antidepresivos): N06AA a N06AX.

#### **2.4.4. Variables analíticas.**

Son las características de los sujetos relacionadas con la enfermedad. Los valores se obtuvieron de las pruebas diagnósticas de laboratorio realizadas en el HUMS. Todas son variables cuantitativas continuas. Se estudiaron las variables analíticas basales, a los 3, 6, 12 y 24 meses tras el inicio de tratamiento con AEE.

- **Bioquímica general.** Urea (mg/dL), Crp (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), colesterol (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL), albúmina (g/dL), proteínas (g/dL), Cl<sup>-</sup> (mEq/L), Na<sup>+</sup> (mEq/L), K<sup>+</sup> en suero (mEq/L) y FG calculado por MDRD-4b (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- **Metabolismo óseo** (estudio mineral). Se recogieron valores de PTH, Ca<sup>2+</sup> y P<sup>-</sup> (21).
- **Hemograma.** Incluye Hb (g/dL), hematocrito (Hto) (%); índices de los hematíes: VCM (Volumen Corpuscular Medio) (fL), HCM (Hemoglobina

Corpuscular Media) (pg), CHCM (Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media) (g/dL).

- **Parámetros del metabolismo férrico.** Fe ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ), ferritina ( $\text{ng}/\text{mL}$ ), transferrina ( $\text{mg}/\text{dL}$ ) e ISAT (%). Se definió feropenia como niveles de ferritina  $<100 \text{ ng}/\text{mL}$  y/o ISAT  $< 20\%$  (6).
- **Vitaminas.** Ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>.

#### **2.4.5. Variables relacionadas con el tratamiento farmacológico.**

Se analizaron las variables relativas al tratamiento con los AEE a estudio.

- **Tipo de AEE.** Variable cualitativa nominal dicotómica con las categorías epoetina  $\beta$  o darbepoetina  $\alpha$ . El nefrólogo decidió el tipo de AEE de inicio.
- **Dosis de AEE/semanal.** Variable cuantitativa discreta. Se expresa en UI/semana para epoetina  $\beta$  y en  $\mu\text{g}/\text{semana}$  para darbepoetina  $\alpha$ .
- **Frecuencia de administración.** Variable cualitativa nominal con ocho categorías: semanal, 2 veces a la semana, 3 veces a la semana, 4 veces a la semana, cada 10 días, cada 15 días, cada 21 días, mensual.
- **Cambio de tratamiento.** Variable cualitativa dicotómica con las categorías sí ó no. Se registraron todos los cambios de tratamiento a lo largo del periodo de seguimiento (cambio\_1, cambio\_2 y cambio\_3).
- **Tipo de cambio de tratamiento.** Variable cualitativa con dos categorías: cambio de tipo AEE y cambio de posología (dosis/semanal) durante el periodo del estudio.

#### **2.4.6. Variables de efectividad.**

Para estudiar la efectividad al tratamiento con AEE se analizaron:

- **Evolución de los parámetros hematológicos por periodo de seguimiento.** Variables cuantitativas continuas. Valores medios de Hb ( $\text{g}/\text{dL}$ ), Hto (%), VCM (fL), HCM (pg) y CHCM (g/dL).
- **Porcentaje de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cada periodo de seguimiento.** Variable cuantitativa continua. Se determinó que el objetivo terapéutico fuera alcanzar valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0 \text{ g}/\text{dL}$ , según recomendaciones de FT de epoetina  $\beta$  (40) y darbepoetina  $\alpha$  (35).

- **Tiempo para conseguir el objetivo terapéutico.** Variable cuantitativa continua expresada en meses. Indica el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con un AEEs hasta conseguir que el paciente alcance el valor objetivo de Hb.
- **Incremento de Hb ( $\Delta$ Hb).**  $\Delta$ Hb a los 3, 6, 12 y 24 meses con respecto a la Hb basal. Se calculó como:  

$$(\text{Hb final (g/dL}) - \text{Hb basal (g/dL)}) / (\text{Hb basal(g/dL)}) * 100.$$

#### **2.4.7. Variables relacionadas con el seguimiento.**

- **Causa de fin de seguimiento.** Variable cualitativa nominal con seis categorías: éxitus, inicio TRS (HD, DP, TxR), EA, intolerancia al tratamiento, alta médica y pérdida de seguimiento.
- **Éxito durante el periodo de seguimiento.** Variable cualitativa dicotómica con las categorías sí y no.
- **Edad de éxito.** Variable cuantitativa discreta expresada en años.
- **Causa de éxito.** Variable cuantitativa nominal con cinco categorías: cardiovascular, infecciosa, neoplasia, no consta y otras.
- **Periodo de tratamiento con AEEs hasta el éxito.** Variable cuantitativa continua expresada en meses.

#### **2.4.8. Variables de seguridad.**

- **Evento adverso (EA).** Variable cualitativa dicotómica con dos categorías, sí y no.
- **Tipo de EA.** Variable cualitativa con cinco categorías: ACV isquémico, isquemia en extremidades inferiores, neoplasia, prurito cutáneo, otros.
- **Porcentaje de pacientes que alcanzan valores de Hb>12,0 g/dL durante el periodo de seguimiento.** Variable cuantitativa continua.
- **Porcentaje de pacientes que alcanzan valores de Hb>13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento.** Variable cuantitativa continua.

### **2.5. Variables generadas.**

- **Equivalencia entre darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ .** Relación entre las dosis medias de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  para alcanzar niveles de Hb objetivo

( $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL). Se definió como el cociente entre UI de epoetina  $\beta$  y  $\mu\text{g}$  de darbepoetina  $\alpha$  (epoetina  $\beta$ : darbepoetina  $\alpha$ ).

- **Coste medio mensual.** Precio de venta del laboratorio (PVL) por paciente/mes ( $\text{€}$ ) calculado a partir de las dosis medias de mantenimiento para alcanzar valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL.
- **Medida de la adherencia a AEE en el tratamiento de la anemia asociada a ERC en los pacientes incluidos en el estudio de efectividad.** Relación entre la cantidad dispensada y la cantidad teórica necesaria para completar el tratamiento en un periodo determinado. La adherencia media global se calculó a partir de las adherencias medias de cada paciente en base a las dispensaciones realizadas en el periodo de seguimiento. Se consideró que un paciente era adherente al tratamiento con AEE si la adherencia media durante el periodo de seguimiento era  $\geq 90,0\%$ .

## 2.6. Fuentes de información.

La selección de pacientes se realizó a partir del programa de dispensación a pacientes externos de la base de datos informatizada del SF (Farmatools®). En esta base se registra la medicación dispensada (AEE prescrito y posología) a cada paciente. Las dispensaciones se obtuvieron del módulo de pacientes externos.

La información de las variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos concomitantes se obtuvo de las Historias Clínicas del HUMS, suministradas por el Servicio de Documentación Clínica y Archivos; y del sistema informatizado de historias clínicas de la CA de Aragón.

La información de costes se obtuvo de los ficheros informatizados de Farmacia del Servicio Aragonés de Salud (Integra®, datos junio 2015).

## 2.7. Grupos de estudio.

Se establecieron dos grupos de estudio en función de si los pacientes mantuvieron tratamiento con el mismo AEE durante todo el periodo de seguimiento o cambiaron de tipo de AEE.

## **2.8. Desarrollo del estudio.**

### **2.8.1. Estudio descriptivo.**

#### **2.8.1.1. Estudio descriptivo de las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Descripción por sexo y tipo de AEE.**

Se describieron las características basales (variables sociodemográficas, comorbilidades, tratamientos concomitantes y variables clínicas) de los pacientes que cumplieron criterios de inclusión en función del sexo y del tipo de AEE de inicio.

#### **2.8.1.2. Estudio descriptivo de las características basales de los pacientes que cambian de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.**

Se describieron las características basales (variables sociodemográficas, comorbilidades, tratamientos concomitantes y variables clínicas) de los pacientes que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de estudio. Posteriormente se compararon con las características basales de los pacientes que mantuvieron tratamiento con el mismo AEE durante el seguimiento.

#### **2.8.1.3. Estudio descriptivo de la terapia de estudio.**

Se describió el tipo de AEE utilizado, frecuencia y dosis medias de AEE iniciales y de mantenimiento.

### **2.8.2. Indicación del tratamiento con AEE.**

Se describieron los datos analíticos basales referentes a la anemia según el grado de ERC, sexo, presencia de DM y tipo de AEE administrado; así como su manejo terapéutico inicial.

Se consideró indicación correcta el inicio de EPO con valores de Hb<10,0 g/dL una vez corregida la ferropenia (definida como ferritina<100 ng/mL e ISAT<25%).

### **2.8.3. Estudio de efectividad.**

#### **2.8.3.1. Estudio descriptivo de las características de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad.**

Se describieron las características basales (variables sociodemográficas, comorbilidades, tratamientos concomitantes y variables clínicas) de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad de forma global y por tipo de AEE administrado.

#### **2.8.3.2. Estudio descriptivo de las características de la terapia de estudio.**

Se describieron las características de la terapia de estudio: frecuencia de administración, dosis medias de AEE iniciales y de mantenimiento.

#### **2.8.3.3. Estudio de la evolución de los parámetros analíticos durante el periodo de estudio.**

Se describió la evolución de los parámetros hematológicos (Hb, Hto, VCM, HCM, CHCM), de la función renal (Urea, Crp, MDRD, PTH, Ca<sup>2+</sup>, P<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>) y del patrón férrico (Fe, Ferritina, Transferrina, ISAT) de forma global y por tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.

#### **2.8.3.4. Análisis de la respuesta a AEE durante el periodo de seguimiento.**

La variable clínica principal seleccionada para medir la efectividad del tratamiento con AEE fue el valor de Hb (g/dL).

##### **2.8.3.4.1. Pacientes (%) que alcanzan el valor objetivo de Hb.**

Para cada periodo de seguimiento, la respuesta a AEE se evaluó calculando el porcentaje (%) de pacientes que alcanzó el valor objetivo de Hb ( $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL); % de pacientes que no logró valores de  $\text{Hb} > 10,0$  g/dL de Hb y % que superó los 12,0 g/dL. También se calculó el tiempo medio en alcanzar dicho objetivo terapéutico.

##### **2.8.3.4.2. Determinación del $\Delta\text{Hb}$ .**

Para cada periodo de seguimiento se estimó el  $\Delta\text{Hb}$  (%) con respecto a la Hb basal por tipo de AEE.

## **2.8.4. Análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.**

### **2.8.4.1. Análisis de los factores que influyen en el tipo de respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.**

Se evaluó la asociación de las variables sociodemográficas, comorbilidades, variables analíticas y tratamientos concomitantes con el tipo de respuesta ( $Hb < 10,0$  g/dL;  $10,0 \leq Hb \leq 12,0$  g/dL;  $Hb > 12,0$  g/dL). Se realizó un análisis bivariante y modelos de regresión logística multivariante para analizar las variables predictoras de alcanzar el objetivo de Hb por periodo de seguimiento.

### **2.8.4.2. Análisis de los factores que influyen en el $\Delta Hb$ por periodo de seguimiento.**

Para cada periodo de seguimiento, se estudió la correlación lineal entre el  $\Delta Hb$  (%) y variables basales cuantitativas (edad, índice de Charlson, Hb, MDRD, Fe, Ferritina, Transferrina, ISAT), y en su caso, se calculó la recta de regresión (regresión lineal simple). Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple para explicar el  $\Delta Hb$  (%) a partir de las variables cuantitativas significativas del análisis bivariado.

## **2.8.5. Análisis de las dosis medias de darbepoetina $\alpha$ y epoetina $\beta$ . Cálculo del factor de conversión.**

Para los pacientes incluidos en el estudio de efectividad, se calculó la relación entre las dosis medias de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu\text{g}$ ) y epoetina  $\beta$  (UI) para alcanzar el valor de Hb objetivo ( $10,0 \leq Hb \leq 12,0$  g/dL) por periodo de seguimiento.

Se calculó el factor de conversión (darbepoetina  $\alpha$ : epoetina  $\beta$ ) para los pacientes que cambiaron el tratamiento de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  durante el periodo de estudio. La dosis de darbepoetina  $\alpha$  se ajustó para mantener niveles de  $10,0 \leq Hb \leq 12,0$  g/dL.

## **2.8.6. Estimación del coste del tratamiento con AEE.**

Se calculó el coste medio/paciente/mes (€) del tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  a partir de las dosis medias del estudio de efectividad para mantener valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0 \text{ g/dL}$ .

Se calculó el coste medio/paciente/mes (€) para los pacientes que cambiaron el tratamiento de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$ .

## **2.8.7. Determinación de la adherencia a AEE.**

Se determinó la adherencia media global al tratamiento con AEE y la adherencia media por tipo de AEE para los pacientes del estudio de efectividad. Se analizó si existían diferencias estadísticamente significativas en la adherencia media en función del tipo de AEE administrado.

## **2.8.8. Estudio de seguridad.**

### **2.8.8.1. Estudio de los EA durante el periodo de seguimiento.**

### **2.8.8.2. Evaluación del seguimiento.**

Se analizaron las variables relacionadas con el seguimiento: causas de fin de seguimiento y éxitus.

### **2.8.8.3. Análisis de los pacientes que alcanzaron valores de $\text{Hb}>12,0 \text{ g/dL}$ y $\text{Hb}>13,0 \text{ g/dL}$ .**

Se estudiaron las variables sociodemográficas, analíticas y comorbilidades concomitantes de los pacientes del estudio de efectividad que alcanzaron valores de  $\text{Hb}>12,0 \text{ g/dL}$  y  $\text{Hb}>13,0 \text{ g/dL}$  por periodo de seguimiento.

## **2.9. Análisis estadístico.**

Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se aportan proporciones (frecuencias absolutas y relativas). Para las variables cuantitativas media y DE; y mediana junto con los valores mínimos y máximos (min-máx).

Para contrastar las variables cualitativas se aplicó el test de Chi-Cuadrado que fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplían los criterios de aplicación.

Para comparar medias entre grupos independientes (grupos de estudio) se utilizó el test t-Student cuando las variables cuantitativas a estudio seguían una distribución normal. Se utilizó un contraste no paramétrico, el test U Mann-Whitney cuando las variables cuantitativas a estudio no seguían una distribución normal.

Para comparar medias entre dos grupos relacionados (misma variable evaluada en momentos temporales diferentes) se utilizó el test t-Student para variables que seguían una distribución normal. Si las variables no seguían una distribución normal se realizó un contraste de hipótesis para dos muestras relacionadas no paramétrico, el test de Wilcoxon. Para analizar normalidad de las variables, se utilizó la prueba de Komolgorow-Smirnov con corrección de la significación de Lillefors.

#### Análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE.

Se evaluó la asociación de las variables sociodemográficas, comorbilidades, variables analíticas y tratamientos concomitantes con el tipo de respuesta por periodo de seguimiento. Se eliminaron los valores desconocidos y se estudiaron los tres tipos de respuesta que se produjeron: pacientes que alcanzaron valores de  $Hb < 10,0$  g/dL;  $10,0 \leq Hb \leq 12,0$  g/dL y  $Hb > 12,0$  g/dL. Los datos perdidos tienen una distribución aleatoria, conclusión que ha permitido realizar análisis estadísticos con los datos aplicando distintos métodos de imputación de la información faltante.

Para el análisis univariante se utilizó el contraste de independencia Chi-cuadrado para las variables cualitativas ó contraste exacto de Fisher cuando no se cumplían las condiciones; y para las cuantitativas el ANOVA ó test de Kruskal Wallis. Seguidamente se realizaron modelos de regresión logística multivariante para analizar las variables predictoras de alcanzar valores de  $10,0 \leq Hb \leq 12,0$  g/dL por periodo de seguimiento. Se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante.

Se estudió si existía correlación lineal entre el  $\Delta Hb$  (%) y las variables basales cuantitativas (Hb, edad, índice de Chalson, MDRD, patrón férrico y dosis de EPO) y en su caso, se calculó la recta de regresión (regresión lineal simple). Como medida de asociación se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson ( $r$ ) ó el coeficiente

de correlación lineal de Spearman ( $\rho$ ). Seguidamente se utilizó la regresión lineal múltiple para explicar la variable  $\Delta\text{Hb}$  a partir de las variables cuantitativas significativas en el análisis bivariado. Se evaluó si existían diferencias significativas en el  $\Delta\text{Hb}$  en función del sexo y de padecer DM.

El nivel de confianza fijado en las comparaciones fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de  $p \leq 0,05$ .

Para toda la investigación utilizó el programa estadística SPSS 20.0.

## **2.10. Consideraciones éticas.**

Este trabajo, desarrollado desde el punto de vista observacional, no plantea problemas éticos ya que no se produce ninguna intervención en la evolución del paciente. Se trabaja con datos recogidos de las historias clínicas de forma retrospectiva, sin provocar cambios en el tratamiento de los pacientes del estudio, ni realizar pruebas diagnósticas. Toda la información recopilada se ha considerado confidencial y se ha utilizado única y exclusivamente en el ámbito profesional. Los pacientes incluidos en el estudio se codificaron e identificaron mediante un código. Este estudio ha obtenido dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Aragón (CEICA) en su reunión N° 05/2017 del 15/03/2017.

No existen conflictos de interés.

### 3. RESULTADOS.

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2013, 406 pacientes iniciaron tratamiento con un AEE prescrito por un nefrólogo desde las CCEE del Servicio de Nefrología y dispensado en la UFPE del HUMS. Se excluyeron 137 pacientes de los 406 que iniciaron tratamiento con EPO en el periodo de estudio: 87 recibían TRS (22 y 65 pacientes mediante DP y HD, respectivamente) y 50 pacientes eran portadores de un injerto renal funcionante, por lo que se incluyeron 269 pacientes en el estudio inicial.

Para el estudio de efectividad, de los 269 pacientes se excluyeron 71 pacientes (en 41 no fue posible hacer un seguimiento mayor de 3 meses y 30 pacientes cambiaron de AEE durante el periodo de seguimiento), por lo que se incluyeron 198 pacientes (Fig.2).

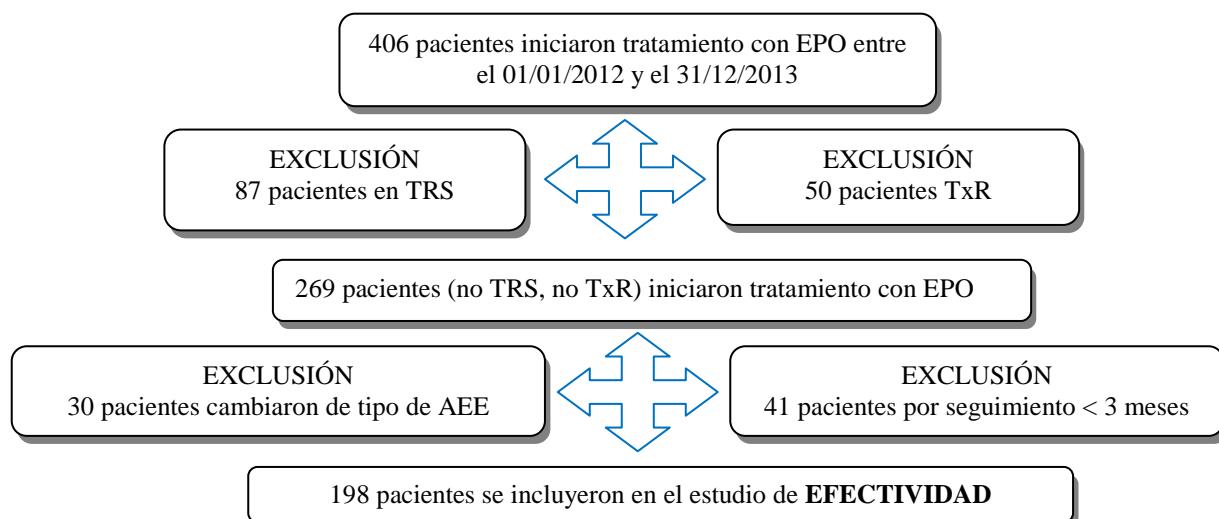


Fig.2. Selección de los pacientes del estudio.

#### 3.1. Estudio descriptivo.

##### 3.1.1. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio. Comparativa por tipo de AEE y sexo.

Se describen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio de forma global, por tipo de AEE y por sexo. Se consideran características basales aquellas que presentan los pacientes antes del inicio del tratamiento con uno de los AEE del estudio: epoetina  $\beta$  o darbepoetina  $\alpha$ . Estas características de la enfermedad son

propias de cada paciente, independientemente del momento en el que se inicia el tratamiento con un AEE.

En este apartado también se analiza si existen diferencias en las características basales que influyan en la elección del tipo de AEE de inicio.

El sexo masculino es el más frecuente, ya que 161 pacientes (59,9%) eran hombres y 108 mujeres (40,1%), siendo la edad media (media±DE) al inicio del tratamiento con EPO de  $74,7 \pm 13,2$  años con una mediana (mínimo-máximo (min-máx)) de 78,1 años (21,7- 97,2).

El 22,5% de ellos presentaban ERC estadio 3, el 60,0% se hallaban en estadio 4 y el 14,3% restante en estadio 5.

<b>Tabla 17. Características sociodemográficas basales de los pacientes incluidos en el estudio. Globales y por tipo de AEE.</b>				
<b>N=269</b>				
	<b>Global (n=269)</b>	<b>Darbepoetina α (n=174)</b>	<b>Epoetina β (n=95)</b>	<b>p valor*</b>
<b>Sexo (varón/mujer) (%/%)</b>	59,9/40,1	60,3/39,7	58,9/41,1	0,926
<b>Edad al inicio del tratamiento (años)</b>	<b>media±DE</b>  $74,7 \pm 13,2$	<b>media±DE</b>  $74,4 \pm 13,4$	<b>media±DE</b>  $75,2 \pm 12,9$	0,625
<b>Estadio ERC<sup>°</sup></b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
1	3 (1,4)	2 (1,4)	1 (1,3)	
2	4 (1,8)	2 (1,4)	2 (2,6)	
3a	9 (4,0)	2 (1,4)	7 (9,2)	
3b	41 (18,5)	18 (12,3)	23 (30,3)	
4	133 (60,0)	100 (68,5)	33 (43,4)	
5	32 (14,3)	22 (15,1)	10 (13,2)	
<b>Etiología</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Nefropatía diabética	49 (18,2)	36 (20,7)	13 (13,7)	
Nefroangioesclerosis	100 (37,2)	71 (40,8)	29 (30,5)	
Glomerulonefritis	21 (7,8)	14 (8,0)	0 (0)	
Nefropatía intersticial	16 (5,9)	10 (5,7)	4 (4,2)	
Poliquistosis hepatorrenal	6 (2,2)	4 (2,3)	2 (2,1)	
No filiadas	45 (16,7)	18 (10,3)	10 (10,5)	
Otras	32 (11,9)	21 (12,1)	37 (39,0)	

\*No se dispone del valor del FG basal en 47 pacientes incluidos en el estudio (17,5%).

\* Prueba U de Mann-Whitney: edad al inicio del tratamiento; Chi-cuadrado: sexo, causa ERC, grado ERC.

•  $p \leq 0,05$ .

Las etiologías principales de ERC fueron nefroangioesclerosis (37,2%) y nefropatía diabética (18,2%), aunque un alto porcentaje de pacientes estaban filiados como de causa desconocida (16,7%) (Tabla 17).

En cuanto a las comorbilidades concomitantes (Tabla 18), de los 93 pacientes que presentaron eventos previos cardiovasculares al inicio del tratamiento con EPO, 81 pacientes presentaron 1 evento (30,1%), 10 pacientes (3,7%) 2 eventos y 2 pacientes (0,7%) 3 eventos.

El 46,5% (n=125) de los pacientes eran diabéticos (59,2% (n=74) varones; edad media  $74,7 \pm 11,6$  años), de los cuales el 44,8% (n=56) había presentado eventos previos cardiovasculares al inicio del tratamiento con EPO.

Se disponía del valor de IMC en 44 de los 269 pacientes incluidos en el estudio (16,4%). El 31,8% (n=14) presentaban  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ , siendo la media de  $27,2 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$  y la mediana de  $26,5$  ( $20,0$ - $40,0$ )  $\text{kg/m}^2$ .

Tabla 18. Comorbilidades concomitantes de los pacientes incluidos en el estudio. Globales y por tipo de AEE.				
N=269	Global (n=269)	Darbepoetina α (n=174)	Epoetina β (n=95)	p valor*
<b>Índice de Charlson*</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	0,530
7,1±2,8	7,8±2,8	8,1±3,3		
<b>Comorbilidades</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
DM	125 (46,5)	83 (47,7)	42 (44,2)	0,674
IC	70 (26,0)	34 (19,5)	36 (37,9)	<b>0,002*</b>
HTA	231 (85,9)	150 (86,2)	81 (85,3)	0,977
Dislipemia	124 (46,1)	86 (49,4)	38 (40)	0,176
EPOC	41 (15,2)	29 (16,7)	12 (12,6)	0,482
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
No	192 (71,4)	119 (68,4)	73 (76,8)	
Fumador	21 (7,8)	15 (8,6)	6 (6,3)	
Ex- Fumador	56 (20,8)	40 (23,0)	16 (16,8)	0,342
<b>Eventos previos cardiovasculares</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Cardiopatía isquémica	68 (25,3)	36 (20,7)	32 (33,7)	<b>0,028*</b>
Isquemia cerebral	29 (10,8)	17 (9,8)	12 (12,6)	0,605
Isquemia extremidades	10 (3,7)	6 (3,4)	4 (4,2)	0,746

\*Se dispone del valor del Índice de Charlson en 262 pacientes (97,4%).

\* Prueba U de Mann-Whitney: índice de Charlson; Chi-cuadrado: DM, ICC, HTA, dislipemia, EPOC, hiperuricemia, hábito tabáquico.

\*  $p \leq 0,05$ .

**Tabla 19. Tratamientos concomitantes de los pacientes incluidos en el estudio. Globales y por tipo de AEE.**

N=269				
	Global (n=269)	Darbepoetina $\alpha$ (n=174)	Epoetina $\beta$ (n=95)	p *
<b>Tratamientos</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
IECA/ARA II	156 (58,0)	105 (60,3)	50 (52,6)	0,274
Antidiabéticos orales	54 (20,1)	39 (22,4)	15 (15,8)	0,255
Insulina	52 (19,3)	35 (20,1)	17 (17,9)	0,780
Diurético	199 (74,0)	129 (74,1)	70 (73,7)	1
Benzodiazepinas	63 (23,4)	39 (22,4)	24 (25,3)	0,706
Antidepresivos	49 (18,2)	30 (17,2)	19 (20)	0,693
Estatinas	127 (47,3)	88 (50,6)	39 (41,1)	0,171
Antiagregantes	87 (32,3)	55 (31,6)	32 (33,7)	0,833
AINEs	9 (3,3)	8 (4,6)	1 (1,1)	0,166
<b>Ferroterapia</b>				
Oral	106 (39,4)	62 (35,6)	44 (46,3)	0,074
Intravenoso	23 (8,6)	19 (10,9)	4 (4,2)	

\* Chi cuadrado: IECA, ARA II, antidiabéticos orales, insulina, diuréticos, benzodiazepinas, antidepresivos, hierro, estatinas, antiagregantes; Estadístico exacto de Fisher: AINEs.

• p≤0,05.

Al inicio del tratamiento con EPO, el 17,8% de los pacientes (n=48) presentaban hipoalbuminemia (albúmina <3,5 g/dL). En cuanto a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, el 29,7% (n=80) hiperparatiroidismo (valores de PTH≥70pg/mL); un 13,4% (n=36) hiperfosfatemia (valores de P≥4,5 mg/dL) y el 1,5% (n=4) déficit de 25(OH) vit D (<15 mg/mL) (Tabla 20).

#### Características basales de los pacientes del estudio por tipo de AEE

El grupo de pacientes tratado con darbepoetina  $\alpha$  presentaba estadios de ERC más avanzados (83,6% estadios 4-5 no-D) que aquellos que recibieron epoetina  $\beta$  (56,6%) (p<0,001).

Darbepoetina  $\alpha$  en comparación con epoetina  $\beta$  fue el AEE de elección cuando la etiología de la ERC es la glomerulonefritis (8% vs 0%) (p=0,028).

Los pacientes que iniciaron terapia con epoetina  $\beta$  presentaban más IC (p=0,002) y cardiopatía isquémica (p=0,028) que aquellos lo hicieron con darbepoetina  $\alpha$  (Tabla 18). No hubo diferencias ni en los tratamientos farmacológicos concomitantes (Tabla 19) ni en las variables analíticas en función del tipo de AEE de inicio.

### Características basales de los pacientes del estudio por sexo

En la tabla 21 se expresan las características basales para las que existen diferencias estadísticamente significativas en función del sexo. Las mujeres iniciaron el tratamiento con EPO con más edad ( $75,2 \pm 15,0$  años) que los varones ( $74,3 \pm 11,8$  años) ( $p=0,029$ ). La prevalencia de eventos previos cardiovasculares ( $p=0,021$ ), cardiopatía isquémica ( $p=0,002$ ) y EPOC ( $p=0,016$ ), así como el porcentaje de fumadores ( $p<0,001$ ), fue mayor en varones que en mujeres. También los varones presentaban mayor valor de Cr basal ( $3,1 \pm 1,2$  mg/dL) que las mujeres ( $2,6 \pm 1,1$  mg/dL) ( $p=0,001$ ).

<b>Tabla 20. Variables analíticas basales de los pacientes incluidos en el estudio.</b>			
<b>N=269</b>			
<b>Bioquímica general</b>	<b>media±DE</b>	<b>Metabolismo Óseo</b>	<b>media±DE</b>
Urea (mg/dL) (n=200/269)	$118,1 \pm 52,7$	Ca <sup>2+</sup> (mg/dL) (n=138/269)	$9,1 \pm 0,7$
Crp (mg/dL) (n=221/269)	$2,8 \pm 1,2$	P <sup>-</sup> (mg/dL) (n=136/269)	$4,0 \pm 0,8$
Albúmina (g/dL) (n=167/269)	$3,7 \pm 0,5$	PTH (pg/mL) (n=101/269)	$157,7 \pm 99,5$
Proteínas (g/dL) (n=149/269)	$6,6 \pm 0,8$	25-OH-D (ng/mL) (n=50/269)	$13,5 \pm 20,7$
Cl <sup>-</sup> (mEq/l) (n=172/269)	$104,5 \pm 5,4$		
Na <sup>+</sup> (mEq/l) (n=189/269)	$138,3 \pm 4,4$	<b>Vitaminas</b>	
K <sup>+</sup> (mEq/l) (n=198/269)	$4,8 \pm 0,7$	Ácido fólico (ng/mL) (n=72/269)	$8,6 \pm 5,2$
Hiperpotasemia * (n (%))	9,3	Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL) (n=76/269)	$442,5 \pm 297,6$
MDRD-4 (mL/min*1,73 m <sup>2</sup> ) (n=221/269)	$25,1 \pm 14,5$		
Hiperuricemia * (varón/mujer) (%)/%)	14,9/13,9	<b>Hemograma</b>	
		Hb (g/dL) (n=223/269)	$10,2 \pm 1,3$
<b>Dislipemia</b>		Hematocrito (%) (n=217/269)	$30,7 \pm 3,9$
Colesterol (mg/dL) (n=179/269)	$171,3 \pm 47,8$	VMC (fL) (n=185/269)	$92,1 \pm 6,3$
HDL (mg/dL) (n=120/269)	$45,0 \pm 12,8$	HCM (pg) (n=177/269)	$32,1 \pm 20,3$
LDL (mg/dL) (n=118/269)	$99,3 \pm 41,9$	CHCM (g/dL) (n=70/269)	$32,7 \pm 1,3$
	<b>n (%)</b>	Plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ) (n=198/269)	$217,6 \pm 84,0$
Colesterol >200 mg/dL	14,5%		
HDL<40 mg/dL	17,5%		
LDL>70 mg/dL **	20,1%		
<b>Parámetros del metabolismo férrico</b>			
	<b>media±DE</b>		<b>n (%)</b>
Fe (μg/dL) (n=142/269)	$60,5 \pm 33,0$	Ferritina < 100 ng/mL	37,7%
Ferritina (ng/mL) (n=147/269)	$213,8 \pm 196,3$	Ferritina < 200 ng/mL	58,9%
Transferrina (mg/dL) (n=140/269)	$210,7 \pm 55,0$	IST < 20%	52,8%
ISAT (%) (n=142/269)	$21,6 \pm 13,5$	IST < 25 %	69,0%
		Ferritina < 100 ng/mL y/o ISAT < 20%	65,7%

\* Hiperuricemia: varones (ácido úrico  $\geq 7,0$  mg/dL); mujeres (ácido úrico  $\geq 6$  mg/dL); Hiperpotasemia (K<sup>+</sup>  $\geq 5,5$  mEq/l).

\*\*El objetivo terapéutico en el paciente con ERC (FG<60 mL/min) es conseguir una concentración de LDL<70 mg/dL (13).

En cuanto a los tratamientos farmacológicos concomitantes destacan las diferencias estadísticamente significativas de IECA ( $p=0,014$ ), benzodiacepinas ( $p=0,016$ ) y antidepresivos ( $p<0,001$ ) con mayor porcentaje en mujeres y los antiagregantes plaquetarios con mayor porcentaje en varones ( $p=0,048$ ).

<b>Tabla 21. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del sexo.</b>			
<b>N=269</b>			
	<b>Varones 161 (59,9%)</b>	<b>Mujeres 108 (40,1%)</b>	<b>p valor*</b>
<b>Variables sociodemográficas</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>0,029*</b>
Edad al inicio del tratamiento (años)	$74,3 \pm 11,8$	$75,2 \pm 15,0$	
<b>Comorbilidades concomitantes</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Eventos previos cardiovasculares	65 (40,4)	28 (26,0)	<b>0,021*</b>
Cardiopatía isquémica	52 (32,3)	16 (14,8)	<b>0,002*</b>
EPOC	32 (20,0)	9 (8,3)	<b>0,016*</b>
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
No	95 (59,0)	97 (89,8)	<b>&lt;0,001*</b>
Fumador	18 (11,1)	3 (2,8)	
Ex Fumador	48 (29,8)	8 (7,4)	
<b>Tratamientos concomitantes</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
IECA	25 (15,5)	31 (28,7)	<b>0,014*</b>
Benzodiazepinas	29 (18,0)	34 (31,5)	<b>0,016*</b>
Antidepresivos	17 (10,6)	32 (29,6)	<b>&lt;0,001*</b>
Antiagregantes	60 (37,3)	27 (25)	<b>0,048*</b>
<b>Variables analíticas</b>	<b>media±DE n=130</b>	<b>media±DE n=91</b>	
Crp (mg/dL)	$3,1 \pm 1,2$	$2,6 \pm 1,1$	<b>0,001*</b>

\* Chi-cuadrado: Eventos previos cardiovasculares, cardiopatía isquémica, EPOC, hábito tabáquico, IECA, benzodiazepinas, antidepresivos, antiagregantes; U de Mann-Whitney: Edad la inicio del tratamiento, Crp.

•  $p \leq 0,05$ .

### **3.1.2. Descripción de las características basales de los pacientes que cambian de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento. Comparativa respecto a los pacientes que mantienen tratamiento con el mismo AEE.**

El 11,2% de los pacientes incluidos en el estudio ( $n=30/269$ ) requirieron cambio de AEE: el 3,3% ( $n=1/30$ ) por EA y el 96,6% ( $n=29/30$ ) para control de la Hb con menor frecuencia de administración. El 63,3% eran varones con una edad media basal de  $71,6 \pm 15,7$  años. El 80,0% ( $n=24/30$ ) presentaban HTA en tratamiento con diuréticos

(73,3%) y IECA/ARA II (60,0%); el 43,3% (n=13) eran diabéticos y el 43,3% (n=13/30) habían presentado eventos previos cardiovasculares. En la tabla 22 se describen las variables analíticas basales de este grupo de pacientes.

El porcentaje global de cambio de AEE para los pacientes que iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  fue del 5,2% (n=9/174) y para aquellos que lo hicieron con epoetina  $\beta$  del 22,1% (n=21/95) (p=0,003).

El 90,5% (n=19/21) de los pacientes que cambiaron de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  lo hicieron antes de los 6 meses de seguimiento (media de  $5,1 \pm 7,4$  meses) y el 9,5% (n=2/21) después del año de seguimiento (media de  $18,7 \pm 9,9$  meses) (dosis media inicial:  $4388,9 \pm 1289,7$  UI/semana; Hb media basal:  $10,1 \pm 1,3$  g/dL).

Por otro lado, 3 pacientes cambiaron de darbepoetina  $\alpha$  a epoetina  $\beta$  a los  $5,6 \pm 3,8$  meses y 6 a los  $24,5 \pm 6,5$  meses (dosis media basal:  $40 \pm 18,1$   $\mu$ g/semana; Hb media basal:  $9,85 \pm 1,3$  g/dL).

**Tabla 22. Variables analíticas basales de los pacientes que cambian de AEE durante el periodo de seguimiento.**

N=30			
<b>Bioquímica general</b>	<b>media<math>\pm</math>DE</b>	<b>Metabolismo Óseo</b>	<b>media<math>\pm</math>DE</b>
Urea (mg/dL) (n=24/30)	$103,9 \pm 45,2$	Ca <sup>2+</sup> (mg/dL) (n=17/30)	$9,1 \pm 0,8$
Crp (mg/dL) (n=29/30)	$2,4 \pm 0,8$	P <sup>-</sup> (mg/dL) (n=19/30)	$3,8 \pm 0,6$
Albúmina (g/dL) (n=19/30)	$3,6 \pm 0,7$	PTH (pg/mL) (n=11/30)	$173,5 \pm 128,5$
Proteínas (g/dL) (n=17/30)	$6,4 \pm 1,0$	25-OH-D (ng/mL) (n=8/30)	$10,2 \pm 31,8$
Cl <sup>-</sup> (mEq/l) (n=23/30)	$105,4 \pm 6,3$	<b>Vitaminas</b>	
Na <sup>+</sup> (mEq/l) (n=25/30)	$138,4 \pm 3,9$	Ácido fólico (ng/mL) (n=8/30)	$8,6 \pm 5,2$
K <sup>+</sup> (mEq/l) (n=26/30)	$4,8 \pm 0,7$	Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL) (n=8/30)	$442,5 \pm 297,6$
Hiperpotasemia* (n (%))	9,3	<b>Hemograma</b>	
MDRD-4 (mL/min*1,73 m <sup>2</sup> ) (n=29/30)	$31,1 \pm 17,7$	Hb (g/dL) (n=27/30)	$10,0 \pm 1,6$
<b>Dislipemia</b>		Hematocrito (%) (n=26/30)	$30,5 \pm 5,1$
Colesterol (mg/dL) (n=22/30)	$174,9 \pm 74,4$	VMC (fL) (n=22/30)	$89,7 \pm 9,3$
HDL (mg/dL) (n=15/30)	$45,2 \pm 14,3$	HCM (pg) (n=22/30)	$29,8 \pm 10,2$
LDL (mg/dL) (n=14/30)	$104,5 \pm 76,6$	CHCM (g/dL) (n=6/30)	$32,8 \pm 0,7$
		Plaquetas ( $10^3/\mu$ L) (n=24/30)	$212,7 \pm 81,6$
<b>Parámetros del metabolismo férrico</b>			
	<b>media<math>\pm</math>DE</b>		<b>n (%)</b>
Fe ( $\mu$ g/dL) (n=17/30)	$50,5 \pm 9,3$	Ferritina < 100 ng/mL	6 (35,3)
Ferritina (ng/mL) (n=18/30)	$228,5 \pm 202,9$	Ferritina < 200 ng/mL	9 (52,9)
Transferrina(mg/dL)(n=18/30)	$184,8 \pm 30,5$	IST < 20%	6 (37,5)
ISAT (%) (n=17/30)	$23,5 \pm 10,4$	IST < 25 %	8 (50,0)
		Ferritina <100 ng/mL y/o ISAT<20%	8 (53,3)

\* Hiperpotasemia (K+  $\geq 5,5$  mEq/l).

En la tabla 23 se expresan las características sociodemográficas basales, comorbilidades, tratamientos concomitantes y variables analíticas para las que existen diferencias significativas entre los pacientes que cambian y los que mantienen el mismo AEE durante el periodo de seguimiento ( $n=30$  y  $n=239$ , respectivamente). Los pacientes que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de estudio presentaban grados de ERC menos avanzados ( $p=0,038$ ) y valores basales de transferrina inferiores ( $p=0,006$ ) que los que mantuvieron tratamiento con el mismo AEE.

<b>Tabla 23. Comparativa de las características basales de los pacientes que mantienen tratamiento con el mismo AEE (<math>n=239</math>) frente a los pacientes que cambian de tipo de AEE (<math>n=30</math>).</b>			
	<b>n= 239 pacientes (mismo AEE)</b>	<b>n= 30 pacientes (cambio de AEE)</b>	
<b>Variables analíticas</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>p*</b>
MDRD-4 (mL/min*1,73 m <sup>2</sup> )	25,1±14,5	31,1±17,7	<b>0,017*</b>
Transferrina (mg/dL)	210,7±55,0	184,8±30,5	<b>0,006*</b>
<b>Grado ERC</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p*</b>
1	3 (1,3)	1 (3,4)	
2	4 (1,7)	1 (3,4)	
3a	9 (3,8)	3 (58,6)	
3b	41 (17,1)	7 (10,3)	<b>0,038*</b>
4	150 (62,8)	17 (24,1)	
5	32 (13,4)	0 (0)	

\* U de Mann-Whitney: MDRD-4. Transferrina; Chi-cuadrado: AEE de inicio, Grado de ERC.

•  $p\leq 0,05$ .

### **3.1.3. Descripción de la terapia de estudio.**

174 pacientes (64,7%) iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y 95 (35,3%) con epoetina  $\beta$ , lo que supone aproximadamente una ratio 2:1.

Los intervalos iniciales más frecuentemente prescritos fueron darbepoetina  $\alpha$  con una dosis mediana de 40  $\mu$ g/bisemanal y epoetina  $\beta$  con una dosis mediana de 6000 UI/semanal (Tabla 24).

Las dosis medianas iniciales fueron de 18,7 (4,7-120,0)  $\mu$ g/semanal para darbepoetina  $\alpha$  y de 6.000,0 (466,7-24.000,0) UI/semanal para epoetina  $\beta$ .

En la tabla 25 se comparan los cambios de tratamiento por tipo de AEE durante el periodo de seguimiento. El 69,5% ( $n=121$ ) de los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  requirieron un primer cambio de tratamiento (cambio\_1) a los  $7,3\pm 7,0$  meses frente al 53,7% ( $n=51$ ) de los pacientes tratados con epoetina  $\beta$  a los  $6,9\pm 7,7$  meses ( $p=0,014$ ). El 11,5% ( $n=20$ ) y 3,2% ( $n=3$ ) de los pacientes tratados con

darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ , respectivamente, requirieron un tercer cambio de tratamiento (cambio\_3) a los  $15,5 \pm 7,9$  meses y  $17,0 \pm 11,0$  meses ( $p=0,035$ ).

**Tabla 24. Tratamiento con AEE (I): Frecuencia de administración.**

N=269

	Darbepoetina $\alpha$ n=174 (64,7%)	Epoetina $\beta$ n=95 (35,3%)	p valor*
Frecuencia de AEE	n (%)	n (%)	
Semanal	23 (13,2)	46 (48,4)	
2 veces/semana	0	17 (17,9)	
3 veces/semana	0	19 (20,0)	
4 veces/semana	0	1 (1,1)	<0,001*
Cada 10 días	6 (3,4)	1 (1,1)	
Cada 15 días	114 (65,5)	8 (8,4)	
Cada 21 días	22 (12,6)	0	
Mensual	9 (5,2)	3 (3,2)	

\*Chi-cuadrado.

\* p≤0,05.

**Tabla 25. Tratamiento con AEE (II): Cambios del tratamiento con AEE durante el periodo de seguimiento.**

N=269

	Darbepoetina $\alpha$ n=174 (64,7%)	Epoetina $\beta$ n=95 (35,3%)	p*
<b>Cambio_1</b>	<b>n (%)</b> 121 (69,5)	<b>n (%)</b> 51 (53,7)	<b>0,014*</b>
<b>Tipo de cambio_1</b>	<b>n (%)</b> 4 (2,3) Dosis/semanal 117 (67,2)	<b>n (%)</b> 19 (20,0) 32 (33,7)	<0,001*
<b>Cambio_2</b>	<b>n (%)</b> 67 (38,5)	<b>n (%)</b> 29 (30,5)	0,123
<b>Tipo de cambio_2</b>	<b>n (%)</b> 4 (13,7) Dosis/semanal 63 (86,3)	<b>n (%)</b> 2 (10,0) 27 (90,0)	0,751
<b>Cambio_3</b>	<b>n (%)</b> 20 (11,5)	<b>n (%)</b> 3 (3,2)	<b>0,035*</b>
<b>Tipo de cambio_3</b>	<b>n (%)</b> 1 (0,6) Dosis/semanal 19 (10,9)	<b>n (%)</b> 0 3 (3,2)	0,063

\* Chi-cuadrado: cambio\_1, tipo de cambio\_1, cambio\_2, cambio\_3, tipo de cambio\_3; Test Fisher: tipo de cambio\_2.

\* p≤0,05.

En la tabla 26 se comparan las dosis medias semanales de inicio con respecto a las dosis medias semanales tras los cambios de tratamiento por tipo de AEE. El 67,2% (n=117) de los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  vs el 33,7% (n=32) con epoetina  $\beta$  requirieron una disminución de la dosis de AEE/semanal ( $p<0,001$ ) tras el primer cambio de dosis. Los pacientes que recibieron epoetina  $\beta$  requirieron incrementos significativos de dosis de AEE/semanal tras el segundo y tercer cambio de tratamiento ( $p=0,006$  y  $p<0,001$ , respectivamente).

A los dos años de seguimiento, el 30,8% de los pacientes que iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y el 7,5% de los que lo hicieron con epoetina  $\beta$  mantenían la terapia con AEE ( $p=0,036$ ).

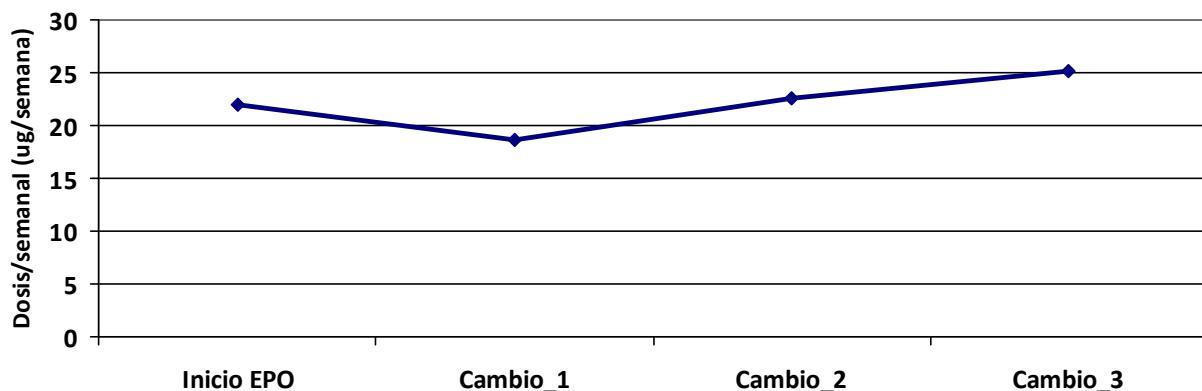
<b>Tabla 26. Tratamiento con AEE (III): Dosis medias semanales durante el periodo de seguimiento.</b>						
N=269						
	Darbepoetina $\alpha$ n=174 (64,7%)			Epoetina $\beta$ n=95 (35,3%)		
	Tiempo entre cambios (meses) <sup>a</sup>	Dosis media semanal ( $\mu\text{g/semana}$ )	p*	Tiempo entre cambios (meses) <sup>a</sup>	Dosis media semanal (UI/semana)	p*
<b>Inicio EPO</b>	media±DE	media±DE		media±DE	media±DE	
<b>Cambio_1</b>	-	21,9 ±17,1	-	-	6.998,9 ±4.635,3	<0,001*
<b>Cambio_2</b>	7,3 ±7,0	18,7±11,6	0,329	6,9 ± 7,7	6.570,4 ±5.399	<0,001*
<b>Cambio_3</b>	15,6±9,5	22,6±19,7	0,113	13,8±8,2	8.769,4 ±7.222,9	<0,001*
	15,5±7,9	25,1±21,5	0,765	17,0±11,0	16.000,0 ± 10.583,0	<0,001*

\*Test de Wilcoxon.

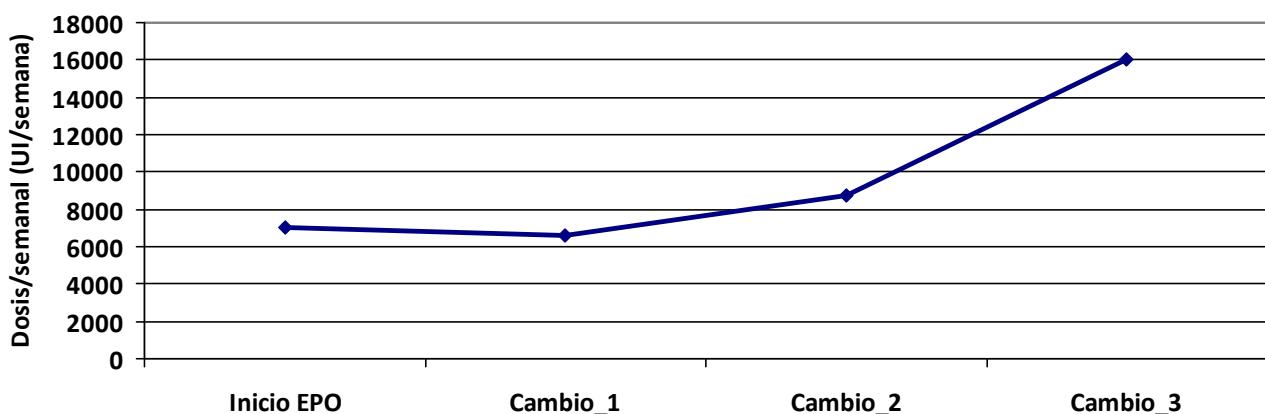
<sup>a</sup> Tiempo de cambio: Diferencia entre la fecha de inicio del tratamiento con un AEE y la fecha de cambio de terapia (frecuencia de administración o dosis), expresada en meses.

\*  $p \leq 0,05$ .

La evolución de las dosis semanales de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu\text{g/semana}$ ) y epoetina  $\beta$  (UI/semana) durante el periodo de seguimiento (cambio\_1, cambio\_2 y cambio\_3) se refleja en las figuras 3 (Fig.3) y 4 (Fig.4), respectivamente.



**Fig. 3. Evolución de las dosis medias semanales de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu\text{g/semana}$ ) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio\_1, cambio\_2 y cambio\_3).**



**Fig.4. Evolución de las dosis medias semanales de epoetina  $\beta$  (UI/semana) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio\_1, cambio\_2 y cambio\_3).**

### 3.2. Indicación del tratamiento con AEE.

En este apartado se describen los datos analíticos basales referentes a la anemia según el grado de ERC, sexo y presencia de DM (Tabla 27) y según el tipo de AEE administrado (Tabla 28). También se describe el manejo terapéutico inicial de la anemia asociada a ERC.

El 75,8% (n=204) de los pacientes que iniciaron tratamiento con EPO tenían niveles medios basales de Hb<11,0 g/dL y el 40,8% (n=110) Hb<10,0 g/dL. El 24,2% (n=65) de los pacientes que iniciaron terapia con niveles de Hb>11g/dL, presentaban una Hb media basal de  $11,6 \pm 0,54$  g/dL. No existen diferencias significativas en el valor de Hb basal en función del estadio de la ERC, sexo o presencia de DM. Tampoco existieron diferencias en el porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento con AEE con valores de Hb>10,0 g/dL y >11,0 g/dL en función de presentar o no DM. En comparación con los pacientes no diabéticos, el 77,6% de los diabéticos iniciaron EPO con valores basales de Hb<11,0 g/dL ( $p=0,659$ ) y el 44,9% con Hb<10,0 g/dL ( $p=0,295$ ).

El valor medio de ferritina basal fue de  $213,8 \pm 196,3$  ng/mL, y la media del ISAT de  $21,6 \pm 13,5\%$ , sin existir diferencias significativas en función del estadio de la enfermedad, sexo o presencia de DM. Al inicio del tratamiento con EPO, el 65,7% de los pacientes (n=177) presentaban ferropenia (ferritina<100 ng/mL y/o de ISAT<20%).

En cuanto a los tratamientos prescritos para la anemia, el 48% (n=129) de los pacientes del estudio estaba recibiendo suplementos de hierro (39,4% por vía oral y 8,6% por vía intravenosa), un 6,3% (n=17) ácido fólico y un 6,3% (n=17) vitamina B<sub>12</sub>. De los pacientes con ferropenia, el 37,5% (n=66) tomaba suplementos con hierro. En función del nivel de Hb, el 55,0% y 48,6% de los pacientes con niveles menores de 10,0 g/dL y 11,0 g/dL respectivamente, recibían AEE y ferroterapia. No existen diferencias significativas entre los pacientes que toman suplementos de hierro y los que no en cuanto a los niveles medios basales de ferritina (p=0,092) y transferrina (p=0,875).

Tabla 27. Datos analíticos basales referentes a la anemia según estadios de ERC, sexo y presencia de DM.								
N=269	Hb (g/dL)		Ferritina (ng/mL)		Transferrina (mg/dL)		ISAT (%)	
	media±DE	p	media±DE	p	media±DE	p	media±DE	p*
<b>Grado ERC</b>								
3a	9,9±1,2		458,9±429,7		222,6±54,3		13,2±9,2	
3b	10,1±1,3	0,397	283,4±210,6	0,211	214,9±46,1	0,792	19,0±9,6	0,327
4	10,0±1,2		186,8±167,5		208,1±60,6		22,8±14,8	
5	10,5±1,2		178,5±132,3		211,4±47,0		20,1±13,1	
<b>Sexo</b>								
Varón	10,3±1,1	0,096	219,9±186,1	0,404	210,6±54,3	0,558	20,8±11,5	0,873
Mujer	9,9±1,2		192,9±182,6		210,9±56,2		22,6±15,7	
<b>DM</b>								
Sí	10,1±1,1	0,381	225,5±208,5	0,549	217,3±46,5	0,247	21,2±15,5	0,156
No	10,2±1,2		193,3±161,2		205,5±60,7		21,9±11,5	

Tabla 28. Datos analíticos basales referentes a la anemia según tipo de AEE.			
N=269			
	Darbepoetina α (n=174)	Epoetina β (n=95)	p*
<b>Hemograma</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	
Hb (g/dL)	10,2 ±1,2	10,1±1,5	0,102
Hematocrito (%)	31,0±3,6	30,9±4,0	0,260
VMC (fL)	93,8±5,6	90,7±5,5	0,086
HCM (pg)	30,8±1,9	29,7±2,3	0,082
CHCM (g/dL)	32,8±0,8	32,1±2,3	0,539
Fe (μg/dL)	63,3±31,6	54,8±37,2	0,817
Ferritina (ng/mL)	187,6±155,5	193,7±106,7	0,926
Transferrina (mg/dL)	225,2±52,1	204,1±70,1	0,492
ISAT (%)	20,8±13,0	19,6±11,1	0,986

\* Prueba U de Mann-Whitney.

• p≤0,05.

### 3.3. Estudio de efectividad.

#### 3.3.1. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio de efectividad. Comparativa por tipo de AEE.

En este apartado se describen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad y se analiza si existen diferencias significativas en función del tipo de AEE administrado, darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ , que puedan influir en los resultados de efectividad de los dos AEE (Tablas 29-32).

**Tabla 29. Características sociodemográficas basales de los pacientes del estudio de efectividad. Globales y por tipo de AEE.**

N=198

	Global (n=198)	Darbepoetina $\alpha$ (n=141)	Epoetina $\beta$ (n=57)	p *
<b>Sexo (varón/mujer) (%/%)</b>	59,1/40,9	61,7/38,3	52,6/47,4	0,310
<b>Edad al inicio del tratamiento (años)</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	0,691
	75,3 ± 12,4	75,3±13,2	75,3±10,1	
<b>Estadio ERC<sup>°</sup></b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
1	2 (1,1)	1 (0,8)	1 (2,0)	
2	2 (1,1)	2 (1,6)	0	
3a	4 (2,3)	0	4 (8,2)	
3b	33 (18,6)	17 (13,3)	16 (32,7)	
4	107 (60,5)	87 (68,0)	20 (40,8)	
5	29 (16,4)	21 (16,4)	8 (16,3)	
<b>Etiología</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Nefropatía diabética	35 (17,7)	28 (19,9)	7 (12,3)	
Nefroangioesclerosis	86 (43,4)	66 (46,8)	20 (35,1)	
Glomerulonefritis	10 (5,1)	6 (4,3)	4 (7,0)	0,097
Nefropatía intersticial	12 (6,1)	10 (7,1)	2 (3,5)	
Poliquistosis hepatorrenal	4 (2,0)	3 (2,1)	1 (1,8)	
No filiadas	29 (14,6)	16 (11,3)	13 (22,8)	
Otras	22 (11,1)	12 (8,5)	10 (17,5)	

<sup>°</sup> No se dispone del valor del FG basal en 21 pacientes (10,6%).

\* Prueba U de Mann-Whitney: edad al inicio del tratamiento; Chi-cuadrado: sexo, causa ERC, grado ERC.

• p≤0,05.

El 35,4% (n=70) de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad habían presentado eventos previos cardiovasculares al inicio del tratamiento con EPO: 1 evento (n=61; 30,8%), 2 eventos (n=7; 3,5%) y 3 eventos (n=2; 1,0%).

Se disponía del valor de IMC en 29 de los 198 pacientes incluidos en el estudio de efectividad (14,6%). El 34,5% (n=10) presentaba IMC>30 kg/m<sup>2</sup>, siendo la media de 27,6±5,6 kg/m<sup>2</sup> y la mediana de 26,9 (20,0-40,0) kg/m<sup>2</sup>.

Características basales de los pacientes del estudio de efectividad por tipo de AEE.

Los dos grupos de tratamiento no son homogéneos ya que existen diferencias en algunas de las variables analizadas. Los pacientes que recibieron darbepoetina  $\alpha$  presentaban estadios de ERC más avanzados, estando el 84,4% en estadios 4-5 no-D frente al 57,1% de los que iniciaron tratamiento con epoetina  $\beta$  ( $p<0,001$ ); y valores medios de Crp superiores ( $p=0,017$ ).

El grupo de pacientes que inició tratamiento con epoetina  $\beta$  tenía más comorbilidad concomitante, más IC ( $p=0,010$ ) y cardiopatía isquémica (0,049) (Tabla 30).

No existen diferencias significativas en los tratamientos concomitantes de los pacientes del estudio de efectividad por tipo de AEE (Tabla 31).

<b>Tabla 30. Comorbilidades concomitantes basales de los pacientes del estudio de efectividad. Globales y por tipo de AEE.</b>				
<b>N=198</b>	<b>Global (n=198)</b>	<b>Darbepoetina <math>\alpha</math> (n=141)</b>	<b>Epoetina <math>\beta</math> (n=57)</b>	<b>p *</b>
<b>Índice de Charlson<sup>*</sup> (n=136/198)</b>	<b>media<math>\pm</math>DE</b>  7,2 $\pm$ 2,8	<b>media<math>\pm</math>DE</b>  7,2 $\pm$ 2,7	<b>media<math>\pm</math>DE</b>  6,9 $\pm$ 2,8	0,851
<b>Comorbilidades</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
DM	96 (48,5)	69 (48,9)	27 (47,4)	0,966
IC	50 (25,3)	28 (19,9)	22 (38,6)	<b>0,010*</b>
HTA	170 (85,9)	150 (86,2)	81 (85,3)	0,801
Dislipemia	99 (50,0)	86 (49,4)	38 (40,0)	0,530
EPOC	31 (15,7)	29 (16,7)	12 (12,6)	0,538
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
No	143 (72,2)	119 (68,4)	73 (76,8)	
Fumador	14 (7,1)	15 (8,6)	6 (6,3)	
Ex- Fumador	41 (20,7)	40 (23,0)	16 (16,8)	0,597
<b>Eventos previos cardiovasculares</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Cardiopatía isquémica	52 (26,3)	31 (22,0)	21 (36,8)	<b>0,049*</b>
Isquemia cerebral	20 (10,1)	14 (9,9)	6 (10,5)	1,000
Isquemia extremidades	9 (4,5)	5 (3,5)	4 (7,0)	0,283

\* Prueba U de Mann-Whitney: índice de Charlson; Chi-cuadrado: DM, ICC, HTA, dislipemia, EPOC, hábito tabáquico; cardiopatía isquémica; Estadístico exacto de Fisher: isquemia cerebral, isquemia extremidades.

\*  $p\leq 0,05$ .

**Tabla 31. Tratamientos concomitantes basales de los pacientes del estudio de efectividad. Globales y por tipo de AEE.**

<b>N=198</b>				
	<b>Global (n=198)</b>	<b>Darbepoetina <math>\alpha</math> (n=141)</b>	<b>Epoetina <math>\beta</math> (n=57)</b>	<b>p *</b>
<b>Tratamientos</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
IECA/ARA II	113 (57,1)	84 (59,5)	29 (50,9)	0,450
Antidiabéticos orales	44 (22,2)	33 (23,4)	11 (19,3)	0,660
Insulina	36 (18,2)	27 (19,1)	9 (15,8)	0,725
Diurético	151 (76,3)	106 (75,2)	45 (78,9)	0,704
Benzodiazepinas	50 (25,3)	33 (23,4)	17 (29,8)	0,447
Antidepresivos	39 (19,7)	27 (19,1)	12 (21,1)	0,914
Estatinas	101 (51,0)	73 (51,8)	28 (49,1)	0,857
Antiagregantes	67 (33,8)	48 (34,0)	19 (33,3)	1,000
AINEs	5 (2,5)	4 (2,8)	1 (1,8)	1,000
<b>Ferroterapia</b>				
Oral	94 (47,5)	52 (36,9)	31 (54,4)	
Intravenoso	83 (41,9)	19 (13,5)	2 (3,5)	<b>0,027*</b>

\* Chi cuadrado: IECA, ARA II, antidiabéticos orales, insulina, diuréticos, benzodiazepinas, antidepresivos, hierro, estatinas, antiagregantes; Estadístico exacto de Fisher: AINEs.

• $p\geq 0,05$ .

En cuanto a las variables analíticas, los niveles medios de Hb, Hto y transferrina fueron superiores en los pacientes en tratamiento con epoetina  $\beta$  ( $p=0,028$ ,  $p=0,009$  y  $p=0,020$ , respectivamente) que requirieron más suplementos orales de hierro que los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  ( $p=0,027$ ) (Tabla 32).

### **3.3.2. Descripción de la terapia de estudio.**

De los 198 pacientes que se incluyeron para el estudio de efectividad, 141 (71,2%) iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis mediana inicial: 18,7 (4,7-100,0)  $\mu$ g/semanal); y 57 pacientes (28,8%) con epoetina  $\beta$  (dosis mediana inicial: 6000,0 (466,7-20.000,0) UI/semanal).

En cuanto a la frecuencia de administración inicial de los AEE, la administración quincenal fue la más frecuente para los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  (66,7%) y la semanal para los que recibieron epoetina  $\beta$  (61,4%) (Tabla 33).

Entendiendo por cambio de tratamiento el que se produce en las dosis semanales de AEE, en la tabla 34 se comparan, por tipo de AEE, las dosis medias semanales después de cada cambio de tratamiento con respecto a las dosis medias semanales al inicio del tratamiento con AEE. Las dosis medias semanales de mantenimiento para los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  fue de  $20,6\pm14,7$   $\mu$ g y de  $5.251,8\pm3.511,9$  UI/semanal para los que recibieron epoetina  $\beta$ .

**Tabla 32. Variables analíticas basales de los pacientes del estudio de efectividad. Globales y por tipo de AEE.**

N=198	Global (n=198)	Darbepoetina α (n=141)	Epoetina β (n=57)	p *
<b>Bioquímica general</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	
Urea (mg/dL) (n=163/198)	120,5 ± 54,1	125,9±54,8 (n=116/141)	107,3±50,6 (n=47/57)	<b>0,025*</b>
Crp (mg/dL) (n=176/198)	2,9 ± 1,2	3,0±1,2 (n=127/141)	2,6±1,3 (n=49/57)	<b>0,017*</b>
MDRD-4 (mL/min*1,73 m <sup>2</sup> ) (n=176/198)	23,9±13,1	22,5±9,9 (n=127/141)	28,6±19,1 (n=49/57)	<b>0,049*</b>
<b>Metabolismo óseo</b>				
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL) (n=176/198)	9,1±0,7	9,1±0,7 (n=89/141)	9,1±0,5 (n=24/57)	0,733
P (mg/dL) (n=176/198)	4,0±0,8	4,1±0,9 (n=87/141)	3,7±0,6 (n=22/57)	<b>0,038*</b>
PTH (pg/mL) (n=176/198)	154,0±94,6	149,6±95,6 (n=69/141)	171,8±90,9 (n=17/57)	<b>0,032*</b>
<b>Hemograma</b>				
Hb (g/dL) (n=179/198)	10,2 ± 1,2	10,0 ±1,1 (n=130/141)	10,4±1,2 (n=49/57)	<b>0,028*</b>
Hematocrito (%) (n=174/198)	30,6±1,2	30,2±3,6 (n=125/141)	31,8±3,9 (n=49/57)	<b>0,009*</b>
VMC (fL) (n=151/198)	92,6±3,8	92,9±5,9 (n=106/141)	91,9±5,7 (n=45/57)	0,574
HCM (pg) (n=145/198)	32,6±22,4	33,5±26,8 (n=101/141)	30,5±2,1 (n=44/57)	0,475
CHCM (g/dL) (n=62/198)	32,6±1,4	32,8±0,9 (n=46/141)	32,2±2,2 (n=16/57)	0,601
<b>Patrón férreo</b>				
Fe (μg/dL) (n=117/198)	60,9±36,1	60,7±34,8 (n=91/141)	61,7±32,3 (n=26/57)	0,793
Ferritina (ng/mL) (n=121/198)	214,6±197,8	224,0±207,7 (n=94/141)	181,8±157,7 (n=27/57)	0,625
Transferrina (mg/dL) (n=114/198)	214,7±58,5	209,9±60,4 (n=88/141)	231,2±49,0 (n=26/57)	<b>0,020*</b>
ISAT (%) (n=117/198)	21,6±14,2	22,3±15,2 (n=91/141)	19,4±9,7 (n=26/57)	0,723
<b>Vitaminas</b>				
Ácido fólico (ng/mL) (n=59/198)	8,9±5,6	9,6±15,2 (n=42/141)	7,4±3,3 (n=17/57)	0,336
Vitamina B12 (pg/mL) (n=63/198)	427,1±287,4	476,2±317,6 (n=45/141)	313,3±142,3 (n=18/57)	<b>0,008*</b>

\* Prueba U de Mann-Whitney.

• p≤0,05.

**Tabla 33. Tratamiento con AEE (I): Frecuencia de administración.**

N=198	Darbepoetina α n=141 (71,2%)	Epoetina β n=57 (28,8%)	p *
<b>Frecuencia de AEE</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Semanal	2 (1,4)	35 (61,4)	
2 veces/semana	-	10 (17,5)	
3 veces/semana	1 (0,7)	6 (10,5)	
4 veces/semana	-	-	
Cada 10 días	2 (1,4)	1 (1,8)	
Cada 15 días	94 (66,7)	3 (5,3)	
Cada 21 días	19 (13,5)	-	
Mensual	7 (5,0)	2 (3,5)	

\* Chi-cuadrado.

• p≤0,05.

**Tabla 34. Tratamiento con AEE (II): Dosis medias semanales durante el periodo de seguimiento.**

N=198

	Darbepoetina $\alpha$ n=141 (71,2%)				Epoetina $\beta$ n=57 (28,8%)			
	n (%)	Tiempo entre cambios (meses) <sup>■</sup>	Dosis media/semanal ( $\mu\text{g/semana}$ )	p*	n (%)	Tiempo entre cambios (meses) <sup>■</sup>	Dosis media/semanal (UI/semana)	p*
<b>Inicio EPO</b>	-	media±DS	media±DS		-	media±DS	media±DS	
<b>Cambio_1</b>	101(71,6)	-	20,9±13,7	-	28 (49,1)	-	6.442,1±4.117,0	0,549
<b>Cambio_2</b>	58(41,1)	8,2 ±7,7	18,7±11,8	0,686	15(26,3)	72 ± 6,8	5.019,0±3.048,8	0,559
<b>Cambio_3</b>	16 (11,3)	15,4±9,2	23,6±20,6	0,937	2 (3,5)	15,3±7,1	5.320,0±3.975,6	0,051
		16,8±8,4	19,3±9,8	0,212		10,8±2,6	8.000,0±2.828,4	

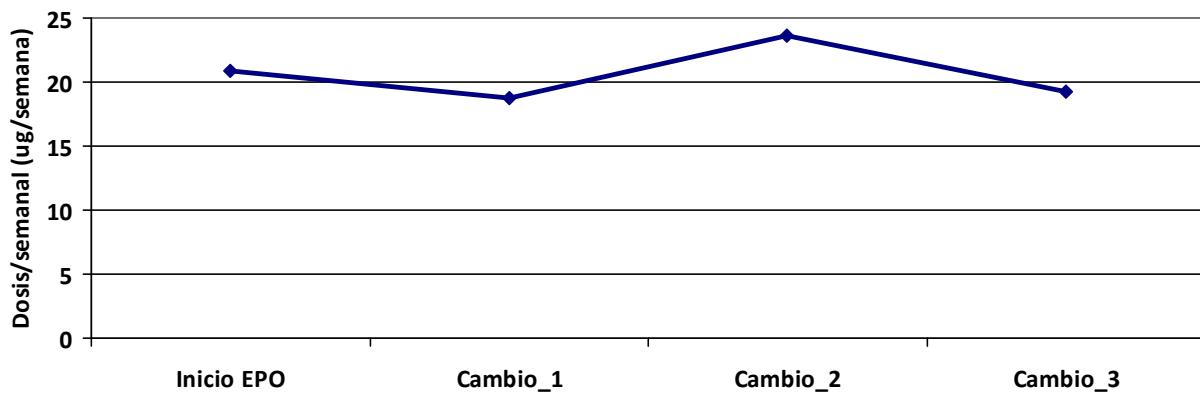
\* U de Mann-Whitney.

■ Tiempo de cambio: Diferencia entre la fecha de inicio del tratamiento con un AEE y la fecha de cambio de terapia (frecuencia de administración o dosis), expresada en meses.

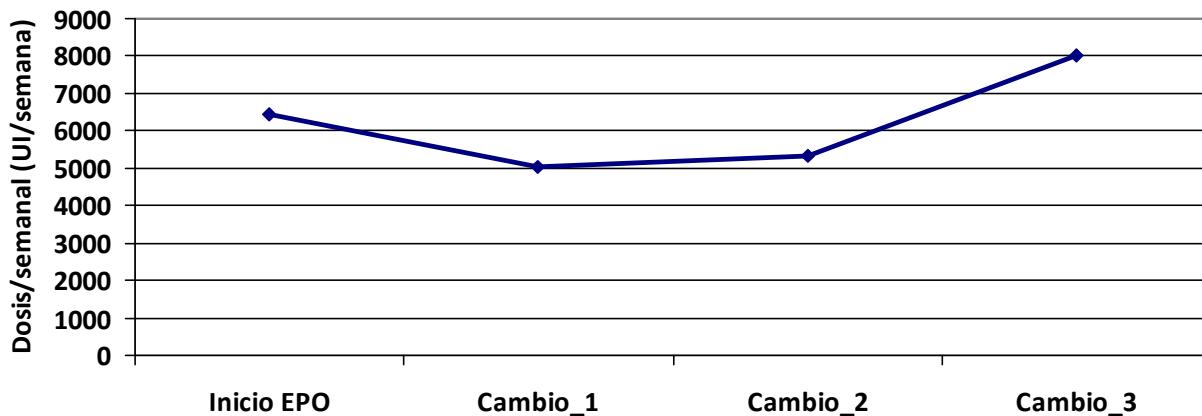
\*p≤0,05.

Durante el periodo de seguimiento, el 65,2% (n=129), 36,9% (n=73) y 9,1% (n=18) de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad necesitaron un cambio (cambio\_1), dos cambios (cambio\_2) y tres cambios (cambio\_3) de dosis de AEE/semanal, respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las características sociodemográficas, variables analíticas, comorbilidades y tratamientos concomitantes entre los pacientes que cambiaron de dosis/semanal de AEE durante el seguimiento y los que no lo hicieron.



**Fig.5. Evolución de las dosis medias semanales de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu\text{g/semana}$ ) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio\_1, cambio\_2 y cambio\_3).**



**Fig. 6. Evolución de las dosis medias semanales de epoetina  $\beta$  (UI/semana) tras los cambios de tratamiento (inicio EPO, cambio\_1, cambio\_2 y cambio\_3).**

### 3.3.3. Evolución de las variables analíticas durante el período de seguimiento.

En este apartado se estudió la evolución de los parámetros hematológicos, de la función renal y del patrón férrico de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad ( $n=198$ ) durante el seguimiento: a los  $2,8 \pm 0,8$  meses;  $6,1 \pm 1,1$  meses;  $12,3 \pm 2,0$  meses y  $24,5 \pm 2,7$  meses. A continuación, los periodos de seguimiento se denominan 3, 6, 12 y 24 meses, respectivamente.

En este apartado se presenta el análisis comparativo de dichas variables analíticas en los distintos períodos de seguimiento con relación a la situación basal.

Las diferencias de medias de Hb (g/dL) y hematocrito (%) a los 3, 6, 12 y 24 meses con respecto al valor basal fueron estadísticamente significativas (Tablas 35-36).

**Tabla 35. Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con AEE a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media $\pm$ DS	n	media $\pm$ DS	n	p *	media $\pm$ DS	n	p *
Hb (g/dL)	$10,2 \pm 1,2$	179	$11,2 \pm 1,5$	123	<0,001*	$11,6 \pm 1,6$	119	<0,001*
Hematocrito (%)	$30,6 \pm 3,8$	174	$34,2 \pm 4,6$	120	<0,001*	$35,3 \pm 5,2$	116	<0,001*
VCM (fL)	$92,6 \pm 5,8$	151	$92,7 \pm 6,0$	104	0,867	$93,2 \pm 6,1$	102	0,660
HCM (pg)	$32,6 \pm 22,4$	145	$30,4 \pm 2,3$	100	0,262	$30,6 \pm 2,3$	102	0,281
CHCM (g/dL)	$32,6 \pm 1,4$	62	$32,4 \pm 0,7$	43	0,006*	$32,6 \pm 0,9$	41	0,272

\*T-Student.

\*  $p \leq 0,05$ .

**Tabla 36. Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con AEE a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Hb (g/dL)	10,2 ±1,2	179	11,5 ±1,6	93	<0,001*	11,2 ±1,2	67	<0,001*
Hematocrito (%)	30,6 ± 3,8	174	35,2 ± 5,0	99	<0,001*	34,7 ±4,1	67	<0,001*
VCM (fL)	92,6 ± 5,8	151	94,1 ± 5,9	96	0,046*	93,2 ±6,8	64	0,241
HCM (pg)	32,6±22,4	145	30,8 ±2,3	93	0,270	30,7 ±2,8	65	0,405
CHCM (g/dL)	32,6 ±1,4	62	32,8 ±0,6	36	0,629	32,5 ±1,0	24	0,170

\* T-Student.

• p≤0,05.

Los niveles de Crp (mg/dL) aumentaron de forma significativa a los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento con AEE, al igual que los valores de PTH a los 12 y 24 meses (tablas 37-38).

**Tabla 37. Evolución de la función renal durante el tratamiento con AEE a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Urea (mg/dL)	120,5±54,1	163	118,5± 48,5	120	0,544	116,2± 46,7	109	0,579
Crp (mg/dL)	2,9±1,2	176	3,1± 1,6	124	0,063	3,0± 1,5	118	0,015*
MDRD(mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	23,9± 13,1	176	21,2± 9,2	112	0,737	21,9± 9,2	96	0,298
PTH(pg/mL)	154±94,6	86	160,2±121,0	59	0,232	154,3±107,2	52	0,393
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9,1±0,7	113	9,1±0,7	97	0,188	9,3±0,7	89	0,223
P <sup>-</sup> (mg/dL)	4,0± 0,8	109	4,1± 1,0	91	0,661	4,0± 1,1	87	0,425
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,8± 0,6	156	4,8± 0,6	112	0,996	4,9±0,5	99	0,423

\* T-Student: Urea, Crp, PTH, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup> a los 6 meses; T-Wilcoxon: creatinina\_6 meses, MDRD, P, K a los 3 meses.

• p≤0,05.

**Tabla 38. Evolución de la función renal durante el tratamiento con AEE a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Urea (mg/dL)	120,5±54,1	163	114,0± 47,2	99	0,790	108,3± 42,0	65	0,689
Crp (mg/dL)	2,9±1,2	176	3,0± 1,7	101	0,027*	2,9 ± 1,4	68	0,113
MDRD(mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	23,9±13,1	176	21,3± 10,2	82	0,044*	22,0 ± 9,9	59	0,202
PTH (pg/mL)	154±94,6	86	186,1±115,7	57	0,004*	217,1±126,5	34	0,001*
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9,1±0,7	113	9,3±0,6	86	0,396	9,3± 0,6	57	0,880
P <sup>-</sup> (mg/dL)	4,0 ±0,8	109	3,9± 0,9	83	0,364	3,8 ±0,7	59	0,753
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,8± 0,6	156	4,8±0,5	91	0,455	4,8±0,5	61	0,658

\* T-Student: Urea, Crp\_12 meses, PTH, Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>; T-Wilcoxon: Crp\_24 meses, MDRD, P\_24 meses.

• p≤0,05.

En cuanto a la evolución del patrón férrico (Tablas 39-40), la reducción de transferrina también alcanzó valores significativos a los 12 y 24 meses.

**Tabla 39. Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con AEE a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Fe ( $\mu\text{g/dL}$ )	60,9 ±34,1	117	52,8± 25,2	93	0,238	62,3±26,9	85	0,713
Ferritina (ng/mL)	214,6 ±197,8	121	195,4 ±199,8	93	0,057	194,0±209	88	0,575
Transferrina(mg/dL)	214,8± 58,5	114	215,5± 63,4	91	0,646	220,3±48,5	84	0,296
ISAT (%)	21,6 ±14,2	117	18,4 ±10,9	91	0,083	19,9± 7,8	85	0,472

\* T-Student: Transferrina; T-Wilcoxon: Fe, Ferritina, ISAT.

•  $p \leq 0,05$ .

**Tabla 40. Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con AEE a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Fe ( $\mu\text{g/dL}$ )	60,9±34,1	117	66,2 ±27,5	81	0,469	60,1 ± 23,0	57	0,079
Ferritina (ng/mL)	214,6±197,8	121	232,7±182,0	80	0,353	268,1±191,6	59	0,253
Transferrina(mg/dL)	214,8±58,5	114	205,4±47,5	74	<b>0,027*</b>	194,6 ±57,8	41	<b>0,024*</b>
ISAT (%)	21,6 ±14,2	117	23,5 ±10,6	76	0,441	20,5 ±7,0	41	0,544

\* T-Student: Transferrina; T-Wilcoxon: Fe, Ferritina, ISAT.

•  $p \leq 0,05$ .

### 3.3.3.1. Evolución de las variables analíticas por tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.

#### 3.3.3.1.1. Evolución de las variables analíticas en los pacientes en tratamiento con darbepoetina $\alpha$ .

A continuación se estudió la evolución de los parámetros hematológicos, de la función renal y del patrón férrico de los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  ( $n=141$ ) con respecto a la situación basal durante el periodo de seguimiento. La evolución se estudió a los  $2,8 \pm 0,8$  meses;  $6,0 \pm 1,0$  meses;  $12,3 \pm 2,1$  meses y  $24,5 \pm 2,7$  meses, respectivamente.

El aumento del valor de Hb (g/dL) y de hematocrito (%) fue estadísticamente significativo en todos los puntos de corte (Tablas 41-42).

**Tabla 41. Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Hb (g/dL)	10,0±1,1	130	11,1±1,4	91	<0,001*	11,3 ±1,6	90	<0,001*
Hematocrito (%)	30,2 ±3,6	125	33,6± 4,4	88	<0,001*	34,6 ±5,2	88	<0,001*
VCM (fL)	92,9 ±5,9	106	92,6± 5,9	76	0,227	93,3 ±5,4	75	0,876
HCM (pg)	33,5± 26,8	101	30,3± 2,3	73	0,258	30,6 ±2,0	76	0,272
CHCM (g/dL)	32,8±0,9	46	32,4 ±0,7	32	0,010*	32,6 ±0,8	32	0,277

\* T-Student: Hb, Hto\_6 meses, VCM, HCM, CHCM; T-Wilcoxon: Hto\_3 meses.

• p≤0,05.

**Tabla 42. Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Hb (g/dL)	10,0 ±1,1	130	11,4 ±1,5	72	<0,001*	11,2±1,1	55	<0,001*
Hematocrito (%)	30,2±3,6	125	34,6±4,7	75	<0,001*	34,5 ±3,9	58	<0,001*
VCM (fL)	92,9 ±5,9	106	94,3 ± 5,7	73	0,159	93,2 ±7,2	55	0,305
HCM (pg)	33,5 ± 26,8	101	31,0 ±2,1	71	0,546	30,5 ±2,7	56	0,253
CHCM (g/dL)	32,8 ±0,9	46	32,9 ±0,6	29	0,976	32,5 ±1,0	21	0,048*

\* T-Student: Hb, Hto, VCM, HCM, CHCM.

• p≤0,05.

En cuanto a las variables que expresan la evolución de la función renal, el aumento de Crp (mg/dL) alcanzó valores significativos a los 6 y 12 meses del inicio del tratamiento con darbepoetina  $\alpha$ , al igual que el incremento de PTH (pg/mL) a los 12 y 24 meses (Tablas 43-44).

**Tabla 43. Evolución de la función renal durante el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Urea (mg/dL)	125,9±54,8	116	121,8±48,9	90	0,344	120,3±47,1	83	0,685
Crp (mg/dL)	3,0 ±1,2	127	3,2 ±1,6	93	0,636	3,1 ±1,5	91	0,047*
MDRD(mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	22,5 ± 9,9	127	21,6 ±9,3	91	0,766	22,5 ± 9,4	77	0,837
PTH (pg/mL)	149,6±95,6	69	150,9±120,2	47	0,336	145,8±99,5	45	0,622
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9,1 ±0,7	89	9,2±0,6	77	0,120	9,3 ± 0,7	72	0,436
P <sup>-</sup> (mg/dL)	4,1 ±0,9	87	4,1 ± 1,1	75	0,808	4,1 ±1,1	71	0,339
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,8 ±0,7	112	4,8 ±0,6	83	0,604	5,0 ±0,5	78	0,306

\* T-Student: Urea, Crp, MDRD, PTH, Ca<sup>2+</sup>, P<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>.

• p≤0,05.

**Tabla 44. Evolución de la función renal durante el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Urea (mg/dL)	125,9±54,8	116	116,7±46,8	76	0,970	113,5±42,0	55	0,748
Crp (mg/dL)	3,0 ±1,2	127	3,1±1,6	77	<b>0,027*</b>	2,9±1,3	58	0,062
MDRD(mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	22,5 ± 9,9	127	21,5 ±10,1	68	0,221	22,0 ±10,2	53	0,334
PTH (pg/mL)	149,6±95,6	69	179,5±108,1	48	<b>0,015*</b>	198,4±110,5	30	<b>0,002*</b>
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9,1 ±0,7	89	9,4 ±0,7	73	0,448	9,3 ±0,6	49	0,769
P <sup>-</sup> (mg/dL)	4,1 ±0,9	87	3,9 ±0,8	70	0,442	3,7 ±0,7	52	0,529
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,8 ±0,7	112	4,8±0,5	73	0,629	4,8 ±0,5	53	0,547

\* T-Student: Urea, Crp\_12, MDRD, PTH, Ca<sup>2+</sup>, P, K<sup>+</sup>; T-Wilcoxon: Crp\_24meses.

• p≤0,05.

En relación a la evolución del patrón férrico (Tablas 45-46), las diferencias de medias no resultaron significativas, excepto en el punto de corte de los 3 meses para la ferritina y a los 24 meses para la transferrina.

**Tabla 45. Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Fe ( $\mu$ g/dL)	60,7 ±34,8	91	54,4± 27,0	72	0,287	63,1±28,1	67	0,709
Ferritina (ng/mL)	224,0±207,7	94	203,2±210,7	72	<b>0,044*</b>	204,0±225,1	70	1,000
Transferrina (mg/dL)	210,0 ±60,4	88	217,3 ±67,0	71	0,670	219,1±51,4	66	0,781
ISAT (%)	22,2±15,2	91	18,9 ±11,7	71	0,099	20,1±8,0	68	0,553

\* T-Student: Fe, Transferrina; T-Wilcoxon: Ferritina, ISAT.

• p≤0,05.

**Tabla 46. Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Fe ( $\mu$ g/dL)	60,7±34,8	91	68,2 ±27,1	67	0,118	58,8 ±23,9	50	0,196
Ferritina (ng/mL)	224,0±207,7	94	222,1±182,3	66	0,531	277,7±197,2	52	0,194
Transferrina(mg/dL)	210,0 ±60,4	88	205,5 ±49,2	60	0,056	191,4± 59,4	36	<b>0,041*</b>
ISAT (%)	22,2 ±15,2	91	24,2 ±10,4	62	0,229	20,3 ±7,1	36	0,564

\* T-Student: Fe, Transferrina; T-Wilcoxon: Ferritina, ISAT.

• p≤0,05.

### 3.3.3.1.2. Evolución de las variables analíticas en los pacientes en tratamiento con epoetina $\beta$ .

En este apartado se refleja la evolución de las variables analíticas en los pacientes en tratamiento con epoetina  $\beta$  con respecto a la situación basal. Las analíticas se realizaron a los  $2,9 \pm 0,9$ ;  $6,1 \pm 1,2$ ;  $12,5 \pm 1,8$  y  $24,4 \pm 3,1$  meses. Para el análisis de la respuesta al tratamiento con AEE, se disponía de información (hemograma) de 32 pacientes a los 3 meses, de 29, 21 y 6 pacientes a los 6,12 y 24 meses, respectivamente.

Los valores de Hb (g/dL) y Hto (%) presentaron un aumento estadísticamente significativo a los 3, 6, 12 y 24 meses del inicio del tratamiento con epoetina  $\beta$  (Tablas 47-48).

**Tabla 47. Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con epoetina  $\beta$  a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Hb (g/dL)	$10,4 \pm 1,2$	49	$11,7 \pm 1,7$	32	<b>0,001*</b>	$12,3 \pm 1,5$	29	<b>&lt;0,001*</b>
Hematocrito (%)	$31,8 \pm 4,0$	49	$35,7 \pm 5,1$	32	<b>0,002*</b>	$37,5 \pm 4,7$	28	<b>&lt;0,001*</b>
VCM (fL)	$91,9 \pm 5,7$	45	$93,1 \pm 6,3$	28	0,291	$92,8 \pm 7,8$	27	0,316
HCM (pg)	$30,5 \pm 2,1$	44	$30,5 \pm 2,3$	27	0,787	$30,4 \pm 3,1$	26	0,597
CHCM (g/dL)	$32,2 \pm 2,2$	16	$32,3 \pm 0,7$	11	0,132	$32,9 \pm 1,0$	9	0,793

\* T-Student.

•  $p \leq 0,05$ .

**Tabla 48. Evolución de los parámetros hematológicos durante el tratamiento con epoetina  $\beta$  a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Hb (g/dL)	$10,4 (1,2)$	49	$11,8 (1,9)$	21	<b>0,018*</b>	$11,3 (1,3)$	12	<b>0,028*</b>
Hematocrito (%)	$31,8 (4,0)$	49	$37,0 (5,9)$	24	<b>0,004*</b>	$36,1 (4,8)$	9	<b>0,038*</b>
VCM (fL)	$91,9 (5,7)$	45	$93,7 (6,6)$	23	0,145	$93,3 (4,5)$	9	0,542
HCM (pg)	$30,5 (2,1)$	44	$30,1 (2,7)$	22	0,294	$31,4 (3,4)$	9	0,674
CHCM (g/dL)	$32,2 (2,2)$	16	$32,4 (0,7)$	7	0,281	$32,4 (1,0)$	3	0,112

\* T-Student.

•  $p \leq 0,05$ .

En cuanto a las variables que expresan la evolución de la función renal (Tablas 49-50), las diferencias de medias no resultaron significativas. En relación a la evolución del patrón férrico (Tablas 51-52), la diferencia de medias de transferrina (mg/dL)

presentó un descenso significativo a los 3 meses y de hierro un aumento significativo a los 12 meses.

**Tabla 49. Tratamiento con AEE (III): Dosis medias semanales durante el periodo de seguimiento.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Urea (mg/dL)	107,3±50,6	47	108,5 ± 46,8	30	0,649	103,1 ±43,7	26	0,529
Crp (mg/dL)	2,6 ±1,3	49	2,9 ±1,5	31	0,445	2,7 ±1,5	27	0,313
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	27,6 ± 18,7	49	19,4 ±9,1	21	0,822	19,1 ±7,8	19	0,669
PTH (pg/mL)	171,8 ±90,9	17	196,9±122,5	12	0,686	208,9± 145,2	7	0,068
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9,1 ±0,5	24	8,9 ± 0,7	20	0,538	9,4 ± 0,5	17	0,184
P <sup>-</sup> (mg/dL)	3,7 ±0,6	22	3,9 ±1,0	16	0,312	3,7 ± 0,8	16	0,694
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,7 ±0,6	44	4,6 ±0,6	29	0,864	4,8 ±0,6	21	0,938

\* T-Student: MDRD; T-Wilcoxon: Urea, Crp, PTH, Ca<sup>2+</sup>, P<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>.

• p≤0,05.

**Tabla 50. Evolución de la función renal durante el tratamiento con epoetina β a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Urea (mg/dL)	107,3±50,6	47	104,9±48,7	23	0,375	79,3±29,6	10	0,813
Creatinina (mg/dL)	2,6 ± 1,3	49	2,7 ±1,8	24	0,951	2,4±1,2	10	0,575
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	27,6 ±18,7	49	20,1 ±10,8	14	0,913	22,5 ±8,5	6	0,720
PTH (pg/mL)	171,8 ±90,9	17	221,3 ±152,8	9	0,285	357,4 ±168,2	4	0,068
Ca <sup>2+</sup> (mg/dL)	9,1 ±0,5	24	9,2 ±0,5	13	0,893	9,4 ± 0,6	8	0,891
P <sup>-</sup> (mg/dL)	3,7 ± 0,6	22	4,0 ±1,5	13	0,357	4,0 ±0,6	7	0,173
K <sup>+</sup> (mEq/l)	4,7 ±0,6	44	4,8 ± 0,4	18	0,550	4,8 ±0,7	8	0,778

\* T-Student: MDRD; T-Wilcoxon: Urea, Crp, PTH, Ca<sup>2+</sup>, P<sup>-</sup>, K<sup>+</sup>.

• p≤0,05.

**Tabla 51. Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con epoetina β a los 3 y 6 meses.**

	Basal		3 meses			6 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p *	media±DS	n	p *
Fe (μg/dL)	31,7±32,3	26	47,1±16,5	21	0,480	59,1 ±22,3	18	0,249
Ferritina (ng/mL)	181,8 ±157,7	27	168,5±157,8	21	0,701	155,2±127,8	18	0,196
Transferrina (mg/dL)	231,2 ±49,0	26	208,9 ±49,2	20	<b>0,026*</b>	224,7 ±36,8	18	0,101
ISAT (%)	19,4 ±9,7	26	16,6 ±6,9	20	0,530	18,9 ±7,1	17	0,695

\* T-Wilcoxon: Fe, Ferritina, Transferrina, ISAT.

• p≤0,05.

**Tabla 52. Evolución del patrón férrico durante el tratamiento con epoetina  $\beta$  a los 12 y 24 meses.**

	Basal		12 meses			24 meses		
	media±DS	n	media±DS	n	p*	media±DS	n	p*
Fe ( $\mu\text{g/dL}$ )	31,7 ±32,3	26	56,5 ±28,0	14	<b>0,043*</b>	69,3 ± 11,7	7	0,279
Ferritina ( $\text{ng/mL}$ )	181,8±157,7	27	282,5±178,8	14	0,575	197,0±133,3	7	0,686
Transferrina ( $\text{mg/dL}$ )	231,2 ±49,0	26	205,0±40,8	14	0,310	217,2±42,4	5	0,273
ISAT (%)	19,4 ±9,7	26	20,4 ±11,1	14	0,237	22,4 ±6,6	5	0,715

\* T-Wilcoxon: Fe, Ferritina, Transferrina, ISAT.

•  $p \leq 0,05$ .

### 3.3.3.2. Comparación de la evolución de las variables analíticas por tipo de AEE en los distintos períodos de seguimiento.

En este apartado se comparó la evolución de los parámetros hematológicos, función renal y patrón férrico por tipo de AEE y periodo de seguimiento.

El análisis comparativo de la evolución de los parámetros hematológicos por tipo de AEE y periodo de seguimiento se expresa en la tabla 53.

En función del tipo de AEE administrado, se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses de seguimiento en el valor medio de Hb ( $\text{g/dL}$ ) ( $p=0,007$ ) (Fig.7); y a los 3 y 6 meses en el valor medio de Hto (%) ( $p=0,025$  y  $p=0,009$ , respectivamente) (Fig. 8).

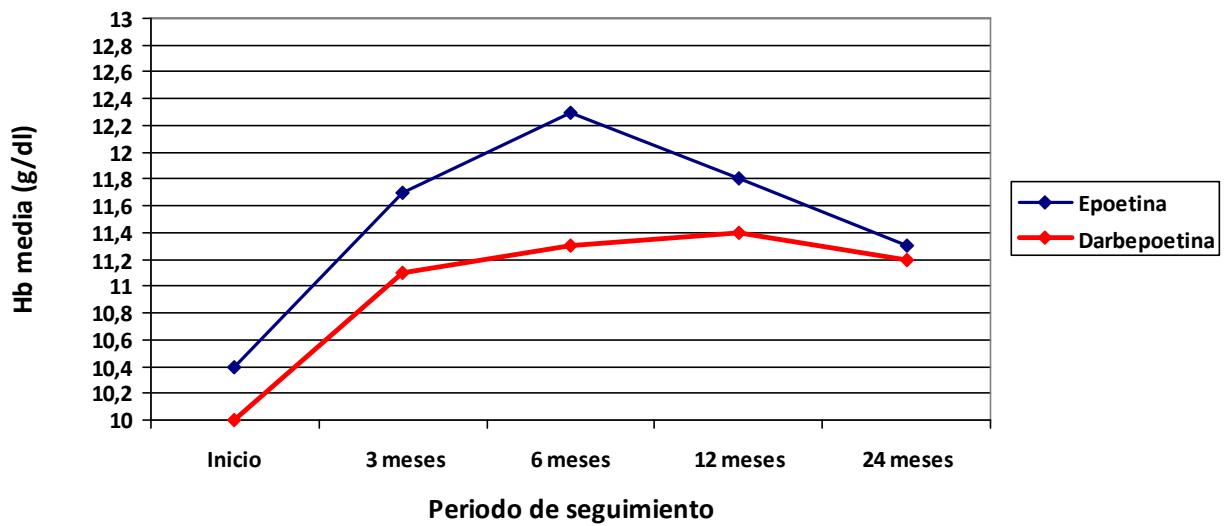
En función del tipo de AEE administrado, no existen diferencias estadísticamente significativas ni en la evolución de la función renal y ni del patrón férrico.

**Tabla 53. Análisis comparativo de los parámetros hematológicos por tipo de AEE y periodo de seguimiento.**

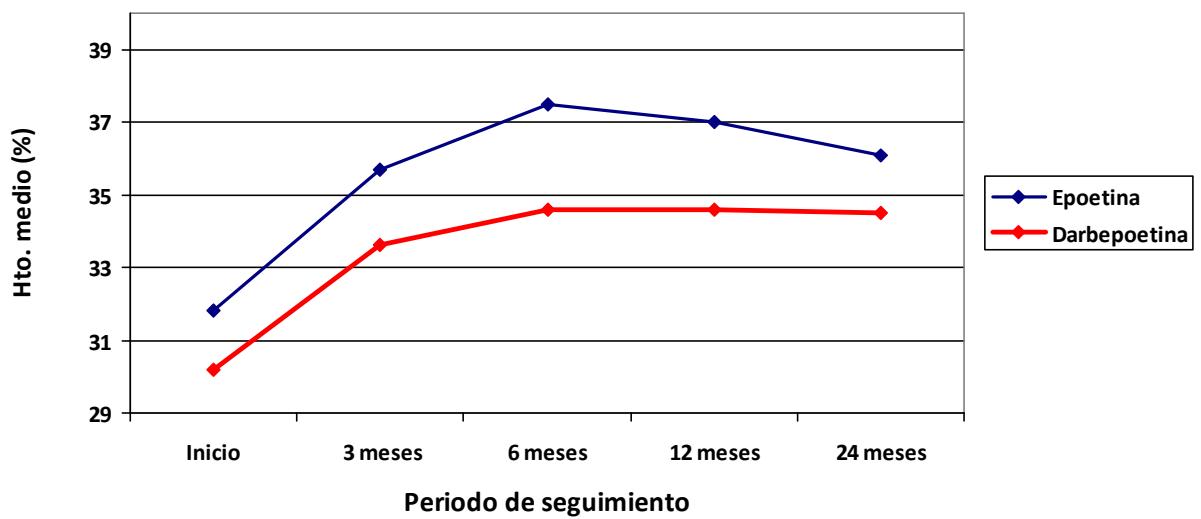
N=198	Darbepoetina α		Epoetina β		p valor *
Periodo	n	media±DS	n	media±DS	
<b>Hb (g/dL)</b>					
3 meses	91	11,1±1,4	32	11,7±1,7	0,072
6 meses	90	11,3 ± 1,6	29	12,3 ± 1,5	<b>0,007*</b>
12 meses	72	11,4 ±1,5	21	11,8±1,9	0,388
24 meses	55	11,2 ±1,1	12	11,3±1,3	0,974
<b>Hto (%)</b>					
3 meses	88	33,6±4,4	32	35,7 ± 5,1	<b>0,025*</b>
6 meses	88	34,6 ±5,2	28	37,5 ± 4,7	<b>0,009*</b>
12 meses	75	34,6 ± 4,7	24	37,0 ±5,9	0,084
24 meses	58	34,5 ±4,0	9	36,1 ± 4,8	0,398
<b>VCM (fL)</b>					
3 meses	76	92,6 ±5,9	28	93,1±6,3	0,758
6 meses	75	93,3 ±5,4	27	92,8 ±7,8	0,823
12 meses	73	94,3 ±5,7	33	93,7 ± 6,6	0,813
24 meses	55	93,2 ±7,2	9	93,3 ± 4,5	0,750
<b>HCM (pg)</b>					
3 meses	73	30,3± 2,3	27	30,5± 2,3	0,730
6 meses	76	30,6 ±2,0	26	30,4 ±3,1	0,954
12 meses	71	31,0± 2,1	22	30,1± 2,7	0,116
24 meses	56	30,5 ±2,7	9	31,4±3,4	0,494
<b>CHCM (g/dL)</b>					
3 meses	32	32,4± 0,7	11	32,3 ±0,7	0,691
6 meses	32	32,6± 0,8	9	32,9 ±1,0	0,218
12 meses	29	32,9 ±0,6	7	32,4 ±0,7	<b>0,011*</b>
24 meses	21	32,5 ±1,0	3	32,4 ±1,0	0,870

\* U-Mann-Whitney.

• p≤0,05.



**Fig. 7. Evolución del valor medio de Hb (g/dL) en función del tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.**



**Fig. 8. Evolución del valor medio de Hto (%) en función del tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.**

### 3.3.4. Análisis de la respuesta a AEE durante el periodo de seguimiento.

El 40,2% (n=72) de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad iniciaron tratamiento con AEE con valores basales de Hb <10g/dL. El 76,5% (n=137) lo hicieron con valores basales de Hb <11g/dL.

Para el análisis de la respuesta al tratamiento con AEE, se dispuso de información (hemograma) de 123 pacientes a los 3 meses; de 119, 93 y 67 pacientes a los 6,12 y 24 meses, respectivamente.

El 13,1% (n=26) de los pacientes del estudio de efectividad no alcanzó el valor objetivo de Hb ( $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL) durante los 24 meses de seguimiento del estudio. El tiempo medio necesario para alcanzar la respuesta objetivo fue de  $6,0 \pm 5,4$  meses. El mayor  $\Delta\text{Hb}$  (%) con respecto a la Hb basal se produjo a los 6 meses de tratamiento con un AEE ( $p=0,121$ ) (Tabla 55).

Tabla 54. Análisis de la respuesta a AEE por periodo de seguimiento.								
	n	Hb <10,0 g/dL		Hb objetivo $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$ g/dL		Hb>12,0 g/dL		Desconocido
Periodo (meses)	n	n	%	n	%	n	%	n
3	198	24	19,5	67	54,5	32	26,8	75
6	157	18	15,1	58	49,0	43	36,1	38
12	115	15	16,2	54	58,1	24	26,0	22
24	76	9	13,4	41	61,2	17	25,4	9

Tabla 55. $\Delta\text{Hb}$ en los pacientes tratados con AEE por periodo de seguimiento.		
Periodo (meses)	$\Delta\text{Hb}$ (%)	p *
	media±DS	
3	13,0±18,5	0,622
6	14,6±18,7	0,121
12	12,6±17,3	0,069
24	12,1±17,5	0,348

\* T-Wilcoxon: 3, 6, 12 meses; T-Student: 24 meses.

•  $p \leq 0,05$ .

Se compararon las características basales de los pacientes del estudio de efectividad en función del tipo de respuesta a AEE obtenida por periodo de seguimiento. Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores basales

de Hb (g/dL) ( $p=0,008$ ), Hto (%) ( $p=0,016$ ) y MDRD (mL/min\* $1,73m^2$ ) ( $p=0,018$ ) en función del tipo de respuesta a AEE obtenida a los 3 meses de seguimiento (Tabla 56). A los 6, 12 y 24 meses de seguimiento, no existen diferencias significativas en las variables analíticas basales en función del tipo de respuesta a AEE.

<b>Tabla 56. Comparación de los valores analíticos basales en función del tipo de respuesta a AEE a los 3 meses de seguimiento.</b>				
N=198	Hb <10,0 g/dL	Hb objetivo 10,0 ≤Hb ≤12,0 g/dL	Hb>12,0 g/dL	p *
<b>Hemograma</b>	<b>media±DS</b>	<b>media±DS</b>	<b>media±DS</b>	
Hb (g/dL)	9,4±0,9	10,2±1,0	10,2±1,3	<b>0,004*</b>
Hto (%)	28,5±2,7	30,7±3,7	31,2±4,2	<b>0,007*</b>
<b>Patrón férrico</b>				
Fe (μg/dL)	60,7±19,0	61,8±23,7	72,3±41,4	0,974
Ferritina	106,3±72,4	188,2±162,0	128,7±126,9	0,593
Transferrina (mg/dL)	188,7±33,9	224,1±44,0	232,5±56,6	0,770
ISAT (%)	22,2±4,5	23,0±16,1	22,8±14,3	0,653
<b>Función renal</b>				
Crp (mg/dL)	3,4±1,5	3,1±1,2	2,7±1,0	0,089
MDRD(mL/min* $1,73m^2$ )	22,8±11,4	20,4±7,6	29,2±23,1	<b>0,018*</b>
<b>Vitaminas</b>				
Ácido fólico (ng/mL)	6,2±0,8	11,6±7,2	7,4±0,6	0,453
Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL)	335,7±22,0	301,8±92,0	245,1±113,6	0,690

\*ANOVA.

•  $p\leq 0,05$ .

### 3.3.4.1. Análisis de la respuesta a AEE por tipo de AEE.

#### 3.3.4.1.1. Análisis de la respuesta a darbepoetina α durante el periodo de seguimiento.

Para el análisis de la respuesta al tratamiento con darbepoetina α se disponía de información (hemograma) de 91 pacientes a los 3 meses; 90, 72 y 56 pacientes a los 6,12 y 24 meses, respectivamente.

El 60,0% (n=33) de los pacientes en tratamiento con darbepoetina α alcanzó valores de Hb entre 10,0-12,0 g/dL a los 24 meses de seguimiento del estudio. El tiempo medio necesario para alcanzar el valor de Hb (g/dL) objetivo desde el inicio del tratamiento

con darbepoetina  $\alpha$  fue de  $6,2 \pm 5,9$  meses. El mayor  $\Delta\text{Hb}$  (%) con respecto a la Hb basal (g/dL) se produjo a los 12 meses ( $p=0,018$ ) (Tabla 57).

<b>Tabla 57. Análisis de la respuesta a darbepoetina <math>\alpha</math> por periodo de seguimiento.</b>								
	<b>n</b>	<b>Hb &lt;10,0 g/dL</b>		<b>Hb objetivo 10,0 <math>\leq</math> Hb <math>\leq</math> 12,0 g/dL</b>		<b>Hb&gt;12,0 g/dL</b>		<b>Desconocido</b>
<b>Periodo (meses)</b>		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>
3	141	19	21,0	53	58,2	19	21,0	50
6	118	18	20,0	45	50,0	27	30,0	28
12	87	9	12,5	45	62,5	18	25,0	15
24	60	8	14,5	33	60,0	14	25,5	5

<b>Tabla 58. <math>\Delta\text{Hb}</math> en los pacientes tratados con darbepoetina <math>\alpha</math> por periodo de seguimiento.</b>		
<b>Periodo (meses)</b>	<b><math>\Delta\text{Hb} (%)</math></b>	<b>p valor*</b>
	<b>media<math>\pm</math>DS</b>	
3	12,1 $\pm$ 15,8	0,208
6	13,5 $\pm$ 18,2	0,269
12	14,7 $\pm$ 17,1	<b>0,018*</b>
24	11,1 $\pm$ 16,9	0,523

\* T-Wilcoxon: 6, 12 meses; T-Student: 3,24 meses.

\*  $p \leq 0,05$ .

### **3.3.4.1.2. Análisis de la respuesta a epoetina $\beta$ durante el periodo de seguimiento.**

Para analizar la respuesta a epoetina  $\beta$ , se disponía de información (hemograma) de 32 pacientes a los 3 meses, de 29, 21 y 6 pacientes a los 6,12 y 24 meses.

Al inicio del tratamiento con epoetina  $\beta$ , el 26,5% ( $n=8$ ) de los pacientes presentaba valores de  $\text{Hb}<10,0$  g/dL. El 66,7% ( $n=8$ ) de los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  alcanzó valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL a los 24 meses de seguimiento del estudio (Tabla 59), siendo el tiempo medio necesario para lograrlo de  $5,3 \pm 3,1$  meses. La mayor respuesta a epoetina  $\beta$  se produjo a los 6 meses de seguimiento ( $p=0,074$ ) (Tabla 60).

**Tabla 59. Análisis de la respuesta a epoetina $\beta$  por periodo de seguimiento.**

	n	Hb <10,0 g/dL		Hb objetivo 10,0 ≤Hb ≤12,0 g/dL		Hb>12,0 g/dL		Desconocido
		n	%	n	%	n	%	
Periodo (meses)								
3	57	5	15,6	14	44,0	13	40,6	25
6	39	0	0	13	45,0	16	55,1	10
12	28	6	28,5	9	42,9	6	29,0	7
24	16	1	8,3	8	66,7	3	25,0	4

**Tabla 60. ΔHb en los pacientes tratados con epoetina $\beta$  por periodo de seguimiento.**

Periodo (meses)	ΔHb (%)	p *
	media±DS	
3	15,3±24,6	0,285
6	17,9±20,4	0,074
12	5,9±16,6	0,900
24	16,7±19,7	0,450

\* T-Student: 3, 6, 12 y 24 meses.

• p≤0,05.

### 3.3.4.2. Comparación de la respuesta por tipo de AEE en los periodos de seguimiento.

En este apartado se analiza si existen diferencias en la respuesta en función del tipo de AEE recibido por periodo de seguimiento.

**Tabla 61. Comparación del tipo de respuesta por tipo de AEE y periodo de seguimiento.**

	n	Hb <10,0 g/dL			Hb objetivo 10,0 ≤Hb ≤12,0 g/dL			Hb>12,0 g/dL		
		n	%	p *	n	%	p *	n	%	p *
<b>3 meses</b>										
Darbepoetina $\alpha$	141	19	21,0		53	58,2		19	21,0	
Epoetina $\beta$	57	5	15,6	0,358	14	44,0	0,079	13	40,6	0,106
<b>6 meses</b>										
Darbepoetina $\alpha$	118	18	20,0	<b>0,021*</b>	45	50,0		27	30,0	
Epoetina $\beta$	39	0	0		13	45,0	0,590	16	55,1	<b>0,027*</b>
<b>12 meses</b>										
Darbepoetina $\alpha$	87	9	12,5		45	62,5		18	25,0	
Epoetina $\beta$	28	6	28,5	0,129	9	42,9	0,070	6	29,0	0,933
<b>24 meses</b>										
Darbepoetina $\alpha$	60	8	14,5		33	60,0		14	25,5	
Epoetina $\beta$	16	1	8,3	0,435	8	66,7	0,721	3	25,0	0,695

\* Chi-cuadrado.

• p≤0,05.

A los 6 meses de seguimiento, ningún paciente tratado con epoetina  $\beta$  frente al 15,3% (n=18) de los pacientes que recibieron darbepoetina  $\alpha$  presentó valores de Hb <10,0 g/dL ( $p=0,021$ ). Por el contrario, los pacientes que recibieron epoetina  $\beta$  alcanzaron con mayor frecuencia valores de Hb>12,0 g/dL en comparación con los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  a los 6 meses de seguimiento ( $p=0,026$ ).

No existieron diferencias significativas en el  $\Delta$ Hb (%) entre darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  por periodo de seguimiento (Tabla 62).

<b>Tabla 62. <math>\Delta</math>Hb por tipo de AEE y por periodo de seguimiento.</b>			
<b>Periodo (meses)</b>	<b><math>\Delta</math>Hb (%)</b>		<b>p *</b>
	<b>Darbepoetina <math>\alpha</math></b>	<b>Epoetina <math>\beta</math></b>	
3	<b>media±DS</b> 12,1±15,8	<b>media±DS</b> 15,3±24,6	0,920
6	13,5±18,2	17,9±20,4	0,490
12	14,7±17,1	15,9±16,6	0,832
24	11,1±16,9	16,7±19,7	0,342

\* U-Mann Whitney.

•  $p\leq 0,05$ .

### **3.4. Análisis de los factores que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.**

#### **3.4.1. Análisis de los factores que influyen en el tipo de respuesta al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento.**

##### **3.4.1.1. Análisis a los 3 meses de seguimiento.**

Se estudió la respuesta satisfactoria (valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL) que se produjo en 67 pacientes (54,5%) frente a la respuesta insatisfactoria (valores de  $\text{Hb}<10$  g/dL y  $\text{Hb}>12$  g/dL) en 56 pacientes (45,5%) a los 3 meses de seguimiento. En la tabla 63 se recogen las variables que mostraron relación significativa con el tipo de respuesta a AEE en el análisis bivariante. En la tabla 64 se muestran las variables predictoras de alcanzar valores  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL a los 3 meses de seguimiento (Odds Ratio (OR) (IC 95%)). Una vez ajustado por valor de Hb,  $\text{Na}^+$  y MDRD basales, es 0,4 veces más probable que presentar valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL (OR=0,4 (IC 95%: 0,174-0,996)), esté asociado al tratamiento con estatinas. Es decir, existe un 28,6% de probabilidad de

que alcanzar valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL este asociado a estar en tratamiento con estatinas.

### 3.4.1.2. Análisis a los 6 meses de seguimiento.

Se estudió la respuesta satisfactoria (valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL) que se produjo en 58 pacientes (48,7%) frente a la respuesta insatisfactoria (valores de  $\text{Hb} < 10$  g/dL y  $\text{Hb} > 12$  g/dL) en 61 (51,3%) a los 6 meses de seguimiento.

Tabla 63. Variables que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE a los 3 meses de seguimiento.							
	<b>Hb &lt;10 g/dL</b>		<b>Hb objetivo <math>10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0</math> g/dL</b>		<b>Hb&gt;12 g/dL</b>		<b>p valor*</b>
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Estatinas	10	17,2	38	65,5	10	17,2	<b>0,039*</b>
		<b>media±DS</b>	<b>media±DS</b>	<b>media±DS</b>			
Na <sup>+</sup> (mEq/l)		137,5±3,1	138,8±5,4	137,3±4,6			<b>0,025*</b>
MDRD-4(mL/min*1,73m <sup>2</sup> )		22,8±11,4	20,4±7,6	29,2±23,1			<b>0,018*</b>
Hb basal (g/dL)		9,4±0,9	10,2±1,0	10,2±1,3			<b>0,004*</b>
Hto basal (%)		28,4±2,6	30,7±3,7	31,2±4,2			<b>0,007*</b>

\* Chi-cuadrado: estatinas; ANOVA: Hb, MDRD-4, Hto; Test Kruskal Wallis: Na<sup>+</sup>.

•  $p \leq 0,05$ .

**Tabla 64. Variables que explican la respuesta a AEE a los 3 meses de tratamiento con AEE a partir de regresiones logísticas.**

<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0%</b>		<b>p valor*</b>
		<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>	
Hb basal (g/dL)	1,4	0,956	2,063	0,083
MDRD-4 (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	0,9	0,926	1,012	0,153
Na <sup>+</sup> (mEq/L)	1,0	0,931	1,117	0,671
Estatinas	0,4	0,173	0,949	<b>0,037*</b>

Variable dependiente: Hb entre 10,0-12,0 g/dL.

Variables de referencia: Estatinas: si.

•  $p \leq 0,05$ .

En la tabla 65 se recogen las variables que mostraron relación significativa con el tipo de respuesta a AEE en el análisis bivariante.

A los 6 meses de seguimiento, estar en tratamiento con insulina fue el factor más fuertemente relacionado con no presentar valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL (OR=2,6 (IC95%:1,1-5,2)) una vez ajustado por valor de Hb, Hto y estar en tratamiento con antiagregantes (Tabla 66).

<b>Tabla 65. Variables que influyen en la respuesta al tratamiento con AEE a los 6 meses de seguimiento.</b>							
	<b>Hb &lt;10 g/dL</b>		<b>Valor de Hb objetivo (<math>\geq 10,0 \text{--} 12,0 \text{ g/dL}</math>)</b>		<b>Hb&gt;12 g/dL</b>		<b>p valor*</b>
<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Insulina	2	9,1	6	27,3	14	63,6	<b>0,012*</b>
Antiagregantes	10	24,4	14	34,1	17	41,5	<b>0,034*</b>
Hb basal (g/dL)	<b>media±DS</b>		<b>media±DS</b>		<b>media±DS</b>		
	9,5±0,8		10,2±1,0		10,4±1,3		<b>0,016*</b>
Hto basal (%)	28,5±2,7		30,7±3,0		31,1±4,2		<b>0,035*</b>

\* Chi-cuadrado: insulina, antiagregantes; ANOVA; tanto la Hb como el Hto siguen una distribución normal a los 6 meses de seguimiento.

•  $p \leq 0,05$ .

<b>Tabla 66. Variables que explican la respuesta a AEE a los 6 meses de tratamiento con AEE a partir de regresiones logísticas.</b>				
<b>Variables</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95,0%</b>		<b>p valor*</b>
		<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>	
Insulina	2,6	1,1	5,2	<b>0,049*</b>
Antiagregantes	2,3	0,9	7,5	0,075
Hb basal (g/dL)	0,8	0,3	2,3	0,728

\*Variable dependiente: Hb entre 10,0-12,0 g/dL

Variables de referencia: Insulina: si; antiagregantes: si.

•  $p \leq 0,05$ .

### **3.4.1.3. Análisis a los 12 meses de seguimiento.**

Se estudió la respuesta satisfactoria (valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0 \text{ g/dL}$ ) que se produjo en 54 pacientes (58,1%) frente a la respuesta insatisfactoria (valores de  $\text{Hb}<10 \text{ g/dL}$  y  $\text{Hb}>12 \text{ g/dL}$ ) que se produjo en 39 (42,0%). Ninguna variable mostró relación significativa con el tipo de respuesta a los AEE a los 12 meses de seguimiento.

### **3.4.1.4. Análisis a los 24 meses de seguimiento.**

Se estudió la respuesta satisfactoria (valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0 \text{ g/dL}$ ) que se produjo en 41 pacientes (38,8%) frente a la respuesta insatisfactoria (valores de  $\text{Hb}<10 \text{ g/dL}$  y  $\text{Hb}>12 \text{ g/dL}$ ) que se produjo en 26 (38,8%). Tras realizar el análisis bivariante, ninguna variable mostró relación significativa con el tipo de respuesta a AEE a los 24 meses de seguimiento.

### **3.4.2. Análisis de los factores que influyen en el ΔHb (%) por periodo de seguimiento.**

#### **3.4.2.1. Análisis a los 3 meses de seguimiento.**

Existe asociación estadísticamente significativa entre el ΔHb (%) y el valor de Hb basal (Hb\_b) (g/dL) ( $p<0,001$ ) a los 3 meses de seguimiento (Tabla 67). La ecuación de la recta de regresión es:

$$\Delta\text{Hb} (\%) = 102,90 - 8,93 \text{ Hb}_b \text{ (g/dL)}$$

**Tabla 67. Asociación del ΔHb (%) con las variables basales a los 3 meses de seguimiento**

	<b>rho</b>	<b>p valor*</b>
Edad (años)	0,074	0,421
Charlson	-0,081	0,385
Hb basal (g/dL)	-0,469	<0,001*
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	0,052	0,581
Fe (μg/L)	-0,077	0,495
Ferritina (ng/mL)	0,072	0,525
Transferrina (mg/dL)	-0,077	0,504
ISAT (%)	-0,015	0,898

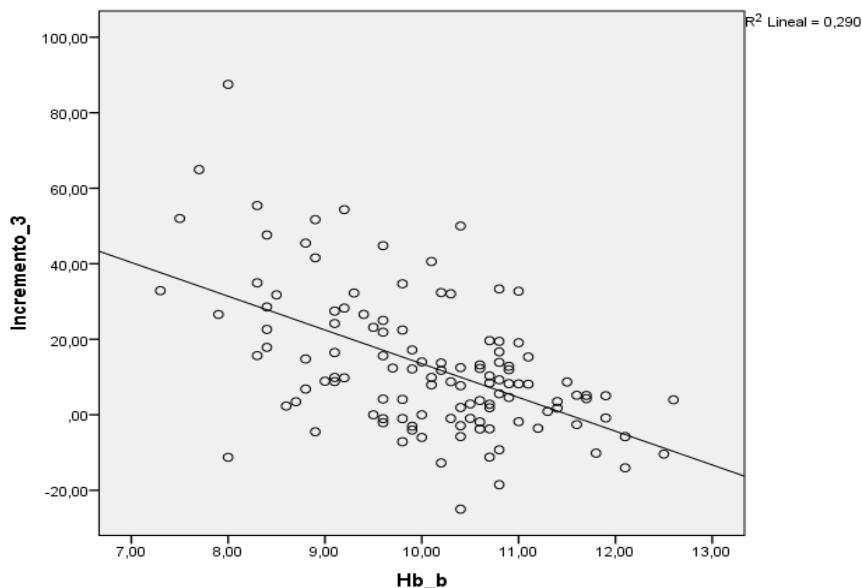
\* La variable ΔHb 3 meses no sigue una distribución normal, por lo que se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman (rho) como medida de asociación.

•  $p \leq 0,05$ .

La contribución de la variable Hb\_b (g/dL) en la predicción de la variable ΔHb (%) es estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ; IC 95%:-11,5; -6,34). El 29,0% de la variabilidad del ΔHb (%) viene explicada por su relación lineal con la de Hb\_b (g/dL) (Fig. 9). Sin embargo, tras comprobar los supuestos de aplicación del modelo de regresión lineal, la relación existente entre ambas variables no es lineal ya que no se cumple el supuesto de homocedasticidad.

A los 3 meses de seguimiento, también existe asociación estadísticamente significativa entre el ΔHb (%) y la dosis media semanal de darbepoetina α (μg/semana) ( $p=0,036$ ). Sin embargo, la contribución de la variable dosis media semanal de darbepoetina α (μg/semana) en la predicción de la variable ΔHb (%) no es estadísticamente significativa ( $p=0,055$ ).

No existen diferencias en el ΔHb (%) en función del sexo ( $p=0,103$ ) ni en padecer ó no DM ( $p=0,621$ ).



**Fig. 9. Asociación entre el  $\Delta\text{Hb}$  (%) y  $\text{Hb\_b}$  (g/dL) a los 3 meses de seguimiento.**

### 3.4.2.2. Análisis a los 6 meses de seguimiento.

Existe asociación estadísticamente significativa entre el  $\Delta\text{Hb}$  (%) y el valor de  $\text{Hb}$  basal ( $\text{Hb\_b}$ ) (g/dL) ( $p<0,001$ ) a los 6 meses de seguimiento (Tabla 68). La ecuación de la recta de regresión entre las variables  $\Delta\text{Hb}$  (%) y  $\text{Hb\_b}$  (g/dL) es:

$$\Delta\text{Hb} (\%)=106,2-9,04 \text{ Hb\_b (g/dL)}$$

**Tabla 68. Asociación del  $\Delta\text{Hb}$  (%) con las variables basales a los 6 meses de seguimiento.**

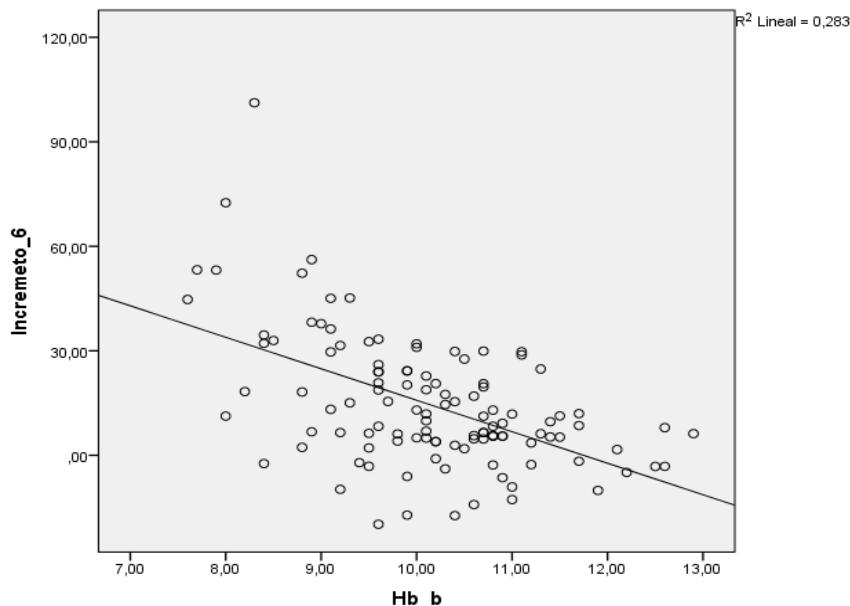
	<b>rho</b>	<b>p valor*</b>
Edad (años)	-0,023	0,811
Charlson	0,008	0,935
$\text{Hb}$ basal (g/dL)	-0,474	<b>&lt;0,001*</b>
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	-0,166	0,082
Fe ( $\mu\text{g/L}$ )	-0,142	0,226
Ferritina (ng/mL)	-0,147	0,201
Transferrina (mg/dL)	-0,020	0,866
ISAT (%)	-0,043	0,711

\* La variable  $\Delta\text{Hb}$  a los 6 meses no sigue una distribución normal, por lo que se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman (rho) como medida de asociación.

\*  $p\leq 0,05$ .

La contribución de la variable  $\text{Hb\_b}$  (g/dL) en la predicción de la variable  $\Delta\text{Hb}$  (%) es estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ; IC 95%:-11,7; -6,4). El 28,3% de la variabilidad del  $\Delta\text{Hb}$  (%) a los 6 meses de seguimiento viene explicada por su relación lineal con la de  $\text{Hb\_b}$  (g/dL) (Fig. 10). Sin embargo, tras comprobar los supuestos de

aplicación del modelo de regresión lineal, la relación existente entre ambas variables no es lineal ya que no se cumple el supuesto de homocedasticidad.



**Fig. 10. Asociación entre el  $\Delta\text{Hb}$  (%) y  $\text{Hb}_b$  (g/dL) a los 6 meses de seguimiento.**

### 3.4.2.3. Análisis a los 12 meses de seguimiento.

Existe asociación estadísticamente significativa entre el  $\Delta\text{Hb}$  (%) y el valor de  $\text{Hb}$  basal ( $\text{Hb}_b$ ) (g/dL) ( $p<0,001$ ),  $\text{Fe}$  basal ( $\mu\text{g/L}$ ) ( $p=0,003$ ) e  $\text{ISAT}$  basal (%) ( $p=0,004$ ) a los 12 meses de seguimiento (Tabla 69).

<b>Tabla 69. Asociación entre el <math>\Delta\text{Hb}</math> (%) y <math>\text{Hb}_b</math> (g/dL) a los 12 meses de seguimiento.</b>		
	<b>rho</b>	<b>p valor*</b>
Edad (años)	-0,015	0,892
Charlson	-0,111	0,314
$\text{Hb}$ basal (g/dL)	-0,589	<b>&lt;0,001*</b>
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	0,074	0,510
$\text{Fe}$ ( $\mu\text{g/L}$ )	-0,376	<b>0,003*</b>
Ferritina (ng/mL)	-0,191	0,134
Transferrina (mg/dL)	0,021	0,872
ISAT (%)	-0,357	<b>0,004*</b>

\* La variable  $\Delta\text{Hb}$  a los 12 meses no sigue una distribución normal, por lo que se utiliza el coeficiente de correlación de Spearman (rho) como medida de asociación.

•  $p \leq 0,05$ .

Las ecuaciones de las rectas de regresión entre las variables  $\Delta\text{Hb}$  (%) y  $\text{Hb}_b$  (g/dL),  $\text{Fe}_b$  ( $\mu\text{g/L}$ ) e  $\text{ISAT}_b$  (%) se recogen en la tabla 70.

<b>Tabla 70. Ecuaciones de las rectas de regresión a los 12 meses de seguimiento.</b>			
<b>Rectas de regresión</b>	<b>p valor</b>	<b>IC 95%</b>	
$\Delta\text{Hb} (\%) = 104,14 - 8,98 \text{ Hb\_b (g/dL)}$	<b>&lt;0,001*</b>	-11,5	-6,4
$\Delta\text{Hb} (\%) = 22,8 - 0,168 \text{ Fe\_b (\mu g/L)}$	<b>0,007*</b>	-0,288	-0,048
$\Delta\text{Hb} (\%) = 17,64 - 0,025 \text{ ISTA\_b (\%)}$	0,506	-0,100	0,050

\* p≤0,05.

La contribución de la variable Hb\_b (g/dL) y Fe\_b ( $\mu\text{g/L}$ ) en la predicción de la variable  $\Delta\text{Hb} (\%)$  es estadísticamente significativa ( $p<0,001$  y 0,007, respectivamente). El 37,0 % de la variabilidad del  $\Delta\text{Hb} (\%)$  a los 12 meses de seguimiento viene explicada por su relación lineal con la de Hb\_b (g/dL). Tras comprobar los supuestos de aplicación del modelo de regresión lineal, se demuestra la homocedasticidad e independencia de los residuos. El 12,2% de la variabilidad del  $\Delta\text{Hb} (\%)$  a los 12 meses de seguimiento viene explicada por su relación lineal con la de Fe\_b ( $\mu\text{g/L}$ ), demostrándose la homocedasticidad e independencia de los residuos.

Por tanto, a los 12 meses de seguimiento, la variable  $\Delta\text{Hb} (\%)$  se explica a partir de las dos variables cuantitativas significativas en el análisis bivariado (Hb\_b (g/dL) y Fe\_b ( $\mu\text{g/L}$ )). La Hb\_b (g/dL) y el Fe\_b ( $\mu\text{g/L}$ ) influyen de forma significativa en el  $\Delta\text{Hb} (\%)$  a los 12 meses de tratamiento.

La ecuación de la recta sería:

$$\Delta\text{Hb} (\%) = 93,145 - 0,075 \text{ Fe\_b (\mu g/L)} - 7,573 \text{ Hb\_b (g/dL)}$$

#### 3.4.2.4. Análisis a los 24 meses de seguimiento.

Existe asociación estadísticamente significativa entre el  $\Delta\text{Hb} (\%)$  y el valor de Hb\_b (g/dL) ( $p<0,001$ ) y Fe\_b ( $\mu\text{g/L}$ ) ( $p=0,008$ ) a los 24 meses de seguimiento (Tabla 71).

<b>Tabla 71. Asociación entre el <math>\Delta\text{Hb} (\%)</math> y Hb_b (g/dL) a los 24 meses de seguimiento.</b>		
	<b>rho</b>	<b>p valor*</b>
Edad (años)	0,093	0,470
Charlson	-0,077	0,554
Hb (g/dL)	-0,746	<b>&lt;0,001*</b>
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	-0,107	0,412
Fe ( $\mu\text{g/L}$ )	-0,387	<b>0,008*</b>
Ferritina (ng/mL)	-0,227	0,126
Transferrina (mg/dL)	-0,181	0,227
ISAT (%)	-0,225	0,124

\* Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman (rho) como medida de asociación (Edad, Índice de Charlson) y el Coeficiente de correlación de Pearson (r): Hb, MDRD, Fe, Ferritina, Transferrina, ISAT)

\* p≤0,05.

Las ecuaciones de las rectas de regresión entre las variables  $\Delta\text{Hb}$  (%) y  $\text{Hb}_b$  (g/dL),  $\text{Fe}_b$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) a los 24 meses se recogen en la tabla 72. La contribución de la variable  $\text{Hb}_b$  (g/dL) y  $\text{Fe}_b$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) en la predicción de la variable  $\Delta\text{Hb}$  (%) es estadísticamente significativa ( $p<0,001$  y  $0,008$ , respectivamente). El 55,7 % de la variabilidad del  $\Delta\text{Hb}$  (%) a los 24 meses de seguimiento viene explicada por su relación lineal con la de  $\text{Hb}_b$  (g/dL). Tras comprobar los supuestos de aplicación del modelo de regresión lineal, se demuestra la homocedasticidad e independencia de los residuos. El 15,0% de la variabilidad del  $\Delta\text{Hb}$  (%) los 24 meses de seguimiento viene explicada por su relación lineal con la de  $\text{Fe}_b$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ). Tras comprobar los supuestos de aplicación del modelo de regresión lineal, se demuestra la homocedasticidad e independencia de los residuos.

<b>Tabla 72. Ecuaciones de las rectas de regresión a los 24 meses de seguimiento.</b>			
<b>Rectas de regresión</b>	<b>p valor</b>	<b>IC 95%</b>	
$\Delta\text{Hb} (\%) = 130,681 - 11,718 \text{ Hb}_b \text{ (g/dL)}$	<b>&lt;0,001*</b>	-14,393	-9,042
$\Delta\text{Hb} (\%) = 24,329 - 0,187 \text{ Fe}_b \text{ (\mu g/L)}$	<b>0,008*</b>	-0,322	-0,052

\*  $p\leq 0,05$ .

Por tanto, el  $\Delta\text{Hb}$  (%) a los 24 meses de tratamiento se explica a partir de las dos variables cuantitativas significativas en el análisis bivariado ( $\text{Hb}_b$  (g/dL) y  $\text{Fe}_b$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )). La ecuación de la recta sería:

$$\Delta\text{Hb} (\%) = 130,634 - 0,017 \text{ Fe}_b \text{ (\mu g/L)} - 11,686 \text{ Hb}_b \text{ (g/dL)}$$

La  $\text{Hb}_b$  (g/dL) y  $\text{Fe}_b$  ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) influyen de forma significativa en el  $\Delta\text{Hb}$  (%) a los 24 meses de tratamiento.

### 3.5. Cálculo del factor de conversión.

En este apartado se calculó, primeramente, la relación entre las dosis medias de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  para alcanzar valores de  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL por periodo de seguimiento ( $n=198$ ) (Tabla 73).

### Cálculo del factor de conversión para los pacientes que cambian de tipo de AEE

Durante el periodo de estudio, 21 pacientes en tratamiento con epoetina  $\beta$  (dosis media: 4.388,9 UI/semana; Hb media:  $10,1 \pm 1,3$  g/dL) cambiaron a darbepoetina  $\alpha$  (dosis media:  $21,1 \pm 12,5$   $\mu$ g/semana) (factor medio de conversión 1:208). Tras el cambio a darbepoetina  $\alpha$ , el valor medio de Hb fue de  $11,5 \pm 1,8$  g/dL ( $p=0,018$ ). A los 12 meses del cambio de AEE, el valor medio Hb fue de  $11,7 \pm 1,3$  g/dL ( $p=0,026$ ) con dosis medias de darbepoetina  $\alpha$  de  $16,3 \pm 10,6$   $\mu$ g/semana (factor de conversión 1:269).

**Tabla 73. Relación entre las dosis medias de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  durante el periodo de seguimiento.**

N=198			
Periodo de seguimiento	Dosis darbepoetina $\alpha$ ( $\mu$ g)	Dosis epoetina $\beta$ (UI)	Cociente darbepoetina $\alpha$ :epoetina $\beta$ :
	media±DS	media±DS	
3 meses	$20,3 \pm 14,1$	$5.266,7 \pm 2.551,6$	1:260
6 meses	$17,1 \pm 8,1$	$8.256,4 \pm 6.301,5$	1:486
12 meses	$19,8 \pm 14,4$	$8.666,7 \pm 5.074,4$	1:438
24 meses	$20,8 \pm 9,4$	$6.625,0 \pm 4.138,2$	1:319

### **3.6. Estudio de coste.**

El coste medio global del tratamiento con AEE para los pacientes que recibieron darbepoetina  $\alpha$  fue de 42,8 €/paciente/mes y para los tratados con epoetina  $\beta$  de 27,3 €/paciente/mes.

El coste medio del tratamiento con AEE para alcanzar  $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL en los pacientes que recibieron darbepoetina  $\alpha$  fue de 40,6 €/paciente/mes y para los tratados con epoetina  $\beta$  de 37,5 €/paciente/mes.

#### Estimación del coste del cambio de tratamiento de epoetina $\beta$ a darbepoetina $\alpha$

Se estimó el coste medio mensual para los 21 pacientes que cambiaron de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  durante el periodo de estudio. La dosis media utilizada disminuyó de 4.388,9 UI/semana con epoetina  $\beta$  (dosis equivalente: 21,1  $\mu$ g/semana de darbepoetina  $\alpha$ ) a 16,3  $\mu$ g/semana a los 12 meses ( $p<0,001$ ), lo que supuso un ahorro del 22,8% por paciente/mes (Tabla 74).

<b>Tabla 74. Coste del cambio de tratamiento de epoetina <math>\beta</math> a darbopoetina <math>\alpha</math>.</b>			
<b>N=21</b>			
	<b>Epoetina <math>\beta</math></b>	<b>Darbopoetina <math>\alpha</math></b>	
	Basal	6 meses	12 meses
<b>Dosis media/paciente/semana</b>	4.388,9 UI	21,1 $\mu$ g	16,3 $\mu$ g
<b>Dosis media/paciente/mes</b>	17.555,6 UI	84,4 $\mu$ g	65,2 $\mu$ g
<b>Coste medio /paciente/mes</b>	22,8 €	43,9 €	33,9 €

### **3.7. Determinación de la adherencia a AEE en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.**

La adherencia media global al tratamiento con AEE fue del  $89,6 \pm 9,2\%$ . Se consideró que 17 pacientes no fueron adherentes al tratamiento (adherencia media  $\leq 90,0\%$ ). Por tipo de AEE, la adherencia al tratamiento con darbopoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  fue del  $92,4 \pm 11,9\%$  y  $86,7\% \pm 9,2\%$  respectivamente ( $p=0,513$ ).

Se compararon los valores medios de Hb (g/dL) y de  $\Delta$ Hb (%) alcanzados en función de la adherencia al tratamiento con AEE por periodo de seguimiento (t-Student para muestras independientes) para el global de pacientes y por tipo de AEE, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

También se estudió el tipo de respuesta a AEE obtenida ( $Hb < 10,0$  g/dL;  $10,0$  g/dL  $\leq Hb \leq 12,0$  g/dL;  $Hb > 12,0$  g/dL) en función de la adherencia al tratamiento con AEE, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

### **3.8. Estudio de seguridad.**

Para el estudio de seguridad se incluyeron los 239 pacientes que mantuvieron tratamiento con el mismo AEE durante el periodo de seguimiento.

#### **3.8.1. Evaluación de los EA producidos durante el periodo de seguimiento.**

En este apartado se analizan los EA que presentaron los pacientes durante el periodo de estudio y que podían estar relacionados con el tratamiento con AEE.

De los 239 pacientes, 6 pacientes tratados con darbopoetina  $\alpha$  y 3 con epoetina  $\beta$  presentaron un EA, lo que supone el 3,7% sobre el total de pacientes en tratamiento con

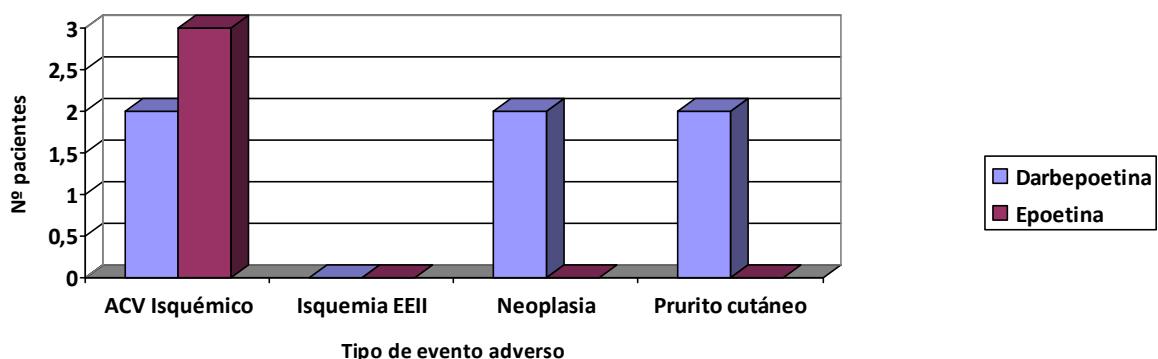
darbepoetina  $\alpha$  y el 3,9% sobre el total de pacientes con epoetina  $\beta$ , respectivamente. Todos ellos presentaron 1 EA durante el periodo de seguimiento (Tabla 75).

<b>Tabla 75. EA por tipo de AEE en los pacientes que mantuvieron tratamiento con el mismo tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.</b>					
n=239					
	<b>Darbepoetina <math>\alpha</math> (n=162)</b>		<b>Epoetina <math>\beta</math> (n=77)</b>		<b>p *</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
ACV isquémico	2	1,2	3	3,9	<b>0,084*</b>
Isquemia EEII	-	-	-	-	
Neoplasia	2	1,2	-	-	
Prurito cutáneo	2	1,2	-	-	

\* Chi-Cuadrado.

•  $p \leq 0,05$ .

En la Fig. 11 se representa el número de pacientes que presentó cada uno de los EA por tipo de AEE. El EA más frecuente fue el ACV isquémico en los pacientes que recibieron epoetina  $\beta$  (n=3) y 2 pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  presentaron prurito cutáneo.



**Fig. 11. Pacientes (nº) que presentaron cada uno de los EA por tipo de AEE.**

Desde el inicio del AEE y la aparición del ACV isquémico transcurrió un tiempo medio de  $5,9 \pm 5,1$  meses.

De los 41 pacientes a los que se les suspendió el tratamiento con AEE antes de los 3 meses, 2 discontinuaron la terapia por presentar como EA prurito cutáneo a los  $1,0 \pm 1,4$  meses de iniciar la terapia. Ambos pacientes iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y experimentaron el EA en la segunda administración.

De los 30 pacientes que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo del estudio, 1 paciente cambió de darbepoetina  $\alpha$  a epoetina  $\beta$  por presentar prurito cutáneo a los 2 meses de terapia.

### 3.8.2. Evaluación del seguimiento.

#### 3.8.2.1. Situación al final del periodo de seguimiento.

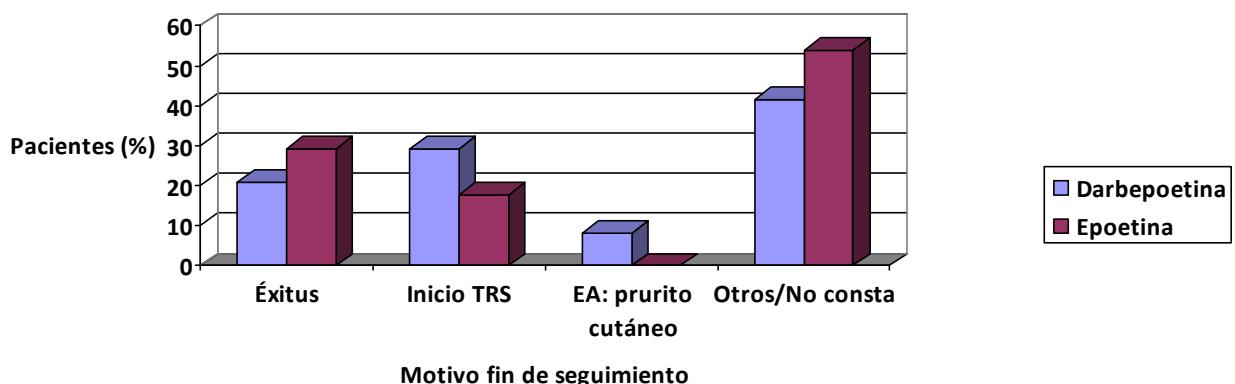
##### Pacientes que no completaron los 3 meses de seguimiento (n=41)

Las principales causas de fin de tratamiento fueron el éxito (24,4%), inicio de TRS (24,4%): 4 mediante HD, 5 DP, 1 TxR; y EA (4,8%). En los 41 pacientes que suspendieron el tratamiento con EPO antes de los 3 meses, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  para los motivos de fin de seguimiento ( $p=0,170$ ) (Tabla 76 y Fig. 12).

Tabla 76. Motivos de fin de seguimiento de los pacientes que no alcanzaron los 3 meses de tratamiento con AEE por tipo de AEE.					$p^*$
n=41	Darbepoetina $\alpha$ (n=24)		Epoetina $\beta$ (n=17)		$p^*$
Motivo	n	%	n	%	
Éxito	5	20,8	5	29,4	0,170
Inicio TRS	7	29,2	3	17,6	
EA: prurito cutáneo	2	8,3	0	0	
Otros/No consta	10	41,7	9	53,0	

\* Chi-Cuadrado.

•  $p \leq 0,05$ .



**Fig. 12. Motivos de fin de seguimiento de los pacientes que no alcanzaron los 3 meses de tratamiento por tipo de AEE (n=41).**

##### Pacientes incluidos en el estudio de efectividad (n=198)

A los 24 meses de seguimiento, el 35,9% de los pacientes del estudio de efectividad (n=71/198) continuaban tratamiento con AEE: el 40,4% (n=57/141) con darbepoetina  $\alpha$  y el 24,6% (n=14/57) con epoetina  $\beta$  ( $p < 0,05$ ) (Tabla 77). No se

observaron diferencias estadísticamente significativas entre los motivos de fin de seguimiento para los dos AEE.

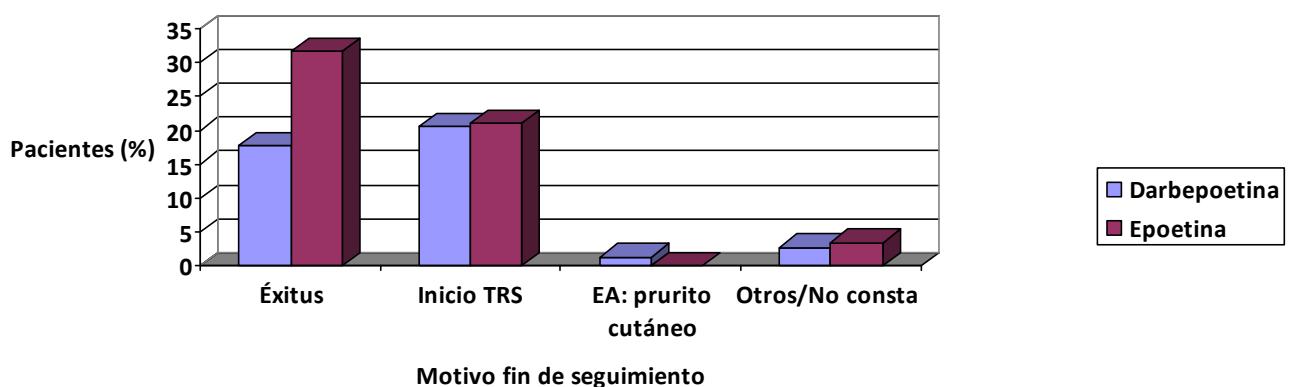
Las principales causas de fin de seguimiento fueron: éxitus (22,2%) a los  $15,2 \pm 8,6$  meses de seguimiento e inicio de TRS (20,2%; n=40/198): 27 mediante HD, 9 DP y 4 pacientes recibieron un TxR. En la fig. 13 se representan las diferencias entre darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  para los motivos de fin de seguimiento.

**Tabla 77. Motivos de fin de seguimiento de los pacientes que alcanzaron más de 3 meses de tratamiento con AEE tipo de AEE.**

n=198	Darbepoetina $\alpha$ (n=141)	Epoetina $\beta$ (n=57)	p *		
Motivo	n	%	n	%	
Exitus	25	17,7	18	31,6	
Inicio TRS	29	20,6	12	21,1	
EA: prurito cutáneo	2	1,4	-	-	
Alcanza valores de Hb objetivo	24	17,0	11	19,3	
Otros/No consta	4	2,8	2	3,5	

\* Chi-Cuadrado.

• p≤0,05.



**Fig. 13. Motivos de fin de seguimiento de los pacientes del estudio de efectividad por tipo de AEE (n=198).**

Comparación motivos de fin de seguimiento entre los pacientes del estudio de efectividad y los que no alcanzaron los 3 meses de seguimiento.

En la tabla 78 se comparan los motivos de fin de seguimiento entre los pacientes que discontinuaron el tratamiento con el mismo AEE antes de los 3 meses de seguimiento (n=41) y los que lo mantuvieron durante al menos 3 meses (n=198). Ninguno de los pacientes que discontinuó el tratamiento antes de los 3 meses alcanzó valores de Hb objetivo.

**Tabla 78. Motivos de fin de seguimiento de los pacientes tratados con el mismo AEE durante el periodo de seguimiento.**

n=239		Pacientes que no alcanzaron los 3 meses de seguimiento con el mismo AEE (n=41)	Pacientes que alcanzaron más de 3 meses de seguimiento con el mismo AEE(n=198)	p*		
Motivo		n	%	n	%	
Exitus		10	24,4	43	21,7	
Inicio TRS		10	24,4	41	20,7	<0,001*
EA: prurito cutáneo		2	4,8	2	1,0	
Alcanza valores de Hb objetivo		-	-	35	17,7	
Otros/No consta		19	46,3	6	3,0	

\*Chi-cuadrado.

• p≤0,05.

### 3.8.2.2. Análisis de los éxitus durante el periodo de seguimiento.

De los 269 pacientes incluidos en el estudio, 87 fallecieron (32,3%) durante el periodo de seguimiento: 26 pacientes (29,9%) por causas cardiovasculares, 14 (16,1%) por causas infecciosas y 10 (11,5%) por neoplasias. La edad media de éxitus fue de 80,6±9,6 años.

El 30,8% del estudio de efectividad (n=60/198) fallecieron durante el periodo de seguimiento con una edad media de 81,4±9,2 años: 18 pacientes (29,5%) por causas cardiovasculares, 10 (16,4%) por causas infecciosas y 7 (11,5%) por neoplasias. No existieron diferencias significativas en las causas de éxitus por tipo de AEE (p=0,372). (Tabla 79).

La incidencia de éxitus fue mayor para los pacientes que recibieron tratamiento con epoetina β, falleciendo el 42,1% (n=24) durante el periodo de seguimiento frente al 26,2% (n=37) de los pacientes que recibieron darbepoetina α (p=0,043).

**Tabla 79. Causas de éxitus de los pacientes del estudio de efectividad.**

n=198		Darbepoetina α (n=141)	Epoetina β (n=57)	p*		
Causas exitus		n	%	n	%	
Cardiovasculares		8	21,6	10	41,7	0,372
Infecciosas		8	21,6	2	8,3	
Neoplasia		4	10,8	3	12,5	
No consta/Otras		17	45,9	9	37,5	

\*Chi-cuadrado.

• p≤0,05.

### **3.8.3. Análisis de los pacientes que alcanzaron valores de Hb superiores a 12,0 g/dL y 13,0 g/dL por periodo de seguimiento.**

En este apartado se incluyeron los pacientes del estudio de efectividad (n=198).

#### **3.8.3.1. Análisis a los 3 meses de seguimiento.**

A los 3 meses del inicio del tratamiento con AEE, el 16,2% (32/198) de los pacientes alcanzaron valores de Hb>12,0 g/dL, siendo la Hb media de  $13,1 \pm 0,9$  g/dL. El 59,4% (n=19/32) de los pacientes estaban en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal de  $24,4 \pm 11,3$   $\mu$ g) y el 40,6% (n=13/32) con epoetina  $\beta$  (dosis media semanal de  $7.307,7 \pm 4.289,2$  UI) ( $p=0,025$ ).

El 6,6% de los pacientes (n=13/198) alcanzaron valores superiores a 13,0 g/dL (media de Hb de  $14,0 \pm 0,8$  g/dL). El 53,8% de estos pacientes (n=7/13) había iniciado tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal  $19,3 \pm 6,8$   $\mu$ g) y el 46,2% (n=6) con epoetina  $\beta$  (dosis media semanal  $9.166,7 \pm 5.455,9$  UI) ( $p=0,153$ ).

A los 3 meses de seguimiento no existen diferencias estadísticamente significativas entre las variables sociodemográficas, analíticas y comorbilidades concomitantes en función de presentar valores de Hb>12,0 g/dL o Hb<12,0 g/dL (Tabla 80). Los pacientes que superaron los 13,0 g/dL de Hb presentaban valores medios de MDRD-4 basales superiores ( $36,1 \pm 30,6$  mL/min\* $1,73$  m $^2$ ) que los pacientes que mantuvieron valores de Hb<13,0 g/dL ( $21,6 \pm 10,6$  mL/min\* $1,73$  m $^2$ ) ( $p=0,012$ ).

#### **3.8.3.2. Análisis a los 6 meses de seguimiento.**

A los 6 meses del inicio del tratamiento con EPO, el 27,4% (n=43/157) de los pacientes alcanzaron valores de Hb>12,0 g/dL (Hb media:  $12,9 \pm 0,9$  g/dL): el 62,8% (n=27/43) estaban en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal de  $23,5 \pm 11,5$   $\mu$ g); y el 37,2% (n=16/43) con epoetina  $\beta$  (dosis medias semanales de  $5.856,3 \pm 2.326,1$  UI) ( $p=0,028$ ).

El 11,5% (n=18/157) de los pacientes alcanzaron valores de Hb> 13,0 g/dL (Hb media  $13,8 \pm 0,8$  g/dL), estando el 66,7% (n=12/18) en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal  $24,5 \pm 10,8$   $\mu$ g) y el 33,3% (n=6/18) con epoetina  $\beta$  (dosis media semanal  $6.533,3 \pm 2471,2$  UI) ( $p=0,941$ ).

Los pacientes que superaron los 12,0 g/dL de Hb presentaron valores medios de Hb basales superiores ( $10,4 \pm 1,3$  g/dL) que aquellos que presentaron los pacientes con valores de Hb  $<12,0$  g/dL ( $10,0 \pm 1,0$ ) ( $p=0,031$ ).

No existen diferencias estadísticamente significativas en las variables sociodemográficas, analíticas y comorbilidades entre los pacientes que alcanzaron valores de Hb  $>13,0$  g/dL y los que mantuvieron valores de Hb  $<13,0$  g/dL a los 6 meses de tratamiento con EPO (Tabla 81).

<b>Tabla 80. Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb <math>&gt;12,0</math> g/dL y Hb <math>&gt;13,0</math> g/dL a los 3 meses de tratamiento.</b>						
	Valores de Hb $>12,0$ g/dL			Valores de Hb $>13,0$ g/dL		
	n	media±DE	p *	n	media±DE	p *
Edad (años)	32	73,5±13,5	0,144	13	75,0±11,9	0,977
Charlson	31	7,2±2,8	0,900	12	6,3±2,1	0,188
Hb (g/dL)	31	10,2±1,3	0,551	13	10,1±1,1	0,592
MDRD (mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	29	29,2±23,1	0,072	11	36,1±30,6	<b>0,012*</b>
Fe (μg/dL)	18	61,6±32,5	0,923	8	69,9±41,8	0,197
Ferritina (ng/mL)	18	234,2±240,8	0,392	7	215,9±272,5	0,336
Transferrina (mg/dL)	17	224,9±54,5	0,577	7	226,7±39,5	0,129
ISAT (%)	17	19,4±10,2	0,166	7	21,1±13,3	0,800
	n (%)		p *	n (%)		p *
Sexo (Hombre)	19 (59,4)		0,829	8 (61,5)		0,965
DM	14 (43,8)		0,930	5 (38,5)		0,722
ICC	11 (34,4)		0,210	6 (46,2)		0,098
HTA	26 (81,3)		0,575	10 (76,9)		0,422
Dislipemia	17 (53,1)		0,879	7 (53,8)		0,793

\* Chi-cuadrado; t-Student; U-Mann Whitney.

\* p≤0,05.

<b>Tabla 81. Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb <math>&gt;12,0</math> g/dL y Hb <math>&gt;13,0</math> g/dL a los 6 meses de tratamiento.</b>						
	Valores de Hb $>12,0$ g/dL			Valores de Hb $>13,0$ g/dL		
	n	media±DE	p *	n	media±DE	p *
Edad (años)	43	74,6±12,9	0,548	18	76,5±10,5	0,744
Charlson	40	7,1±2,4	0,972	17	7,06±2,4	0,833
Hb (g/dL)	42	10,4±1,3	<b>0,031*</b>	17	10,3±1,4	0,058
MDRD(mL/min*1,73m <sup>2</sup> )	40	24,0±10,0	0,768	16	21,8±6,1	0,509
Fe (μg/dL)	23	61,3±33,7188,9±200,2	0,952	10	55,8±38,0	0,180
Ferritina (ng/mL)	25	223,7±54,4	0,621	11	178,5±152,7	0,777
Transferrina (mg/dL)	23	23,8±18,8	0,996	11	221,3±36,2	0,236
ISAT (%)	24		0,635	11	18,0±12,4	0,311
	n (%)		p *	n (%)		p *
Sexo (Hombre)	26 (60,5)		0,826	12 (66,7)		0,582
DM	20 (46,5)		1,000	4 (22,2)		0,050
ICC	12 (27,9)		0,650	17 (94,4)		0,816
HTA	40 (93,0)		0,202	12 (66,7)		0,461
Dislipemia	29 (67,4)		0,130	12 (66,7)		0,530

\* Chi-cuadrado; t-Student; U-Mann Whitney.

\* p≤0,05.

### 3.8.3.3. Análisis a los 12 meses de seguimiento.

Al año del tratamiento con EPO, el 20,9% (n=24/115) de los pacientes alcanzaron valores de Hb superiores a 12,0 g/dL (media de Hb de  $13,1 \pm 0,7$  g/dL): el 75,0% (n=18/24) estaban en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal:  $23,1 \pm 10,1$  UI) y el 25,0% (n=6/24) con epoetina  $\beta$  (dosis media semanal:  $4.371,4 \pm 1.771,7$   $\mu$ g) ( $p=0,933$ ).

El 9,6% de los pacientes (n=11/115) alcanzaron valores superiores a 13,0 g/dL (Hb media  $13,7 \pm 0,5$  g/dL), estando el 72,7 % de los pacientes (n=8/11) en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal  $23,7 \pm 12,4$  UI) y el 27,3% (n=3/11) en tratamiento con epoetina  $\beta$  (dosis media semanal  $4.733,3 \pm 1.101,5$   $\mu$ g) ( $p=0,812$ ).

Al año del tratamiento con EPO no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que alcanzaron valores de Hb superiores a 12,0 g/dL y los que mantuvieron valores de Hb inferiores a 12,0 g/dL.

Los pacientes que superaron los 13,0 g/dL de Hb presentaban valores medios de MDRD-4 basales superiores ( $34,3 \pm 33,1$  g/dL) que los pacientes que mantuvieron valores de  $Hb < 13,0$  g/dL al año de tratamiento con AEE ( $22,3 \pm 7,8$ ) ( $p=0,000$ ).

Tabla 82. Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de $Hb > 12,0$ g/dL y $Hb > 13,0$ g/dL a los 12meses de tratamiento.						
	Valores de $Hb > 12,0$ g/dL			Valores de $Hb > 13,0$ g/dL		
	n	media $\pm$ DE	p *	n	media $\pm$ DE	p *
Edad (años)	24	$74,0 \pm 9,1$	0,245	11	$74,1 \pm 9,1$	0,245
Charlson	24	$6,5 \pm 2,7$	0,197	11	$5,6 \pm 2,8$	0,522
Hb (g/dL)	23	$10,6 \pm 1,2$	0,682	10	$10,8 \pm 1,3$	0,063
MDRD (mL/min*1,73 m <sup>2</sup> )	23	$27,7 \pm 22,7$	0,424	10	$34,3 \pm 33,1$	<0,001*
Fe ( $\mu$ g/dL)	12	$58,1 \pm 32,7$	0,875	7	$71,4 \pm 27,1$	0,817
Ferritina (ng/mL)	14	$169,7 \pm 162,5$	0,996	7	$179,4 \pm 174,0$	0,564
Transferrina (mg/dL)	12	$228,0 \pm 73,1$	0,765	7	$237,9 \pm 35,7$	0,416
IST (%)	14	$19,4 \pm 8,5$	0,198	7	$21,1 \pm 5,7$	0,552
	n (%)			n (%)		
Sexo (Hombre)	14 (58,3)			7 (63,6)		
DM	11 (45,8)			2 (18,2)		
ICC	5 (20,8)			2 (18,2)		
HTA	23 (95,8)			11 (100,0)		
Dislipemia	17 (70,8)			7 (63,6)		

\* Chi-cuadrado; t-Student; U-Mann Whitney.

\* p≤0,05.

### 3.8.3.4. Análisis a los 24 meses de seguimiento.

A los dos años de tratamiento con EPO, el 22,4% de los pacientes (n=17/76) alcanzaron valores de Hb superiores a 12,0 g/dL (media de Hb de  $12,7 \pm 0,4$  g/dL). El

82,4% (n=14/17) estaban en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis media semanal:  $39,3 \pm 15,4$  UI) y el 17,6% (n=3/17) con epoetina  $\beta$  (dosis media semanal:  $6.333,3 \pm 3.511,9$   $\mu$ g) (p=0,695).

El 5,3% de los pacientes (n=4/76) alcanzaron valores superiores a 13,0 g/dL (Hb media  $13,3 \pm 0,6$  g/dL), estando el 50,0% de los pacientes (n=2/4) en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y el 50,0% (n=2/4) en tratamiento con epoetina  $\beta$  (p=0,144).

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que alcanzaron valores de Hb superiores a 12,0 g/dL y 13,0 g/dL y los que mantuvieron valores de Hb inferiores a 12,0 g/dL y 13,0 g/dL, respectivamente, a los dos años de tratamiento con EPO (Tabla 83).

**Tabla 83. Características basales de los pacientes que alcanzaron valores de Hb > 12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL a los 24 meses de tratamiento.**

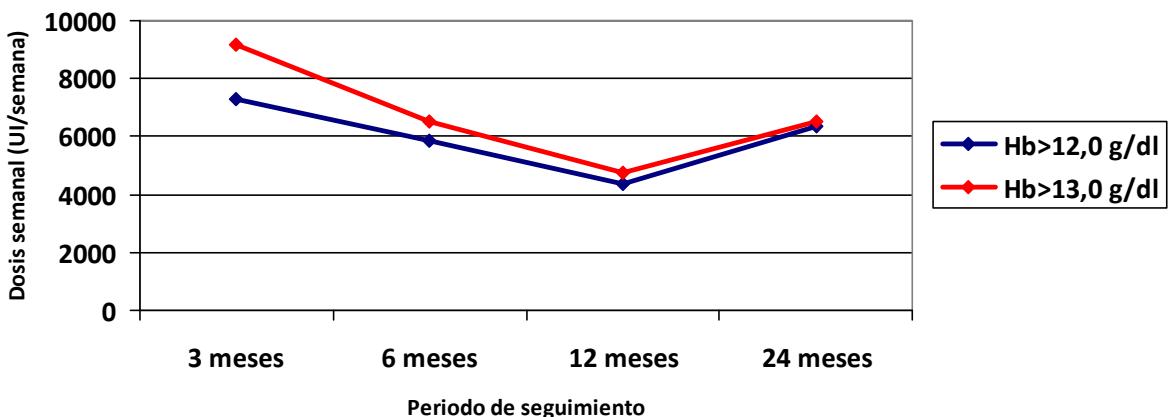
	Valores de Hb>12,0 g/dL			Valores de Hb>13,0 g/dL		
	n	media $\pm$ DE	p valor*	n	media $\pm$ DE	p valor*
Edad (años)	17	74,0 $\pm$ 8,8	0,273	4	69,7 $\pm$ 8,0	0,118
Charlson	17	7,5 $\pm$ 3,7	0,982	4	9,8 $\pm$ 3,3	0,127
Hb (g/dL)	16	9,9 $\pm$ 1,0	0,209	3	10,0 $\pm$ 0,4	0,651
MDRD (mL/min $\times$ 1,73 m $^2$ )	16	21,4 $\pm$ 6,3	0,062	3	20,4 $\pm$ 3,8	0,333
Fe ( $\mu$ g/dL)	11	67,3 $\pm$ 44,8	0,782	1	66,0	1,000
Ferritina (ng/mL)	11	179,3 $\pm$ 165,4	0,351	1	91,4	0,448
Transferrina (mg/dL)	11	209,1 $\pm$ 65,0	0,782	1	259,4	0,269
IST (%)	12	25,2 $\pm$ 15,6	0,762	1	17,8	0,480
	n (%)	p valor*		n (%)	p valor*	
Sexo (Hombre)	9 (52,9)	0,725		2 (50,0)	1,000	
DM	10 (58,8)	0,624		2 (50,0)	1,000	
ICC	2 (11,8)	0,320		0 (0,0)	0,568	
HTA	16 (94,1)	0,432		4 (100,0)	1,000	
Dislipemia	12 (70,6)	0,624		2 (50,0)	0,626	

\* Chi-cuadrado; t-Student; U-Mann Whitney.

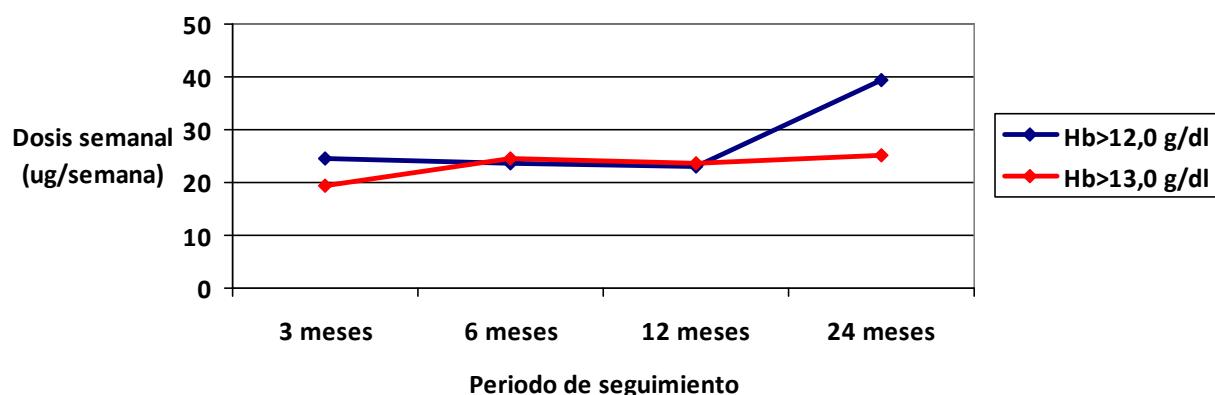
• p $\leq$ 0,05.

### **3.8.3.5. Dosis medias semanales de AEE en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento.**

A continuación se representan las dosis medias semanales de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  utilizadas en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL de Hb durante el periodo de seguimiento (Fig. 14 y Fig. 15, respectivamente).



**Fig. 14. Dosis medias semanales de epoetina  $\beta$  (UI/semana) en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento.**



**Fig. 15. Dosis medias semanales de darbepoetina  $\alpha$  ( $\mu$ g/semana) en los pacientes que superaron los 12,0 g/dL y 13,0 g/dL durante el periodo de seguimiento.**

### 3.8.3.6. Ocurrencia de EA y valores de Hb>12,0 g/dL y Hb> 13,0 g/dL.

Se estudió si la ocurrencia de los EA cardiovasculares se asoció con alcanzar valores de Hb>12,0 g/dL o Hb<12,0 g/dL; sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco existieron diferencias significativas en EA entre los pacientes que alcanzaron valores de Hb>13,0 g/dL o Hb<13,0 g/dL.

## **4. DISCUSION.**

### **4.1. Discusión de resultados.**

#### **4.1.1. Estudio descriptivo de los pacientes del estudio.**

Para este trabajo se ha seleccionado la ERC por ser un importante problema de salud pública que afecta a un porcentaje significativo de la población debido al envejecimiento y a trastornos altamente prevalentes como la HTA, la DM y la enfermedad vascular.

Este estudio se ha centrado, concretamente, en el manejo de la anemia, una de las complicaciones más frecuentes de la ERC. En el estudio MICENAS I (27) (de cohorte transversal, multicéntrico, realizado en condiciones de práctica clínica real, que incluyó 504 pacientes con ERC en estadios 3,4 y 5 noD atendidos en las CCEE de Nefrología en Cataluña), la prevalencia de anemia (definida como Hb<13,5 g/dL en varones o Hb<12,0 g/dL en mujeres o pacientes en tratamiento con AEE) fue del 58,5% y el 68,0% (n=135) estaba recibiendo tratamiento con un AEE. En el estudio multicéntrico MERENA (75), que incluyó 1.129 pacientes con ERC grado 3 y 4, la prevalencia de anemia fue del 51,3%.

Hasta el momento se han realizado 16 estudios previos que comparan la efectividad y seguridad de darbepoetina  $\alpha$  frente a epoetina  $\alpha$  o  $\beta$  en un total de 2.955 sujetos (rango 30-522 sujetos), aunque sólo 3 de ellos (*Akizawa et al* (2011) (51); *Hirakata et al* (2010) (76) y *Locatelli et al* (2001) (77)) incluyeron pacientes con ERC grados 3-5 noD, con valores de Hb objetivo entre 9,0-13,0 g/dL. El estudio de *Locatelli et al*(77), multicéntrico, randomizado y abierto, evaluó la eficacia y seguridad de darbepoetina  $\alpha$  en comparación con rHuEPO en pacientes rHuEPO-naïve con ERC-noD para alcanzar un valor objetivo de Hb $\geq$ 11,0 g/dL. En los estudios de *Akizawa et al* (51) y *Hirakata et al* (76), el valor de Hb objetivo fue mayor en el brazo de darbepoetina  $\alpha$  que de epoetina  $\beta$ . El estudio de *Akizawa et al* (51), randomizado, multicéntrico, abierto, con grupo-paralelo; evaluó la seguridad de mantener niveles objetivo de Hb elevados (11,0-13,0 g/dL) con darbepoetina  $\alpha$  frente a valores de Hb bajos (9,0-11,0 g/dL) con rHuEPO en pacientes japoneses con ERC-noD.

Las conclusiones obtenidas en los estudios previos que comparaban darbepoetina  $\alpha$  con otras opciones de tratamiento similares son escasas, poco concluyentes y no proporcionan información suficiente para la elección del tipo de AEE a utilizar (42).

#### **4.1.1.1. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio.**

En el estudio se han incluido un total de 269 pacientes con ERC-noD, excluyéndose aquellos que recibían TRS y los portadores de un injerto renal funcionante por requerir un manejo diferente de la anemia.

##### Características sociodemográficas de los pacientes del estudio

En nuestra serie, el 59,9% de los pacientes que inician tratamiento con AEE son varones. En la cohorte MICENAS I (27), los varones presentaban mayor prevalencia de anemia que las mujeres aunque no de forma significativa (59,9% versus 59,3 %), lo que podría justificar que se prescriban más AEE en el sexo masculino. En el estudio de *Locatelli et al* (77), que incluyó pacientes rHuEPO-naïve (es decir, que no habían recibido tratamiento con rHuEPO en las 12 semanas previas a la primera dosis del fármaco de estudio), más de la mitad de los pacientes que iniciaron tratamiento con un AEE fueron varones (54%). También en el estudio de *Moroletti M et al* (78), cuyo objetivo fue evaluar el manejo terapéutico de los pacientes con ERC-noD, el 54,9% de los pacientes fueron varones. Sin embargo, en los estudios de *Akizawa et al* (51) y *Hirakata et al* (76), más de la mitad de los pacientes que iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  o rHuEPO fueron mujeres (53,0% y 56,0%, respectivamente). También en el estudio EPIRCE (1) la relación hombre:mujer fue 0,9.

Los pacientes más añosos son los que presentan mayor prevalencia de anemia y por tanto los que requieren iniciar tratamiento con AEE (27). La edad media de inicio de nuestros pacientes (74,7 años) es elevada en comparación con los pacientes rHuEPO naïve del estudio de *Locatelli et al* (77) (61 años, rango 19-87 años). La edad media basal en otros estudios también fue inferior. En los pacientes del estudio SONDA (78) (Survey Of Non-Dialysis Outpatients) fue de  $67,5 \pm 14,6$  años y en la cohorte MICENAS I (27) de 67,8 años. Esta mayor edad en nuestra serie, el 65,7% de los pacientes es

mayor de 75 años, concuerda con los estudios nacionales de prevalencia de ERC. En el estudio EPIRCE (1), el 25,8% de los pacientes con ERC era mayor de 64 años y el 33,7% de los pacientes mayores de 70 años que acudían a los CAP catalanes tenían un FG<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (estudio EROCAP) (2). A medida que avanza el proceso de envejecimiento, la función renal disminuye probablemente por los cambios que se producen en la estructura renal (79) y por la presencia de comorbilidades como la DM o las enfermedades cardiovasculares (80). De hecho, el FG desciende desde un valor máximo de aproximadamente 140 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en la tercera década de la vida a un ritmo aproximado de 8 mL/min por década (81). En una revisión sistemática que incluyó 26 estudios realizados en diferentes poblaciones, la prevalencia media de ERC fue del 7,2% en personas entre 30 o más años y variaba entre el 23,4%-35,8% en personas mayores de 64 (80).

En cuanto a los criterios diagnósticos, nuestros pacientes presentan mayoritariamente ERC estadio 4 (60,0%), seguido de estadio 3 (22,5%) y estadio 5 (14,3%) al inicio del tratamiento con AEE. Estos datos concuerdan con los del estudio MICENAS I (27), en el que el 46,6% de los pacientes con ERC estadio 4 recibían tratamiento con AEE frente al 12,2% de los pacientes en estadio 3a ( $p<0,001$ ). La anemia asociada a ERC puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3), con descensos de la Hb cuando la FGe se sitúa alrededor de 70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (hombres) y 50ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mujeres). Sin embargo, lo más habitual es que aparezca en ERC estadio 4 y que se agrave a medida que progresá la ERC (32). Por tanto es razonable que el tratamiento con AEE sea más frecuente a medida que progresá la ERC y disminuya el FGe porque la prevalencia de anemia también aumenta. De hecho en la cohorte MICENAS I (27), el 35,3%, 52,1%, 73,7% y 97,5% de los pacientes con ERC estadios 3 a, 3 b, 4 y 5 respectivamente, presentaban anemia.

En nuestro estudio, las etiologías principales de ERC (nefroangioesclerosis (37,2%), nefropatía diabética (18,2%) y causa no filiada (16,7%)) coinciden con las causas más frecuentes de ERC en los servicios de nefrología españoles. En el estudio de *Marín R et al* (82), el 39% de casos presentaba nefroangioesclerosis, seguido de nefropatía diabética (20%) y nefropatía glomerular (14%). En la cohorte MICENAS I, la causa principal de ERC también fue la nefroangioesclerosis (25,0%) seguida de la

causa no filiada (25,4%) y la nefropatía diabética (16,3%) (27). En contraposición, en dos estudios japoneses que incluían pacientes jóvenes (media de edad <65 años) con poca patología vascular, la causa principal de ERC fue la glomerulonefritis (51) (76). La nefroangioesclerosis o nefropatía hipertensiva es la causa de ERC más frecuente, siendo una entidad con perfiles clínicos poco concretos que agrupa a los pacientes hipertensos con ERC en los que no se aprecian causas reconocibles de otras patologías. Además, una gran proporción de pacientes con ERC de causa no filiada, estadios 3-4 y edad>70-75 años que se ven en las consultas externas de nefrología es posible que correspondan a nefropatías hipertensivas (82). El diagnóstico suele hacerse por exclusión y por una situación clínica sugestiva (edad avanzada, HTA de largo tiempo de evolución, HVI, insuficiencia renal inicialmente ligera y proteinuria < 0,5-1 g/24 horas); y al igual que ocurre con la nefropatía diabética, casi nunca se recurre a la biopsia renal para asegurar el diagnóstico. Esta actitud puede ser razonable en muchos casos pero es, sin duda, una fuente de falsos diagnósticos (83). La nefropatía diabética y la causa no filiada son las etiologías que presentan mayor prevalencia de anemia en la cohorte MICENAS I (27), lo cual justifica que sean dos de las causas de ERC más frecuentes en los pacientes de nuestro estudio, que tienen anemia y además están en tratamiento con AEE.

### Comorbilidades de los pacientes del estudio

Encontramos una alta prevalencia de factores de riesgo potenciales para la ERC: HTA (85,9%), dislipemia (46,5%), DM (46,5%); con frecuencias similares al estudio EROCAP (2): HTA (66,7%), dislipemia (48%) y DM (31,5%). En el estudio de Locatelli *et al* (77), la HTA fue el factor de riesgo cardiovascular más frecuente (87%) y la DM la causa principal de ERC (24%). En el estudio de Heras M *et al* (84), que realizó un seguimiento clínico de la función renal y de los pronósticos asociados a la ERC (morbilidad, mortalidad, desarrollo de la nefropatía terminal) en ancianos españoles reclutados en las CCEE de Geriatría y Nefrología, el 83% presentaban HTA y un 35% tenían DM. En la cohorte SONDA (78), el 73,3% de los pacientes se diagnosticaron con HTA y el 31,0% con DM. En pacientes en predialisis, la prevalencia de HTA y DM fue todavía más elevada en los estudios de Guerreo-Riscos *et al* (85) (96% y 29,4%, respectivamente) y Rodríguez-Villareal *et al* (86) (97,4% y 33,0%). La evidencia disponible sugiere que la HTA y la DM son los principales factores iniciadores y de susceptibilidad de ERC (87) (88). La HTA es un factor que está

relacionado con el inicio del daño renal y al mismo tiempo con su progresión, independientemente de otras variables como la edad y la función renal basal. El incremento de la presión intraglomerular y la proteinuria son dos de los elementos patogénicos directamente relacionados con la HTA y la progresión del daño renal (88). La ERC es una complicación frecuente de la DM y debido a la alta prevalencia de ERC y DM en la población anciana, no es de extrañar que casi la mitad de los pacientes de nuestro estudio sean diabéticos (81). En el estudio de *Lou Arnal et al* (89), la prevalencia de ERC en pacientes españoles con DM tipo 2 controlados en Atención Primaria (edad media,  $67,9 \pm 13$  años) según criterios K/DOQI (4), fue del 34,6%.

Como se comentó anteriormente, los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones cardiovasculares (84). La cardiopatía isquémica es el evento cardiovascular previo más frecuente en nuestros pacientes (25%), mientras que en el estudio EPIRCE (1) fueron los episodios vasculares periféricos (10,8%), la cardiopatía isquémica (5,1%) y la enfermedad cerebrovascular (1,7%). Destaca que un número elevado de nuestros pacientes (35%) había presentado algún evento cardiovascular previo al inicio del tratamiento con AEE si se compara, por ejemplo, con el estudio de *Akizawa et al* (51), en el que la presencia de eventos cardiovasculares fue inferior al 18%; o con el estudio EROCAP (2), en el que la prevalencia de eventos cardiovasculares (IC, enfermedad coronaria, ACV o arteriopatía periférica) fue inferior al 10%. El principal motivo de estas diferencias es que nuestros pacientes son añosos, presentan anemia y la mayoría son hipertensos con diabetes y/o dislipemia.

En el estudio de *Martínez-Gallardo R et al* (90), un 17% de los pacientes con ERC avanzada (FG medio de  $15,0 \pm 5,0$  mL/min), desarrolló al menos un episodio de IC. La incidencia de IC fue todavía mayor en nuestros pacientes (26%), que como ya se ha comentado presentan factores de riesgo que incrementan significativamente la probabilidad de desarrollar esta complicación vascular.

En nuestra serie, el porcentaje de obesos (32%) es mayor que en el estudio EPIRCE (26,1%) (1) con un valor medio de IMC ( $27,2 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>) inferior al EROCAP ( $28,1 \pm 4,6$  kg/m<sup>2</sup>) (2). Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela ya que sólo se dispone del valor de IMC para 44 de los 269 pacientes incluidos en el estudio. La obesidad produce una serie de cambios hemodinámicos, estructurales y funcionales del riñón que favorecen la ERC (91)(92), demostrándose la asociación entre sobrepeso y obesidad y pérdida de función renal (93). *Bavbek et al* (92) establecieron que el

incremento del estado de inflamación mediado por la proteína c reactiva (PCR) que se produce en los pacientes obesos podría desarrollar la ERC.

A pesar de que el hábito tabáquico es frecuente entre los pacientes del estudio EPIRCE (25,5%) (1) y EROCAP (18,6%) (2), en nuestro estudio un reducido número de pacientes son fumadores activos (7,8%). Una posible explicación es que antes de iniciar el tratamiento con AEE, estos pacientes han tenido otras patologías previas que les han hecho suspender el tabaco. En el estudio EPIRCE (1), por ejemplo, el mayor porcentaje de ex – fumadores presentaban estadios de ERC grado 4.

### Tratamientos concomitantes

Para alcanzar los objetivos de control tensional, un elevado porcentaje de nuestros pacientes está en tratamiento con fármacos que bloquean el SRAA (58,0%), bien mediante IECA o ARAII, lo que puede justificarse por los efectos de estos fármacos para prevenir el daño renal (94). En un estudio taiwanés, pacientes con anemia asociada a ERC-noD en tratamiento con AEE e hipertensos en terapia con IECA/ARAII, presentaron menor riesgo de iniciar TRS a largo plazo o muerte en un 6% (95). También en el estudio observacional retrospectivo SONDA (78), que incluyó 368 pacientes italianos y cuyo objetivo fue evaluar el manejo terapéutico de los pacientes con ERC-noD, un número importante de pacientes recibía tratamiento con IECAs o ARA II (40,1%).

Casi la mitad de los pacientes del estudio (45,0%) tiene prescrito tratamiento antihipertensivo combinado, considerado de primera elección en caso de un elevado riesgo cardiovascular como la ERC-noD (96) y especialmente nuestros pacientes, con mucha comorbilidad cardiovascular asociada. En el estudio de *Minutolo et al* (97), que evaluó la asociación entre la variabilidad en los niveles de Hb y la supervivencia renal en adultos italianos con ERC-noD y anemia ( $Hb < 11,0$  g/dL) los pacientes estaban en tratamiento con una media de  $2,6 \pm 1,0$  fármacos antihipertensivos.

Los diuréticos son los hipotensores más utilizados (74,0%) al igual que en el estudio de *Morosetti et al* (78) (60,0%) ya que contribuyen al control de la PA y tienen el beneficio adicional de prevenir episodios de IC.

Destaca que un 20,1% de los pacientes del estudio requieren la utilización de antidiabéticos orales para el manejo de la DM. Las estrategias terapéuticas que no suponen un incremento del riesgo de hipoglucemia, individualizando el objetivo de

control glucémico, son las de elección en la ERC. El riesgo que presenta la hipoglucemia severa en tratamiento intensivo es muy alto y está favorecido por cambios en la ingesta debidos a anorexia. Además, la ausencia de síntomas adrenérgicos por neuropatía autonómica que alertan al paciente en las primeras fases de hipoglucemia, dificultan su tratamiento precoz. Debido a que los pacientes con ERC (estadios 3-5) y especialmente los ancianos son muy susceptibles a la iatrogenia, la metformina y los antidiabéticos orales de eliminación renal deben utilizarse con precaución en esta población. Por tanto, se requeriría un estudio posterior para evaluar la utilización de antidiabéticos orales, ya que las guías de práctica clínica recomiendan no administrar antidiabéticos orales de eliminación renal en pacientes con ERC estadio 4 y utilizarlos de forma individualizada en ERC estadio 3b (6).

Como se comentó anteriormente, existen suficientes evidencias del beneficio de tratar la dislipemia en la ERC, considerados de alto o muy alto riesgo cardiovascular. De hecho, casi la mitad de los pacientes del estudio está en tratamiento con estatinas (47,2%). Las estatinas en monoterapia han demostrado la capacidad de reducir complicaciones cardiovasculares en estadios de ERC 2 y 3 (98) (99); y asociadas a ezetimiba la capacidad de reducir eventos cardiovasculares en estadios de ERC 3, 4 y 5 (16).

Sólo el 3,3% de nuestros pacientes tienen prescrito un AINE al inicio del tratamiento con AEE, lo cual es positivo, ya que su utilización en pacientes con ERC debe limitarse por el riesgo de deterioro de la función renal. Los AINES a nivel renal causan daño por vasoconstricción al inhibir el efecto beneficioso de las prostaglandinas. Así que siempre que sea posible, se debe evitar su utilización en pacientes con ERC independientemente de la etapa en la que se encuentren para evitar la progresión de la enfermedad, preservar la función renal residual y prevenir otras complicaciones (6).

Para finalizar este apartado, comentar que un porcentaje importante de nuestros pacientes está en tratamiento con benzodiacepinas (23,4%) y antidepresivos (18,2%), lo cual está justificado, ya que la ansiedad y la depresión son los trastornos psicológicos que se han asociado con mayor frecuencia a la ERC (100) y además comprometen desfavorablemente su evolución. De hecho, la depresión es muy frecuente en los pacientes con ERC: uno de cada cinco enfermos con ERC presenta depresión (101). Actualmente se dispone de poca información sobre la seguridad de los fármacos

antidepresivos en la ERC y los principales problemas para su indicación tendrían que ver con las interacciones farmacológicas.

#### Datos analíticos

En cuanto al metabolismo mineral, las cifras de calcio y fósforo basales en nuestra serie están mayoritariamente en el rango de la normalidad. La excreción urinaria deficiente de fósforo se produce desde estadios iniciales de la ERC. Sin embargo, los mecanismos compensadores son capaces de mantener los niveles de fósforo sérico dentro de la normalidad hasta que el deterioro de la función renal es muy avanzado (102).

Se confirma la ``deficiencia`` de vitamina D (25-OH-D) (valores séricos <15 ng/l) y valores de PTH elevados. En el estudio de *Rodríguez-Villareal I et al* (22), la prevalencia de deficiencia de 25-OH-D en pacientes con ERC seguidos en consulta de predialisis fue también alta (sólo un 6% de los 79 pacientes estudiados tenían niveles > 15 ng/mL). La reducción de la masa renal funcional y el incremento precoz de FGF-23 favorecen la disminución de la 1-alfa-hidroxilasa y de calcitriol, favoreciendo el descenso de absorción intestinal de calcio y la estimulación de la PTH (20). La pérdida de apetito por la uremia y la restricción alimentaria que presentan los pacientes con ERC también puede explicar el descenso de vitamina D (22).

#### **4.1.1.2. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio por tipo de AEE.**

A diferencia de los estudios realizados previamente para evaluar la efectividad y seguridad de los AEE, todos ellos randomizados, nuestro estudio se ha realizado en condiciones de práctica clínica habitual y el manejo de los AEE se ha hecho en base a la experiencia previa de los nefrólogos del HUMS. Este es el motivo por el que los dos grupos de tratamiento en función del tipo de AEE recibido no son homogéneos. Como se comenta a continuación, en nuestro medio la tendencia es iniciar tratamiento con epoetina  $\beta$  en pacientes con más comorbilidad cardiovascular y reservar darbepoetina  $\alpha$  para aquellos con estadios de ERC más avanzados y menor comorbilidad cardiovascular concomitante.

En nuestro estudio, al igual que en los trabajos previos que comparan darbepoetina  $\alpha$  con rHuEPO (51) (76) (77), no existen diferencias significativas en las características demográficas (sexo y edad) en función del tipo de AEE recibido. La mayoría de los pacientes que inician tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  o epoetina  $\beta$  son varones (61,7% vs 52,6%, respectivamente), de forma similar al estudio de *Locatelli et al* (77) (el 54,0% y 51,0% de los pacientes que recibieron darbepoetina  $\alpha$  y rHuEPO, fueron varones). En el estudio de *Akizawa et al* (51), tampoco existían diferencias significativas en el sexo de los pacientes en función del AEE administrado, aunque predominaba el sexo femenino (el 50,3% y 55,6% de los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  y rHuEPO, respectivamente, fueron mujeres ( $p=0,340$ )).

La edad media de inicio es elevada para ambos grupos de tratamiento sin existir diferencias significativas en función del tipo de AEE (darbepoetina  $\alpha$  vs epoetina  $\beta$ :  $75,3 \pm 13,2$  años vs  $75,0 \pm 10,1$  años ( $p=0,691$ )). En el estudio de *Akizawa et al* (51), tampoco existieron diferencias entre el grupo que recibió darbepoetina  $\alpha$  y rHuEPO, sin embargo, la edad media de inicio del tratamiento con AEE fue menor ( $65,2 \pm 11,8$  años vs  $64,1 \pm 11,7$  años, respectivamente ( $p=0,422$ ))).

La nefroangioesclerosis fue la etiología de ERC más frecuente en para ambos grupos de tratamiento: darbepoetina  $\alpha$  (46,8%) y epoetina  $\beta$  (35,1%). En otros estudios previos, las principales causas de ERC tanto en los pacientes que recibieron darbepoetina  $\alpha$  como rHuEPO fueron la DM (25% vs 22%, respectivamente) y la glomerulonefritis (19% vs 27%) en el estudio de *Locatelli et al* (77); y la nefropatía diabética (21,1% vs 22,5%) y glomerulonefritis (43,5% vs 43,1%) en el de *Akizawa et al* (51).

En nuestro trabajo, los pacientes que inician tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  presentan estadios de ERC más avanzados que aquellos que reciben epoetina  $\beta$  ( $p<0,001$ ). Estas diferencias podrían explicarse por consideraciones clínicas. Los pacientes con ERC estadio 4 tienen un seguimiento más continuo en las consultas de ERCA (Enfermedad Renal Crónica Avanzada) del Servicio de Nefrología del HUMS con mayor frecuencia de revisiones y mayor facilidad para utilizar el AEE de vida media prolongada, porque permite controlar mejor los niveles de Hb (27) a la vez que se detectan los posibles riesgos asociados en las visitas de seguimiento. Para los pacientes con grados de ERC menos avanzados, que no tienen tanta frecuencia de revisiones, quizás se prefiere utilizar dosis bajas semanales de epoetina  $\beta$  para un control más

sencillo del valor de Hb. En los estudios previos realizados no se detectaron diferencias en el grado de ERC en función del AEE utilizado. En el estudio de *Locatelli et al* (77), la media de FG fue de 15,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 7-44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) en el grupo que recibió darbepoetina  $\alpha$  y de 15,7 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (rango 4-33) en el que recibió rHuEPO. En el estudio de *Akizawa et al* (51), el FG según el tipo de AEE administrado (darbepoetina  $\alpha$  vs rHuEPO) fue de 19,04±6,96 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> vs 18,57±6,32 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p=0,525$ ).

Los pacientes que iniciaron tratamiento con epoetina  $\beta$  tienen más comorbilidad cardiovascular que los que recibieron darbepoetina  $\alpha$ , más IC ( $p=0,002$ ) y más cardiopatía isquémica ( $p=0,028$ ). Los pacientes con IC o cardiopatía isquémica requieren niveles de Hb más bajos, y es quizás por este motivo por lo que se prefiere la epoetina  $\beta$ , ya que permite ajustar los niveles de Hb con mayores frecuencias de administración, por precaución para evitar alcanzar valores de Hb elevados. Por el contrario, no se encontraron diferencias significativas en los antecedentes previos de enfermedad cardiovascular entre los pacientes que iniciaron darbepoetina  $\alpha$  o rHuEPO en el estudio de *Akizawa et al* (51), probablemente porque eran pacientes jóvenes con pocos factores de riesgo cardiovascular.

Al igual que en nuestro estudio, la HTA fue la comorbilidad concomitante más frecuente para los dos grupos de tratamiento en el estudio de *Locatelli et al* (darbepoetina  $\alpha$  (91%) y rHuEPO (84%)) (77). También de forma similar a nuestros resultados, no se encontraron diferencias en la utilización de antihipertensivos, ARA II o IECA en función del tipo de AEE recibido en el estudio de *Akizawa et al* (51).

#### **4.1.1.3. Descripción de las características basales de los pacientes del estudio por sexo.**

A pesar de que la mayoría de los pacientes que iniciaron tratamiento con AEE en nuestra serie fueron varones, la ERC afecta en general más frecuentemente a las mujeres que a los varones independientemente de la edad (63). A nivel nacional, el ratio hombre: mujer fue de 0,9 en el estudio EPIRCE (1). En el EROCAP (2) se observó mayor porcentaje de FG<60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en el sexo femenino (28,3% versus 13,4% en hombres), teniendo los varones 3,25 veces más posibilidades de tener un FG>60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> que las mujeres. A nivel internacional, el estudio australiano de *Chadban et al* (103) concluyó que existían diferencias significativas entre géneros en la

prevalencia de ERC (9,3% en varones y 13,0% en mujeres, p=0,002); y la prevalencia también fue mayor en las mujeres que en los varones suizos (11,5% vs 4,5%, respectivamente) (104). Estos datos podrían justificarse por la tendencia de la fórmula MDRD-4 a subestimar en ellas el FG. La menor utilización de rHuEPO en estos estudios en la mujer corroboraría este sesgo en el cálculo del FG. Las diferencias en la estructura y hemodinámica glomerulares y el metabolismo hormonal también podrían desempeñar un papel importante en la disparidad de géneros (63).

En nuestro estudio, las mujeres inician el tratamiento con AEE con más edad que los varones (p=0,029). El riesgo cardiovascular en el sexo femenino va aumentando a partir de la mediana edad con la menopausia, por lo que las mujeres presentan la ERC en edades más avanzadas que los varones y cuando requieren AEE para el tratamiento de la anemia son más añosas. Por ejemplo en el estudio de *Heras M et al* (84), que realizó un seguimiento clínico de la función renal y de los pronósticos asociados a la ERC (morbilidad, mortalidad, desarrollo de la nefropatía terminal) en ancianos españoles reclutados en las CCEE de Geriatría y Nefrología, la mayoría de los pacientes fueron mujeres (69%) con una edad mediana de 83 años, (rango 69-97 años).

Registramos en los varones un mayor porcentaje de antecedentes de cardiopatía isquémica y de otros eventos previos cardiovasculares, lo que justifica que las prescripciones de antiagregantes sean más frecuentes en el sexo masculino. Las diferencias de género en las tasas de incidencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular también se observan en la población general española (105). Las tasas de incidencia de IAM oscilaron entre 135-210 casos nuevos anuales por cada 100.000 varones y entre 29-61 por cada 100.000 mujeres entre 25 y 74 años. Las tasas de incidencia de enfermedad cerebrovascular por 100.000 habitantes se estiman en 364 en hombres y 169 en mujeres. Si la incidencia se midiera en población mayor de 69 años, las tasas se elevarían a 2.371 en hombres y 1.493 en mujeres (106).

Observamos que el mayor porcentaje de fumadores y ex – fumadores son varones, lo cual también se relaciona con los datos para la población general en España. En el año 2015, el porcentaje de hombres fumadores diarios en la franja de edad de 65 a 74 años fue de un 16,4%, mientras que el de mujeres del 6,7% (107).

En cuanto a los valores analíticos, los varones presentan cifras superiores de creatinina sérica basal probablemente porque tienen más masa muscular que las mujeres. Sin embargo, no existen diferencias significativas en el FG entre los hombres

y mujeres del estudio porque la fórmula MDRD-4 corrige las diferencias de creatinina debido a la masa muscular. Aunque la creatinina sérica es un biomarcador comúnmente utilizado para predecir la función renal, puede estar afectado por varios factores como el género, la masa muscular, la raza, hábitos dietéticos y la utilización de determinados medicamentos.

Merece destacar que las mujeres con ERC-noD y anemia en tratamiento con AEE toman de forma significativa más benzodiaepinas y antidepresivos que los varones, lo cual podría justificarse porque las mujeres sufren el triple de trastornos de depresión y ansiedad que los hombres debido principalmente a factores hormonales. Según datos recogidos en la *“Estrategia de Salud Mental del Sistema Nacional de Salud”*, el riesgo de que la población general española desarrolle, al menos, un episodio de depresión grave a lo largo de la vida es casi el doble en mujeres (16,5%) que en hombres (8,9%) (108).

#### **4.1.1.4. Cambio de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento.**

##### **Descripción de las características de los pacientes que cambian de tipo de AEE.**

Con frecuencia los pacientes que inician tratamiento con epoetina  $\beta$ , una vez estables, cambian a darbepoetina  $\alpha$  porque la administración de los AEE de vida media prolongada permite una menor frecuencia de administración, mejorar la estabilidad de la Hb y el cumplimiento del paciente. Los pacientes que cambian de darbepoetina  $\alpha$  a epoetina  $\beta$ , son aquellos que requieren valores objetivo de Hb menores y en los que se prefiere utilizar un AEE de vida media corta con mayores frecuencias de administración para un mayor control de la Hb. Los pacientes que cambian de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  o viceversa, inician el tratamiento con AEE con dosis dentro de las recomendadas en ficha técnica (40) (35) y niveles basales de Hb adecuados (6).

En nuestro estudio, los pacientes que cambian de tipo de AEE tienen estadios más precoces de ERC. A medida que progresan la ERC, la prevalencia de anemia va siendo mayor y su severidad está en relación inversa con el grado de función renal (33). Esto podría explicar que los pacientes con grados de ERC menos avanzados requieran más ajustes de dosis y de tipo de AEE hasta llegar a estadios más avanzados de la ERC (estadios 4-5), en los que se prefiere la prescripción de los AEE con una vida media más prolongada para el control de la anemia (27).

#### **4.1.1.5. Descripción de la terapia de estudio.**

La elección del tipo de AEE, dosis y frecuencia de administración fue una decisión del nefrólogo basándose en las guías de práctica clínica y en su propia experiencia. Como se comentó anteriormente, las guías KDIGO (2012) (6) recomiendan elegir el tipo de AEE según el perfil farmacocinético, seguridad, eficacia, coste y disponibilidad del mismo. No todos los AEE están disponibles en todos los países y sus costes varían, siendo, por ejemplo, darbepoetina α el AEE más caro en EEUU pero la alternativa más barata en China. Por tanto, la vía y frecuencia de administración deberían ser los principales criterios para prescribir un AEE (56).

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio reciben el tratamiento con AEE por vía sc. A parte de ser la vía de administración más conveniente para los pacientes en predialisis, también es más coste-efectiva que la iv, ya que el medicamento puede ser administrado por el propio paciente o su cuidador en el domicilio después de recibir la formación adecuada (109). No se dispone de datos que comparan la vía de administración sc con la iv en pacientes con ERC estadios 3-5 (42).

La frecuencia de administración del AEE es un criterio importante para elegir el tipo de AEE a utilizar. De los dos AEE que se estaban empleando en la CA de Aragón en el momento del estudio, el AEE con una vida media más prolongada, darbepoetina α, es el más prescrito en nuestros pacientes (64,7%) que recordemos que presentan mayoritariamente ERC estadio 4 (60,0%). En el estudio MICENAS I (27), el control de la anemia en los estadios más avanzados de la ERC (4-5) también se consigue mayoritariamente con este tipo de AEE.

Una de las razones del mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con darbepoetina α puede estar motivada porque corrige y mantiene las concentraciones de Hb más estables con una menor frecuencia de administración que rHuEPO, lo que supone un beneficio tanto para los pacientes como para los facultativos encargados de su manejo (77), permitiendo espaciar más las visitas al nefrólogo.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta para elegir un AEE con un intervalo de dosificación prolongado podría ser la tasa de disminución de la Hb cuando se alcanzan valores de Hb elevados y la EPO debe suspenderse. Sin embargo, para disminuir los valores de Hb de 14,0 g/dL a 12,0 g/dL una vez retirado el AEE en un estudio que comparaba la administración sc de epoetina α 2 veces/semana vs darbepoetina α 1 vez/semana en pacientes en predialisis, el tiempo medio necesario fue

similar para ambos AEE: 9 semanas para epoetina  $\alpha$  vs 7 semanas para darbepoetina  $\alpha$  (43). Por lo tanto, son necesarios más estudios que comparan los AEE administrados con intervalos más prolongados, como quincenal o mensualmente.

Si a la hora de elegir el tipo de AEE a utilizar se tuviera en cuenta el dolor en el punto de inyección de cada uno de ellos, las preferencias de los pacientes serían otras. En el estudio COMFORT (110), que incluyó pacientes con ERC (grado 3-4) (n=29), en DP (n=11) y pacientes trasplantados (n=8), el 65% prefería el tratamiento con epoetina  $\beta$  frente a darbepoetina  $\alpha$  (10%) ( $p<0,001$ ). En otro estudio realizado en voluntarios sanos, la inyección sc de darbepoetina  $\alpha$  fue significativamente más dolorosa que la de epoetina  $\beta$  (111). En pacientes pediátricos, incluso, las diferencias observadas en el dolor en el sitio de inyección limitan la administración de darbepoetina  $\alpha$  (112).

#### **4.1.2. Indicación del tratamiento con AEE.**

##### Hemoglobina

Las indicaciones de administración de los AEE en nuestra serie se aproxima a las recomendaciones de las guías para el manejo de la anemia en ERC (6)(46)(77). El valor basal medio de Hb parece adecuado para iniciar tratamiento con EPO. La media de Hb es de  $10,2\pm1,3$  g/dL y el 75,8% de los pacientes inicia el tratamiento con cifras de Hb basales  $<11,0$  g/dL. Un 59,2% superan el margen inferior de Hb establecido por las guías europeas (113), sugiriendo el inicio de EPO antes de que la Hb caiga por debajo de 10,0 g/dL. El motivo podría ser que en el momento del estudio había más preocupación por tener valores de Hb $<10,0$  g/dL y se iniciaba el tratamiento con EPO con valores de Hb más elevados para evitar que la Hb disminuyera hasta esta cifra. Sin embargo, dado los riesgos potenciales asociados con mantener valores de Hb $\geq13,0$  g/dL, el objetivo terapéutico de Hb se ha rebajado (114). Actualmente se prefiere iniciar el tratamiento con EPO con valores de Hb más bajos (Hb $<10,0$  g/dL) para mantener valores de Hb entre 10,0-12,0 g/dL, dado que la corrección total de la anemia durante el tratamiento con AEE no está indicada por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento de efectos adversos (32).

Así, en el 24,2% de nuestros pacientes iniciamos el tratamiento con AEE con valores de Hb más elevados (Hb media de  $11,6\pm0,5$  g/dL) que en el estudio MICENAS I (27), en el que el 32,0% de los pacientes con Hb $<11,0$  g/dL no recibían terapia con

AEE para la anemia. Esto podría explicarse porque el tratamiento para la anemia – y por tanto el objetivo de Hb - debe individualizarse para cada paciente en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas, valorándose los posibles riesgos-beneficios del mismo. De hecho las recomendaciones actuales consideran iniciar tratamiento con EPO con valores de Hb<11,0 g/dL si el paciente es joven, activo y/o con síntomas de anemia para facilitar una mejor calidad de vida (32).

### Patrón férrico

La mitad de los pacientes presenta ferropenia (ferritina<100 ng/mL y/o de ISAT<20%) a pesar de que el 40,0% recibe suplementos de hierro, lo que demuestra que la respuesta a la ferroterapia no está siendo la adecuada o que el tratamiento con hierro es insuficiente. Esto podría deberse a la eficacia limitada de los suplementos orales de hierro (115), porque aunque en los pacientes con ERC la absorción del hierro por vía oral es normal, conseguir repleccionar los depósitos férricos con suplementos orales hasta niveles óptimos es difícil (116). También a la falta de cumplimiento de los regímenes de administración del hierro oral por las intolerancias gastrointestinales que produce; y a que en el momento del estudio la administración de hierro iv estaba menos generalizada y estandarizada en el medio hospitalario que en la actualidad.

La respuesta inadecuada a la ferroterapia oral en pacientes con ERC-noD también se demuestra en otros estudios. En la cohorte MICENAS I (27), la prevalencia de ferropenia en los pacientes con anemia fue del 36,3% a pesar de que el 53,5% estaba en tratamiento con hierro oral. Y en el estudio de *Wallerstedt SM et al* (117), en el que el 60% de los pacientes en tratamiento con EPO recibían tratamiento con hierro oral, el 40% presentaba ferropenia.

Los suplementos orales de hierro se prescriben comúnmente por su conveniencia y bajo coste para los pacientes con ERC-noD, sin embargo, los problemas asociados a su administración, podrían obligar a administrar el hierro de forma iv para alcanzar los objetivos de parámetros férricos. En pacientes con ERC, especialmente en HD, la suplementación con hierro iv del tratamiento con AEE no sólo disminuye la variabilidad de Hb y la hiporrespuesta a AEE, sino que también reduce la mortalidad asociada con altas dosis de AEE utilizadas para alcanzar valores de Hb >13,0 g/dL (118).

Para los pacientes que no toleran los suplementos orales de hierro convencionales, se han desarrollado formulaciones con estructuras moleculares de fácil

asimilación y asociadas a vitamina C para mejorar su absorción, como el hierro sucrosomado aunque no está financiado. Algunos pacientes con déficits de vitamina C pueden presentar déficit funcional de hierro, por lo que los suplementos de vitamina C pueden contribuir a mejorar la disponibilidad de hierro en estos pacientes (116).

### Vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico

Al inicio del tratamiento con AEE, un porcentaje muy reducido de nuestros pacientes reciben tratamiento con ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub>; y los valores medios basales de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico están dentro de los rangos normales para poder alcanzar y mantener las concentraciones de Hb objetivo. En la población en predialisis, las carencias de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico son poco frecuentes y no existen evidencias suficientes para justificar el empleo rutinario de tratamientos coadyuvantes, que están solamente justificados en caso de documentarse (33). La vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico se requieren más frecuentemente en estadios de ERC precoces (27).

### Indicación del tratamiento con AEE en los pacientes diabéticos del estudio

Casi la mitad de los pacientes de nuestro estudio son diabéticos (46,5%). Es un dato llamativo si tenemos en cuenta que, según el estudio TREAT, el tratamiento con AEE para normalizar los niveles de Hb en pacientes diabéticos con ERC-noD no aporta beneficios en términos de morbimortalidad y genera dudas sobre su seguridad (58). Aunque se requieren estudios posteriores para evaluar la indicación, efectividad y seguridad de AEE en este subgrupo de pacientes, hay que tener en cuenta que en nuestros pacientes diabéticos, la indicación del tratamiento con AEE se realiza de forma individualizada en las consultas de ERCA, desde donde se realiza un seguimiento continuado de estos pacientes valorando riesgos-beneficios del tratamiento con EPO. En comparación con el estudio TREAT, los pacientes diabéticos de nuestro estudio son más añosos (68 años vs 74,7±11,6 vs, respectivamente) y con menos enfermedad cardiovascular previa (65,4% vs 44,8% respectivamente).

Aunque estudios previos han demostrado que la anemia es más severa a cualquier nivel de ERC en pacientes diabéticos que en los no diabéticos (119) (120), en nuestro trabajo no se han encontrado diferencias significativas en los niveles de Hb ni en el patrón férrico basales entre los pacientes con o sin DM que inician tratamiento con AEE. El valor basal medio de Hb de los pacientes diabéticos de nuestro estudio parece

adecuado para iniciar tratamiento con EPO (46). La media de Hb es de  $10,1 \pm 1,1$  g/dL, y se aproxima a las recomendaciones de la S.E.N. (7). Los pacientes del estudio TREAT (58) iniciaron el tratamiento con AEE con valores medios basales de Hb mayores, 10,4 g/dL (rango: 9,8-10,9 g/dL). El 77,6% de los pacientes diabéticos iniciaron EPO con valores basales de  $Hb < 11,0$  g/dL y el 44,9% con  $Hb < 10,0$  g/dL, sin existir diferencias significativas con el porcentaje de pacientes sin DM.

Nuestros pacientes diabéticos inician tratamiento con AEE con niveles séricos medios de ferritina e ISAT adecuados para asegurar una eritropoyesis efectiva. Los valores medios basales de ISAT con respecto a los pacientes del estudio TREAT son similares:  $21,2 \pm 15,5$  % vs 23%. Sin embargo, presentan valores de ferritina basales superiores:  $225,5 \pm 208,5$  ng/mL vs 131 ng/mL (58).

#### **4.1.3. Efectividad del tratamiento con AEE.**

Evolución de los parámetros hematológicos durante el periodo de seguimiento y análisis de la respuesta a AEE.

En nuestro estudio, la terapia con AEE es efectiva. El objetivo terapéutico se alcanza a los 3 meses de tratamiento y la mayoría de los pacientes (86,9%) presenta concentraciones de Hb dentro del rango terapéutico ( $10,0 \leq Hb \leq 12,0$  g/dL) a los 24 meses de seguimiento.

El porcentaje de respuesta al tratamiento con AEE obtenido es similar al alcanzado en la cohorte SONDA (78) (86,8%), aunque los valores objetivo de Hb se basaron en los recomendados por la guía NKF-K/DOQI de 2006 (28) (10,0-11,0 g/dL) y no en las recomendaciones más actuales (6).

En el estudio de *Padullés-Zamora et al* (121)- 190 pacientes con ERC estadios 3-5 no-D, rHuEPO-naïve- la Hb media al inicio del tratamiento con eritropoyetina  $\beta$  pegilada (PegEPO) fue de 10,6 g/dL (7,2-14,4) y de 11,6 g/dL (9,1-14,1 g/dL) ( $p < 0,0001$ ) a los 3 meses. La importancia de corregir los niveles de Hb y Hto radica en una reducción de los factores de riesgo cardiovascular como la HVI y una mejora de la energía y del funcionamiento físico (122).

### Características basales de los pacientes incluidos en el estudio de efectividad por tipo de AEE.

En los pacientes del estudio de efectividad, el tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  se reserva para aquellos con peor función renal y mayor grado de anemia, que reciben además, más suplementos de hierro iv. Esta elección podría deberse, a que los pacientes con estadios de ERC más avanzados, tienen más frecuencia de visitas a las consultas de ERCA y por tanto un seguimiento más estrecho de la anemia asociada a ERC.

Mientras, epoetina  $\beta$  se prefiere en pacientes con grados de ERC menos avanzados, con concentraciones de Hb basales superiores y más comorbilidad concomitante, porque su manejo permite un mejor control de la anemia en pacientes con menor frecuencia de visitas al nefrólogo.

### Evolución de los parámetros hematológicos durante el periodo de seguimiento y análisis de la respuesta a AEE por tipo de AEE.

En nuestro estudio, el objetivo terapéutico se alcanza en más de la mitad de los casos (54,5%) a los 3 meses de tratamiento tanto para los pacientes que recibieron epoetina  $\beta$  como darbepoetina  $\alpha$  y la mejoría se mantiene durante el periodo de seguimiento para ambos grupos. El incremento de Hb fue más rápido en los pacientes tratados con epoetina  $\beta$  y más progresivo en los que recibieron darbepoetina  $\alpha$ . En el estudio de *Milovanov I et al* (123), que comparaba la eficacia de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$  en el tratamiento de la anemia asociada a ERC-noD, el objetivo terapéutico (Hb entre 11,0-12,0 g/dL) también se alcanzó antes en el grupo de pacientes tratados con epoetina  $\beta$  que con darbepoetina  $\alpha$  (3 y 4 meses, respectivamente,  $p<0,05$ ). Sin embargo, en la fase de mantenimiento, darbepoetina  $\alpha$  proporcionó niveles de Hb más estables que epoetina  $\beta$ .

En el estudio de *Locatelli et al* (77), las concentraciones medias de Hb aumentaron en las 12 primeras semanas de tratamiento para los pacientes tratados con rHuEPO y darbepoetina  $\alpha$  y se mantuvieron dentro del rango terapéutico (definido entre 11,0-13,0 g/dL) durante las 24 semanas de seguimiento.

Los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  alcanzan mayor porcentaje de respuesta (valores de Hb entre 10,0 g/dL-12,0 g/dL) que los tratados con epoetina  $\beta$  en todos los puntos de corte, aunque a los 6 meses de seguimiento, los pacientes en

tratamiento con epoetina  $\beta$  alcanzan valores medios de Hb superiores que los tratados con darbepoetina  $\alpha$  de forma significativa ( $12,3 \pm 1,5$  g/dL vs  $11,3 \pm 1,6$  g/dL, respectivamente,  $p=0,007$ ). La variabilidad en los valores de Hb según el tipo de AEE a los 6 meses de tratamiento podría deberse a factores intrínsecos y/o comorbilidades propias de los pacientes (124), ya que en estudios previos no existieron cambios significativos en las concentraciones de Hb ni en la respuesta en función del tipo AEE. En una revisión sistemática – 1.060 sujetos- darbepoetina  $\alpha$  tuvo efectos comparables con epoetina  $\beta$  en cuanto al valor final de Hb alcanzado, que fue similar para ambos grupos de tratamiento (AHb: 0,06 g/dL (IC 95%:0,08-0,19)) (42). En el estudio de Locatelli *et al* (77), el 93,0% (IC 95%:87-97%) de los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  y el 92,0% (IC 95%:78-98%) con rHuEPO lograron el objetivo terapéutico y el AHb (%) fue de 1,38 g/dL (IC 95%:1,21-1,55) para los que recibieron darbepoetina  $\alpha$  y de 1,40 g/dL (IC 95%:1,07-1,72) en el grupo que recibió epoetina  $\beta$ .

Los valores medios de Hb alcanzados en cada punto de seguimiento con darbepoetina  $\alpha$  y dosis medias semanales de  $20,6 \pm 14,7$   $\mu$ g no superaron los 12,0 g/dL, lo cual sugiere que en nuestro medio se están siguiendo las recomendaciones de la EMA (55). En el estudio TREAT (58), la mediana de Hb en el grupo tratado con darbepoetina  $\alpha$  fue de 12,5 g/dL (IC 95%:12,0-12,8 g/dL) pero con dosis mensuales de darbepoetina  $\alpha$  mayores (mediana de 176  $\mu$ g (IC 95%:104-305  $\mu$ g).

#### Evolución de la función renal y del patrón férrico durante el periodo de seguimiento.

Respecto al resto de variables analizadas, destaca un aumento significativo del valor de creatinina a los 6 y 12 meses de seguimiento y una disminución del MDRD a los 12, lo que podría explicarse por la propia progresión de la ERC.

El estudio de Heras M *et al* (84) refuerza este resultado, ya que la evolución de la creatinina y MDRD del conjunto de pacientes que sobrevivieron a los 5 años siguió la misma tendencia (basal/5 años): Crp (mg/dL): $1,15 \pm 0,41$ / $1,21 \pm 0,49$ ; MDRD (mL/min/ $1,73\text{ m}^2$ ): $57,47 \pm 15$ / $54,86 \pm 17$ . En el estudio de Padullés-Zamora *et al* (121), se produjo una caída del FG al final del primer año de tratamiento con AEE en los pacientes con estadio 3 aunque no de forma significativa. En el estudio de Morosetti *et al* (78) y Locatelli *et al* (77), no existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios Crp (mg/dL) durante el tratamiento con AEE.

En el estudio de *Heras M et al* (84), la mayoría de los pacientes ancianos fallece antes de que la ERC progrese a un estadio de nefropatía terminal y/o necesitar TRS (mortalidad superior al 50% en 5 años). Por otro lado, el estudio japonés Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Cohort Study (Co-JET) (125) - retrospectivo, realizado en 2.434 pacientes - concluyó que el tratamiento con rHuEPO en predialisis tiene efectos preventivos en la progresión de la ERC y retrasa el inicio de la HD (HR=0,272 (IC 95%:0,223-0,331) ( $p<0,001$ )).

El valor medio de PTH también aumenta de forma significativa a los 12 y 24 meses de seguimiento probablemente por el empeoramiento de la función renal. La evolución de la PTH en nuestros pacientes, sugiere la necesidad de valorar la indicación del tratamiento con calcitriol de forma individualizada en cada visita médica, con el objetivo de disminuir niveles de PTH y mejorar la respuesta a EPO. El hiperparatiroidismo secundario a ERC es un factor asociado con la hiporrespuesta a AEE aunque los mecanismos por los que la PTH podría afectar a la eritropoyesis no son del todo claros (116) (126).

Respecto a la evolución del patrón férrico, el valor de transferrina aumenta respecto al basal a los 3 y 6 meses de seguimiento, aunque no de forma significativa. Esto podría deberse a la depleción de los depósitos de hierro que se produce al inicio del tratamiento con rHuEPO, ya que cuando el organismo percibe una diminución en la cantidad de hierro disponible para los procesos corporales y lo traduce como una necesidad de transferrina, envía la señal al hígado para aumentar su síntesis y transportar más hierro para su utilización.

Sin embargo, a los 12 y 24 meses del estudio, es significativa la disminución de los valores de transferrina. Esto podría justificarse por la ferroterapia que requieren los pacientes tras la depleción inicial de los depósitos de hierro, ya que cuando el organismo percibe un aumento del hierro disponible para los procesos hematopoyéticos – o la síntesis de la Hb -, lo traduce como un exceso de transferrina transportando hierro y, en consecuencia, envía la señal al hígado para reducir su producción. La disminución de transferrina también podría estar relacionada con un estado de malnutrición de los pacientes con ERC (127).

La transferrina no es uno de los marcadores de los depósitos de hierro que se emplee habitualmente para los pacientes con ERC. La ferritina y el ISAT, que es la tasa de hierro unido a la transferrina y refleja el hierro biodisponible para su utilización

inmediada (116), son los dos marcadores de los depósitos de hierro que se utilizan. El incremento significativo del ISAT indica que el efecto positivo en la respuesta a EPO podría deberse a una mayor utilización del hierro (128).

En nuestro estudio, la ferritina disminuye de forma significativa con respecto a la basal a los 3 meses de en los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$ . Esto podría deberse a la depleción que se produce de los depósitos de hierro al inicio del tratamiento con rHuEPO, especialmente cuando no se inicia un tratamiento simultáneo con suplementos orales o parenterales (116), cuando los aportes de hierro no son adecuados o por la limitada eficacia de los suplementos de hierro oral. La diminución de la ferritina a los 3 meses de tratamiento con AEE también se describe en el estudio de Padullés-Zamora *et al* (121) así como en la ficha técnica de darbepoetina  $\alpha$ , que describe la diminución de los valores séricos de ferritina simultáneamente con el aumento el hematocrito (35). En el estudio de Locatelli *et al* (77), las concentraciones medias de ferritina disminuyeron durante la fase de corrección de la anemia por debajo del valor recomendado de 100 ng/mL incrementándose tras la suplementación con hierro iv.

#### **4.1.4. Estudio de los factores que influyen en la respuesta a AEE.**

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con ERC presentan hiporrespuesta a AEE (129), lo que contribuye a un aumento significativo de la morbilidad, mortalidad y del gasto sanitario (130). Durante el tratamiento con AEE, la variabilidad en los niveles de Hb exige una búsqueda de sus causas y requiere una reevaluación tanto de la indicación como de la Hb objetivo (114).

La principal causa de resistencia al tratamiento con AEE es el déficit absoluto o funcional de los depósitos corporales de hierro (129) (131), que puede ajustarse mediante la monitorización de los parámetros férricos y la utilización de suplementos de hierro (132). Los procesos infecciosos e inflamatorios representan la segunda causa más común de hiporrespuesta a los AEE, interrumpiendo el metabolismo del hierro y aumentando la liberación de citoquinas proinflamatorias que inhiben la eritropoyesis como la interleucina-1 (IL-1); el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), reactantes de fase aguda como el fibrinógeno sérico o la PCR (132).

La hiporrespuesta inflamatoria a EPO en el paciente con ERC mejora con tratamientos específicos y terapias antiinflamatorias como la administración de ácido ascórbico (128), suplementación con vitamina E, estatinas o pentoxifilina (129)

En nuestro estudio, a los 3 meses de seguimiento, existe un 28,6% de probabilidad de que alcanzar concentraciones de Hb dentro del objetivo terapéutico ( $10,0 \leq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL) esté asociado a estar en tratamiento con estatinas ( $\text{OR}=0,4$  (IC95%:0,174-0,996)). En el estudio de *Sirken G et al* (133), que incluyó pacientes en diálisis, el efecto del tratamiento con estatinas en los requerimientos de EPO se asoció con un aumento del 18% en los niveles de Hb y una disminución del 25% de los requerimientos de AEE. Esto podría explicarse porque la administración de estatinas promueve acciones antiinflamatorias y diminuye la PCR que se ha asociado con la resistencia a AEE en pacientes en diálisis.

A los 6 meses de seguimiento, estar en tratamiento con insulina fue el factor más fuertemente relacionado con presentar valores de Hb fuera del rango terapéutico una vez ajustado por Hb basal y tratamiento con antiagregantes ( $\text{OR}=2,6$  (IC 95%:1,0-5,2)). Esto podría deberse a que la DM está asociada a un exceso de masa grasa y a una pérdida de masa muscular que lleva a una situación de inflamación sistémica de bajo grado (127); y los procesos complejos de malnutrición-inflamación, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), así como concentraciones bajas de prealbúmina, se han relacionado en estudios previos en una hiporespuesta al tratamiento con EPO (134). De hecho en el estudio de *Rossert J et al* (135), que estudió la prevalencia de los factores asociados a la hiporespuesta a AEE, la diabetes como etiología principal de la ERC se asoció con un incremento de los requerimiento de epoetina  $\alpha$  para normalizar las concentraciones de Hb en pacientes con ERC.

Estudios previos han concluido que fármacos como los inhibidores del SRAA (IECA y ARAII), influyen en una menor respuesta al tratamiento con AEE. En el estudio de *López-Gómez et al* (116), los pacientes en tratamiento concomitante con IECA presentaron mayor resistencia a rHuEPO. *Fernández Gallego et al* (136) sugirieron la necesidad de dosis mayores de EPO en pacientes en prediálisis tratados con IECA al compararlos con los no tratados. Esto podría deberse a que algunos de los productos del metabolismo de los IECA/ARA II podrían actuar inhibiendo la eritropoyesis en fases tempranas a nivel renal, pudiendo agravar la anemia de pacientes con ERC, portadores de trasplante renal o en HD. Incluso en el estudio de *Ahmed AK et al* (137), la retirada de los fármacos inhibidores del SRAA en pacientes con ERC se asoció a una mejoría relevante y persistente de la función renal, con un aumento del FG superior al 25% en el 61,5% de los casos estudiados. En nuestro estudio, no se

encontraron diferencias en la respuesta al tratamiento con AEE en función de estar en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores del SRAA.

A los 12 y 24 meses de seguimiento, la Hb y el hierro basal influyen de forma significativa en el AHb. Podría explicarse que el AHb sea menor cuanto mayor es el valor de Hb basal al inicio del tratamiento con AEE porque el objetivo terapéutico es mantener valores de Hb dentro del rango terapéutico sin superar el límite superior recomendado. Por otro lado, dado que sólo el 12% y 15% de la variabilidad del AHb viene explicada por su relación lineal con la del hierro basal a los 12 y 24 meses, respectivamente, y teniendo en cuenta que el valor del hierro sérico no es relevante para la valoración del patrón férrico para el manejo de la anemia, consideramos que este resultado no tendría transcendencia clínica.

En pacientes con hiporrespuesta a los AEE, se debe individualizar el tratamiento de la anemia con AEE con límites en las dosis máximas de EPO (138). Las comorbilidades, las infecciones o la inflamación persistente, son factores que contribuyen a la variación de los niveles de Hb (114).

#### **4.1.5. Dosis medias necesarias de AEE para alcanzar el objetivo terapéutico.**

##### Dosis medias y frecuencias de administración iniciales de AEE.

En nuestro estudio, las dosis medianas iniciales de epoetina  $\beta$  (6000 UI/semanal) y darbepoetina  $\alpha$  (40  $\mu$ g/bisemanal) se ajustan a las dosis recomendadas en ficha técnica (50-100 UI/kg/semanal (40) y 0,2-0,4  $\mu$ g/kg/semanal (35), respectivamente), lo que parece razonable, ya que el nivel medio de Hb pre-tratamiento es de  $10,2 \pm 1,3$  g/dL y el objetivo de Hb es el recomendado en ficha técnica, 10,0-12,0 g/dL. En el estudio de Locatelli *et al* (77), las dosis iniciales de rHuEPO (100 UI/kg/semana) y darbepoetina  $\alpha$  (0,45 $\mu$ g/kg/semanal) fueron mayores debido a que el objetivo terapéutico se definió para valores de Hb entre 11,0-13,0 g/dL y el tratamiento con AEE se inició con niveles medios basales de Hb más bajos: 9,8 g/dL (6,1-11,5 g/dL) para los pacientes que recibieron rHuEPO y 9,3 g/dL (6,6-11,0) para aquellos que lo hicieron con darbepoetina  $\alpha$ .

La dosis total semanal inicial de epoetina  $\beta$  se administra mayoritariamente según los intervalos de dosificación aprobados por la EMA: semanal (48,4%) y 2-3 veces/semana (37,9%) (44). Sin embargo, 3 pacientes (3,2%) inician tratamiento con

epoetina  $\beta$  administrada mensualmente, una práctica clínica fuera de FT en Europa a excepción de Suiza, donde también está permitida para pacientes con ERC-noD estables durante un intervalo de dosificación de dos semanas incluso en TRS (43).

Destaca que la mayoría de nuestros pacientes inicia darbepoetina  $\alpha$  con frecuencias de administración más propias de la fase de mantenimiento para pacientes noD estables (dosis única bisemanal (65,5%) y mensual (5,2%)) (44). Aunque en el estudio TREAT (58), darbepoetina  $\alpha$  se administró inicialmente cada 2 semanas a dosis de 0,75  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  para obtener valores de Hb entre 12,0-13,5 g/dL y tras dos determinaciones consecutivas, se pasó a una dosis mensual de darbepoetina  $\alpha$ .

En la literatura disponible no se dispone de datos que comparan la efectividad de las diferentes frecuencias de administración de darbepoetina  $\alpha$  en pacientes con ERC-no D (42).

#### Dosis de mantenimiento de AEE.

El control de la anemia se consigue con dosis de mantenimiento relativamente bajas respecto a otros trabajos previos realizados (58) (77) (dosis medias de  $20,6 \pm 14,7 \mu\text{g}$  para los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  y de  $5.251,8 \pm 3.511,9 \text{ UI}$  para los que recibieron epoetina  $\beta$ ) lo cual es importante destacar, ya que las guías de práctica clínica recomiendan utilizar las menores dosis de AEE para conseguir el objetivo terapéutico y minimizar los riesgos asociados (7) (113). En nuestro medio, la tendencia es prescribir dosis bajas de AEE para evitar los efectos negativos de exceder el estrecho margen terapéutico recomendado actualmente (48). También en la cohorte MICENAS I (27), las dosis de mantenimiento utilizadas son similares a las empleadas en nuestros pacientes (dosis medianas de darbepoetina  $\alpha$ : 40 $\mu\text{g}$ /bisemanal y epoetina  $\beta$ : 5000 UI/semanal).

#### Cambios de dosis de AEE

La mayoría de los pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (67,2%) requirió una disminución de la dosis de AEE vs el 33,7% con epoetina  $\beta$  tras el primer cambio de dosis. Sin embargo, en el estudio de *Locatelli et al* (77), el porcentaje de pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  que requirió un incremento de dosis (35% y 32%, respectivamente) o una disminución (7 y 9%, respectivamente) fue similar. Esta diferencia podría explicarse porque nuestros pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$ , que como se comentó anteriormente presentan grados de ERC más avanzados, hayan

tenido mayor frecuencia de visitas al nefrólogo y por tanto mayor seguimiento y ajuste de las dosis de AEE.

Las dosis semanales de darbepoetina  $\alpha$  fueron más estables que las de epoetina  $\beta$  durante el periodo de seguimiento. Este es un aspecto importante a tener en cuenta, ya que las fluctuaciones en las dosis conllevan a la disminución de la estabilidad de la Hb, lo cual a su vez podría asociarse con una mayor aparición de procesos agudos de sangrado, mayor movilidad (114) y menor supervivencia renal (97) (139). Cuando el nivel de Hb excede del objetivo terapéutico, la recomendación es reducir la dosis de AEE sin interrumpir el tratamiento para evitar disminuciones excesivas en el nivel de Hb que sólo puedan corregirse con dosis más altas de AEE (43).

Existen pocos estudios que hayan evaluado los cambios y la variabilidad temporal de Hb en pacientes con ERC en predialisis (78) (140) (141). En el estudio de *Boudville NC et al* (140) - multicéntrico, 6.165 pacientes, el 49% en tratamiento con EPO - la variabilidad de la Hb fue mayor en los pacientes con ERC que recibían AEE. Otro estudio – observacional, 5.037 pacientes en HD -, concluyó que el riesgo de mortalidad era sólo mayor en pacientes con niveles bajos de Hb de forma persistente ( $<11,0$  g/dL) o niveles que fluctuaban entre el objetivo terapéutico y  $<11,0$  g/dL (142).

Dado que parece que hay múltiples factores, muchos sin identificar, que podrían afectar tanto a la variabilidad de la Hb como a la mortalidad (140), resulta especialmente importante controlar aquellos modificables y utilizar los AEE que permitan alcanzar valores más estables de Hb con menos ajustes de dosis (43).

#### Relación entre las dosis medias de darbepoetina $\alpha$ y epoetina $\beta$ . Cálculo del factor de conversión.

En nuestro estudio, la relación entre las dosis medias utilizadas de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  para mantener valores de Hb estables en el intervalo de  $10,0 \geq \text{Hb} \leq 12,0$  g/dL (1:269), difiere del factor de conversión equimolar utilizado en los ensayos pivotales de darbepoetina  $\alpha$ : 1 $\mu$ g de darbepoetina  $\alpha$  por 200 UI de epoetina  $\alpha$  (1:200) (35).

Sin embargo, aunque el diseño de nuestro trabajo no está planteado para calcular el factor de conversión porque los grupos de tratamiento no son homogéneos, los resultados concuerdan con trabajos realizados previamente y que planteaban este objetivo.

En el estudio de *Andreas Bock et al* (143), el ratio darbepoetina  $\alpha$ :epoetina  $\beta$  fue de 1:336 para mantener una Hb media de  $11,8 \pm 0,6$  g/dL en pacientes en HD. En un estudio taiwanés reciente, realizado en pacientes en HD, el factor de conversión fue de 1:296,4 para mantener concentraciones altas de Hb ( $>10,0$  g/dL- $\leq 11,0$  g/dL); y de 1:277,2 para concentraciones bajas de Hb ( $\geq 8,0$  g/dL- $\leq 10,0$  g/dL) (144).

En el estudio de *Arrieta et al* (145), la conversión de epoetina  $\alpha$  a darbepoetina  $\alpha$  en pacientes en HD se asoció con una reducción del 65% de la dosis requerida. Para el mantenimiento de valores estables de Hb, el factor de conversión 1:300 fue apropiado para la mayoría de los pacientes que recibían dosis bajas de epoetina  $\alpha$  ( $\leq 200$  UI/kg/semana), mientras que el ratio 1:350 fue mejor para los pacientes con dosis elevadas.

En el estudio de *Rutkowski et al* (146), las dosis medias de Hb se incrementaron 0,7 g/dL después del cambio de tratamiento de epoetina  $\beta$  (iv o sc) a darbepoetina  $\alpha$  iv (para mantener valores de Hb entre 11,0-13,0 g/dL) en pacientes en HD y un 23% más de pacientes alcanzaron concentraciones de Hb $>11,0$  g/dL.

La diferencia en el factor de conversión en función de las dosis de epoetina utilizadas podría deberse a que la epoetina pierde eficacia a altas dosis (147).

Por tanto, en nuestro estudio se han utilizado dosis inferiores a las recomendadas en la ficha técnica de darbepoetina  $\alpha$  y se ha conseguido un buen control de la Hb. Sin embargo, dado que se trata de un estudio retrospectivo, este resultado deberá confirmarse con estudios diseñados específicamente para determinar las dosis de darbepoetina  $\alpha$  más adecuadas en función de los valores de Hb o de la dosis previa de otro AEE.

#### **4.1.6. Coste del tratamiento con AEE en anemia asociada a ERC.**

En los pacientes que cambian de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$ , se observa la utilización de dosis menores de darbepoetina  $\alpha$  de las indicadas en ficha técnica con un buen control de la Hb y, como consecuencia, un coste inferior respecto al teórico esperado. En nuestro estudio, el cambio de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  supuso un ahorro del 22,8%, mientras que en el estudio español de *Ardevol et al* (148), que incluyó 34 pacientes en HD estables con rHuEPO iv que cambiaron a darbepoetina  $\alpha$  iv (utilizando el factor de conversión 1:200) para mantener concentraciones de Hb próximas a 12,0 g/dL, la reducción del coste fue del 36,5%. En dicho estudio, la dosis

media utilizada disminuyó de 11.081 UI/semana con epoetina  $\beta$  (dosis equivalente: 55,4 $\mu$ g/semana de darbepoetina  $\alpha$ ) a 35 $\mu$ g/semana a los 6 meses ( $p<0,001$ ), con un ahorro de 146,22€ por paciente/mes. Otro estudio realizado en Italia concluyó que, para 61 pacientes que cambiaron de epoetina  $\beta$  iv a darbepoetina  $\alpha$ , la reducción del coste fue de 570-710 € por paciente/por semestre (149). El ahorro asociado al cambio de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  en nuestro estudio fue de 60,0 € paciente/ semestre.

#### **4.1.7. Estudio de la adherencia al tratamiento con AEE.**

La falta de adherencia al tratamiento con AEE es una de las causas más comunes de hiporrespuesta a AEE (129). Mientras, los pacientes adherentes al tratamiento con EPO y a la ferroterapia presentan mayor capacidad para alcanzar valores de Hb objetivo, requieren menos dosis de EPO y presentan menor variabilidad en el valor de Hb durante el periodo de seguimiento (150).

La tasa media de adherencia al tratamiento con AEE de nuestros pacientes, todos ellos en predialisis, es considerablemente mayor que para los pacientes en DP (entre el 58%-74% no son adherentes dependiendo del método de medida utilizado) (151). El hecho de que en el HUMS esté disponible una consulta específica de ERC avanzada (ERCA) con soporte de una consulta de enfermería especializada es una buena herramienta para potenciar la adherencia a los tratamientos farmacológicos, la preparación y planificación de la TRS. Los pacientes en predialisis, que empiezan a recibir información sobre las posibles técnicas de TRS (DP, HD) por parte del nefrólogo, quizás son más adherentes al tratamiento con AEE para intentar retrasar al máximo el tiempo de iniciación de la TRS. De hecho en nuestro estudio, los niveles de adherencia al tratamiento con AEE son superiores a los observados en otras condiciones médicas crónicas como el asma o la HTA (152). Esto podría justificarse porque los pacientes con anemia asociada a ERC consideran que el tratamiento con AEE les puede mejorar su calidad de vida.

Aunque son necesarios más estudios para confirmar si los intervalos de administración más prolongados incrementan la adherencia al tratamiento, en nuestro trabajo, la tasa media de adherencia a darbepoetina  $\alpha$  fue mayor que para epoetina  $\beta$  (92,4 $\pm$ 11,9% vs 86,7 $\pm$ 9,2%, respectivamente) aunque no de forma significativa. Esto podría explicarse porque darbepoetina  $\alpha$  tiene un régimen simple de dosificación (1

administración semanal, quincenal o mensual) y generalmente está bien tolerada con mínimos efectos adversos (42).

#### **4.1.8. Seguridad de los AEE en el tratamiento de la anemia asociada a ERC.**

Los estudios de seguridad post-comercialización comparativos son imprescindibles para caracterizar los perfiles de seguridad de los AEE a largo plazo.

##### Evaluación de los EA producidos durante el periodo de seguimiento

Durante el periodo de seguimiento, el 2,1% de nuestros pacientes sufre un evento adverso cardiovascular de novo. Este porcentaje es bajo en comparación con el estudio de *Heras M et al* (84), en el que el 20,3% tuvo algún episodio de IC, un 7,5% sufrió un ACV y el 6,3% presentó cardiopatía isquémica; con el estudio de *Akizawa et al* (51), en el que el 18% de los pacientes estudiados presentaron un EA cardiovascular en las 48 semanas de seguimiento; y con el estudio CHOIR (35%) (50).

No apreciamos diferencias significativas en la ocurrencia de EA cardiovasculares entre los pacientes que alcanzan valores de Hb>12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL y los que presentan concentraciones de Hb inferiores. De forma similar al estudio de *Akizawa et al* (51), el mantenimiento de dosis elevadas de Hb (11,0-13,0 g/dL) no se asoció con un mayor riesgo de presentar EA cardiovasculares. Sin embargo, en el estudio CHOIR (50), la corrección de la anemia con niveles de Hb de 13,5 g/dL comparado con niveles de Hb de 11,3 g/dL, incrementó la tasa de EA cardiovasculares.

Estas diferencias podrían explicarse por la diferencia en las dosis de AEE requeridas para mantener el objetivo de Hb, y en nuestro estudio, no se requirieron dosis elevadas de AEE para mantener el objetivo terapéutico de Hb.

##### Motivos de fin de seguimiento

Los principales motivos de fin de seguimiento fueron por éxito (22,2%) y por evolución a nefropatía terminal e inicio de TRS durante el periodo de seguimiento (20,2%).

Un tercio de los pacientes del estudio fallecieron a lo largo de los 2 años de seguimiento. En el estudio de *Heras M et al* (84), en el que el seguimiento clínico de la función renal y de los pronósticos asociados a la ERC (morbimortalidad, mortalidad) se

mantuvo durante 5 años, fallecieron el 51,3% de los pacientes estudiados. En dicho estudio, la edad se asoció independientemente con la mortalidad global (Riesgo Relativo (RR): 1,12 (IC 95%:1,03-1,23) ( $p=0,009$ )), lo que podría justificar que el porcentaje de éxitus fuera mayor en comparación con nuestro trabajo, ya que los pacientes eran más añosos (mediana de 83 años (rango 69-97)) (84) que los nuestros (edad media basal:74,7±13,2 años).

Las causas cardiovasculares fueron el principal motivo de éxitus en los pacientes de nuestro estudio (29,9%), sin embargo, en el estudio de *Heras M et al* (84) fue el deterioro del estado general (36,6%). Estas diferencias también podrían explicarse por la edad de los pacientes incluidos en cada estudio, ya que los pacientes ancianos presentan a menudo determinadas comorbilidades asociadas a la ERC, tales como la ateroesclerosis, la IC, la HTA, la DM y el deterioro cognitivo, que, por sí mismas, pueden condicionar el pronóstico de la ERC (84).

La incidencia de éxitus fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron tratamiento con epoetina  $\beta$  que con darbepoetina  $\alpha$ . En el estudio de *Heras M et al* (84), la mortalidad global fue significativamente mayor en los pacientes con peor grado de función renal basal ( $Crp >1,1 \text{ mg/dL}$ ) ( $p=0,004$ ) mientras que sobrevivieron los más estables. Según estos resultados, podría resultar paradójico que los pacientes en tratamiento con epoetina  $\beta$ , con valores medios basales de  $Crp$  mayores que aquellos que recibieron darbepoetina  $\alpha$ , tengan mayor incidencia de éxitus. Sin embargo, la principal etiología de la mortalidad en pacientes con ERC son las enfermedades cardiovasculares, lo cual podría explicar la mayor incidencia de éxitus de los pacientes tratados con epoetina  $\beta$ , que presentaron mayor prevalencia de IC y cardiopatía isquémica que los tratados con darbepoetina  $\alpha$ . Una revisión sistemática reciente (153) – 2.024 pacientes con ERC, de los cuales 126 fallecieron durante el periodo de seguimiento (20-52 semanas), no identificó diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en función de estar en tratamiento con epoetina  $\alpha$  vs darbepoetina  $\alpha$  (OR: 1,33; IC 95%: 0,88-2,01).

#### Análisis de los pacientes que alcanzan valores de $Hb>12,0 \text{ g/dL}$ y $Hb>13,0 \text{ g/dL}$

Como se comentó anteriormente, los distintos ensayos clínicos randomizados en pacientes con ERC-no D (CREATE (49) en Europa, CHOIR (50) en EEUU, TREAT (58) en pacientes con DM tipo 2) no acaban de establecer el nivel óptimo de  $Hb$ . En

general recomiendan mantener a los pacientes con Hb entre 11,0-12,5 g/dL, sin sobrepasar los 13,0 g/dL, y dejando los niveles más elevados para casos seleccionados. La EMA (55) informó de que valores de Hb>12,0 g/dL en pacientes con ERC se asociaban con un aumento de las complicaciones graves cardiovasculares y de mortalidad por cualquier causa.

Una revisión sistemática (154) que incluyó 24 ensayos clínicos (10.361 pacientes), demostró un incremento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad en pacientes con valores de Hb elevados (generalmente Hb>13,0 g/dL) en comparación con aquellos con niveles de Hb de 10,0 g/dL (RR: 1,18 (IC 95%:1,02-1,37), concluyendo que en pacientes con ERC, especialmente en predialisis, es más beneficioso mantener valores de Hb bajos. Además, los valores de Hb elevados se asociaron con un mayor riesgo de HTA (RR: 1,40 (IC 95%:1,11-1,75)), ACV (RR: 1,73 (IC 95%:1,31-2,29)) y hospitalizaciones (RR: 1,07 (IC 95%:1,01-1,14)).

La relación entre alcanzar valores de Hb>13,0 g/dL y el incremento de la mortalidad puede deberse a la trombocitosis inducida por la deficiencia de hierro, una consecuencia del uso de dosis elevadas de AEE sin una adecuada administración de hierro. Por tanto, como se comentó anteriormente, el mantenimiento de la terapia de AEE requiere la suplementación de hierro y viceversa (118).

A los 12 meses de tratamiento con AEE, el 20,9% de nuestros pacientes presenta valores de Hb>12,0 g/dL y el 9,6% Hb>13,0 g/dL, lo que podría sugerir un sobretratamiento con AEE en un porcentaje significativo de ellos. Sin embargo, en otros estudios realizados previamente en condiciones de práctica clínica habitual, como el de *Padullés-Zamora et al* (121), los porcentajes fueron superiores: el 25% de los pacientes presentó valores de Hb >12,0 g/dL a los 12 meses del inicio del tratamiento con EPO ( $p<0,001$ ), de los cuales un 45% superó los 13,0 g/dL. En el estudio MICENAS I (27), el porcentaje de pacientes anémicos que recibían AEE y tenían niveles de Hb> 12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL en el momento de la visita también fue mayor (43,4% y 12,5%, respectivamente), aunque no consta el tiempo que los pacientes llevaban recibiendo tratamiento con AEE en el momento de la visita. A pesar de que el 32,0% de los pacientes de la cohorte MICENAS I (27) con valores de Hb<11,0 g/dL no recibían ningún tratamiento para la anemia, los resultados de este estudio también sugieren un sobretratamiento con AEE.

Un determinado porcentaje de pacientes alcanza valores de Hb>13,0 g/dL, debido a que pueden requerir niveles de Hb superiores (155). *Parfrey P* (138) establece objetivos de Hb superiores para pacientes con bajo riesgo de EA y mejora objetiva de la calidad de vida. Por ejemplo en el estudio de *De Goeij et al* (122), que incluyó pacientes en predialisis, el subgrupo de pacientes jóvenes (<65 años) en tratamiento con AEE/hierro que alcanzó valores de Hb>13,0 g/dL, presentó mejor calidad de vida relacionada con la salud (Health-Related Quality of Life (HRQOL)). Otros estudio japonés que evaluó la eficacia y seguridad de mantener valores de Hb elevados con darbepoetina  $\alpha$  (Hb entre 12,0-13,0 g/dL) en comparación con valores convencionales de Hb con epoetina  $\alpha$ , demostró que es más beneficioso mantener valores de Hb de 12,0 g/dL en términos de reducción del LVMI y calidad de vida para pacientes con ERC en predialisis (152).

La mayoría de nuestros pacientes mayores de 75 años (69,7%) presentan valores de Hb<12,0 g/dL y se reservan niveles de Hb>13,0 g/dL para pacientes sin DM (78,0%). Por lo tanto, podríamos pensar que somos prudentes en los niveles de Hb a alcanzar.

#### Comparación del perfil de seguridad de darbepoetina $\alpha$ y epoetina $\beta$

No apreciamos diferencias significativas en cuanto a la ocurrencia de EA entre el grupo de pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$ . En el estudio de *Locatelli et al* (77), el perfil de seguridad de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  también fue similar. Se produjeron 6 éxitus (4% en el grupo tratado con darbepoetina  $\alpha$  y 3% con rHuEPO) durante el periodo de seguimiento debido a causas cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Según una revisión sistemática reciente que realizaba un balance riesgos-beneficios del tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  en comparación con placebo o con otras epoetinas en el tratamiento de la anemia asociada a ERC, darbepoetina  $\alpha$  tiene efectos similares en cuanto a las causas de mortalidad (RR:1,35 (IC 95%:0,84-2,15)); mortalidad cardiovascular (RR:0,47 (IC 95%:0,07-3,17)); mayor número de eventos cardiovasculares (RR: 0,88 (IC 95%: 0,06-12,6)) y riesgo de HTA (RR:1,17 (IC 95%: 0,93-1,49)) (42).

## **4.2. Discusión de la metodología.**

### **4.2.1. Comentarios generales a la metodología utilizada.**

Se ha realizado un estudio epidemiológico observacional retrospectivo para valorar la efectividad clínica y seguridad de las dos alternativas terapéuticas que se están utilizando para el tratamiento de la anemia asociada a ERC en Aragón: epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ .

Entre los posibles sesgos sistemáticos que pueden afectar a la  **validez interna** de los estudios epidemiológicos, y que es necesario controlar o evitar, destacan los sesgos de selección de pacientes, información y de confusión.

El  **posible sesgo de selección de pacientes** puede generarse durante la selección o seguimiento de la población. Para evitarlo, se debe asegurar que los resultados de efectividad obtenidos no sean debidos a la forma en que se seleccionaron los pacientes de los grupos comparados. En nuestro estudio, la asignación de los pacientes a un grupo u otro de tratamiento depende de la decisión clínica del nefrólogo y se considera que la prescripción no está ligada a unos condicionantes determinados.

Nuestro estudio se ha diseñado como un estudio post-autorización para evaluar la efectividad y seguridad de dos tratamientos farmacológicos, epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ , en condiciones reales de práctica clínica. El análisis de las características demográficas, comorbilidades, tratamientos concomitantes y variables analíticas basales demostró que existían diferencias significativas en función del tipo de AEE recibido. Como este tipo de estudios son generalizables a toda la población e incluyen a todo tipo de pacientes, hay más probabilidad de que los grupos que se comparan no sean totalmente homogéneos en cuanto a sus características demográficas y clínicas. A pesar de esta limitación, nuestra serie aporta datos útiles sobre la tendencia de prescripción de los facultativos para optimizar el tratamiento con AEE.

Los  **posibles sesgos de información** pueden generarse cuando las diferencias entre los grupos de comparación se deben a los procedimientos de obtención de la información. En nuestro estudio, se ha podido obtener información de todos los pacientes con anemia asociada a ERC a los que se les ha dispensado un AEE desde el SF del HUMS, sin excluir a ningún paciente del estudio por falta de datos. Además, los datos para ambos grupos de tratamiento se han obtenido a partir de las mismas fuentes

de información: programa de dispensación a pacientes externos de la base de datos informatizada del SF (Farmatools<sup>®</sup>) e historia clínica.

Tampoco existieron sesgos del observador, ya que fue la misma persona la que recopiló los datos para los dos grupos de tratamiento. El observador se limitó a registrar los datos que los clínicos anotaron en las historias clínicas previamente, sin poder influir en la valoración de las variables analíticas de efectividad. Por otro lado, aunque pueden existir diferencias en la praxis clínica entre los diferentes nefrólogos del Servicio de Nefrología del HUMS que elaboraron la historia clínica, la calidad de la información era similar para todos ellos.

Todos estos hechos hacen que la variabilidad esperada entre los grupos sea mínima.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y obtener la información principalmente de las historias clínicas, hay que tener en cuenta que algunos datos sobre las características sociodemográficas y la evolución clínica de los pacientes se han perdido por omisión, teniendo que ser prudentes en la interpretación de estos resultados.

**Los posibles sesgos de confusión** ocurren cuando no se recoge toda la información registrada en la historia clínica sobre las variables relacionadas con la exposición al tratamiento y con la enfermedad o con el resultado. Debido a las limitaciones que presentan los estudios retrospectivos, podría haber alguna información que no se haya registrado de manera exhaustiva en la historia clínica del paciente. En contraposición, como se ha comentado anteriormente, toda la información registrada en la historia clínica sobre las variables relacionadas con la exposición al tratamiento y con el resultado se ha recogido para el estudio.

En relación con **la validez externa**, este estudio solo incluye a los pacientes con anemia asociada a ERC atendidos por los facultativos del Servicio de Nefrología del HUMS, lo cual podría limitar la validez externa del mismo. Sin embargo, el Servicio de Nefrología del HUMS es el mayor de Aragón y presta atención nefrológica integral a la población de los Sectores I y II (más de medio millón de personas). Además, es un servicio de referencia para la atención nefrológica de otros sectores (Huesca, Teruel, Alcañiz) y centro de trasplante renal para toda la CA. El Servicio de Nefrología del HUMS atiende un importante número de pacientes con ERC que presentan un perfil

demográfico, clínico y de tratamiento similar al de otros estudios nacionales (1)(2)(27) e internacionales (76). Por todo lo comentado se considera que los pacientes incluidos en el presente estudio son representativos de los pacientes con anemia asociada a ERC en tratamiento con AEE y, por tanto, el estudio posee validez externa.

Las justificaciones de las limitaciones del estudio constatan que nuestra serie proporciona resultados fiables y válidos de efectividad y seguridad obtenidos en condiciones reales de práctica clínica.

#### **4.2.2. Estudio de efectividad y seguridad.**

En el estudio de efectividad se han incluido los pacientes con ERC (grado 3-5 no-D) atendidos en el HUMS, que recibieron la primera dosis de AEE entre el 01/01/2012 y 31/12/2013 y mantuvieron tratamiento con el mismo AEE durante al menos 3 meses. El Servicio de Nefrología del HUMS presta atención a aproximadamente el 45% de la población aragonesa, lo que ha permitido que incluyendo a los pacientes que han iniciado tratamiento con AEE durante dos años para la anemia asociada a ERC, se disponga de un número adecuado de pacientes para el estudio. Además, los pacientes objeto del estudio reflejan la casuística real de la utilización de AEE si lo comparamos, por ejemplo, con la cohorte española MICENAS I (27).

Para el estudio de efectividad se han incluido sólo los pacientes que mantuvieron tratamiento con el mismo AEE durante al menos 3 meses. En estudios previos que evaluaban la respuesta a darbepoetina  $\alpha$  en adultos o niños con ERC (cualquier estadio), la duración media del tratamiento fue de 28 semanas (rango entre 16 y 54 semanas) (42), siendo el tiempo medio de respuesta a darbepoetina  $\alpha$  y rHuEPO de 7 semanas (3-25 semanas) (77). En nuestro hospital, según las recomendaciones de las guías KDIGO (2012) (6), la primera analítica tras el inicio del tratamiento con AEE suele realizarse a los 3 meses para la mayoría de los pacientes con ERC estadios 3-5 noD. Según esto y para evitar que no fuera posible evaluar la efectividad en los pacientes que discontinuaron el tratamiento con AEE antes de los 3 meses por no disponer de las variables analíticas de efectividad, se decidió incluir sólo los que lo mantuvieron al menos durante 3 meses.

Para el estudio de efectividad se excluyeron los pacientes que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de seguimiento para estudiarlos como un grupo aparte.

Entre las limitaciones que podrían dificultar la valoración de la efectividad del tratamiento con AEE, destacar que no todos los pacientes que se encontraban en un determinado periodo de seguimiento disponían de analítica o de una analítica completa. Además, debido al reducido número de pacientes tratados con epoetina  $\beta$ , los resultados obtenidos para este tipo de AEE se deberán tomar con cautela.

#### **4.2.3. Limitaciones y fortalezas del estudio.**

La principal limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo y limitado a un centro. Sin embargo, a pesar de la naturaleza transversal del mismo, las conclusiones se obtienen a partir de determinaciones analíticas en varios periodos de tiempo (a los 3, 6, 12 y 24 meses desde el inicio del tratamiento con AEE).

Nuestro estudio incluye un sugrupo de pacientes en predialisis, con anemia y con varias comorbilidades concomitantes en seguimiento desde las CCEE de Nefrología, por lo que los resultados de este estudio no son extrapolables a la población global de pacientes. Sin embargo, nuestra serie aporta datos de efectividad y seguridad obtenidos en condiciones reales de práctica clínica que pueden ser útiles para optimizar el tratamiento con EPO.

No se disponía en las historias clínicas en papel del cociente albúmina/creatinina, un dato importante para realizar un estudio completo de la ERC.

Aunque en nuestro estudio el número de pacientes en tratamiento con epoetina  $\beta$  es reducido (35,3%), no supone un inconveniente para poder obtener conclusiones válidas. De hecho, en el estudio multicéntrico y abierto de *Locatelli et al*, los pacientes se randomizaron para recibir darbepoetina  $\alpha$  o epoetina  $\beta$  con un ratio 3:1 (77), de forma similar al de nuestro estudio (ratio 2:1).

Debido a las diferencias que existen entre nuestro estudio y los trabajos realizados previamente en cuanto a diseño, características basales de los pacientes y niveles de Hb objetivo, es difícil hacer una comparativa de la efectividad a AEE.

## **5. CONCLUSIONES.**

1. Nuestros pacientes presentan edad elevada, mucha comorbilidad asociada y reciben varios tratamientos farmacológicos concomitantes.
2. La iniciación del tratamiento con AEE se ajusta a los parámetros definidos por consensos internacionales.
3. La respuesta inicial al tratamiento con AEE es adecuada manteniéndose niveles medios de Hb estables hasta los 24 meses de tratamiento.
4. El control de la anemia es correcto mediante la combinación de dosis moderadas de AEE, sin embargo, se detecta un infratratamiento de la ferropenia que sugiere oportunidades de mejora en el tratamiento de nuestros pacientes.
5. Las dosis utilizadas en el cambio de epoetina  $\beta$  a darbepoetina  $\alpha$  fueron inferiores a las teóricas según las indicaciones de ficha técnica, consiguiendo un buen control de los niveles de Hb durante los 24 meses de seguimiento y un coste medio inferior al esperado.
6. Darbepoetina  $\alpha$  corrige y mantiene la concentración de Hb de forma segura con una frecuencia de administración reducida en comparación con epoetina  $\beta$ , lo que aporta beneficio para los pacientes y para los cuidadores de los mismos.
7. La adherencia al tratamiento con AEE es buena sin que se aprecien complicaciones relacionadas con el uso de la EPO.
8. Un porcentaje de pacientes limitado en tratamiento con AEE presenta niveles de Hb>12,0 g/dL y Hb>13,0 g/dL, en parte justificado por una individualización del tratamiento.
9. Los resultados obtenidos en nuestro estudio pueden ser útiles en el manejo y la optimización del tratamiento con AEE.

## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Otero A, Francisco de ALM, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del Estudio EPIRCE. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
2. Francisco de ALM, De la Cruz JJ, Cases A, Figuera de la M, Egocheaga MI, Górriz JI. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología*. 2007;27(3):300-6.
3. Martín de Francisco AL, Piñera C, Gago M, Ruiz J, Robledo C, Arias M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefología*. 2009;29(Supl. Ext. 5):101-5.
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Supl 1):S1-266.
5. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl*. 2012;2:279-335.
7. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(3):302-16.
8. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
9. Salvador-González B, Rodríguez-Latre LM, Güell-Miró R, Álvarez-Funes V, Sanz-Ródenas H, et al. Estimación del filtrado glomerular según MDRD-4 IDMS y CKD-EPI en individuos de edad igual o superior a 60 años en Atención Primaria. *Nefrología*. 2013;33(4):552-63.
10. NKF-KDOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2006;30(S192):aprox 12 p.
11. Redon J, Forner MJ, Martínez F. Estudio ONTARGET. Diseño y objetivos. Sus resultados. ¿Qué cuestiones pendientes resolverán? *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8(5):49E-55E.
12. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
13. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
14. Kollerits B, Drechsler C, Krane V, Lamina C, März W, Dieplinger H, et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) isoforms and clinical endpoints in haemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: results from the 4D Study. *Nephrol Dial Transpl*. 2016;31(11):1901-8.
15. Shurraw S, Tonelli M. AURORA: is there a role for statin therapy in dialysis patients? *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):237-40.

16. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2010;160(5):785-94.
17. Molina P, Beltrán S, Ávila A, Escudero V, Górriz JL, Alcoy E, et al. ¿Es el ácido úrico un factor de riesgo cardiovascular? ¿Cuál es su implicación en la progresión de la enfermedad renal crónica? *Nefrol Supl Ext.* 2011;2(5):131-9.
18. Mené P, Punzo G. Uric acid: bystander or culprit in hypertension and progressive renal disease? *J Hypertens.* 2008;26:2085-92.
19. Kim YS, Guevara JP, Kim KM, Choi HD, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 62(2):170-80.
20. Mejía N, Román-García P, Miar AB, Tavira B, Cannata-Andía JB. El complejo escenario de las alteraciones de metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2011;31(5):514-9.
21. Torregosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología.* 2011;31(Supl 1):3-32.
22. Rodríguez Villareal I, Ortega O, Gallar P, Sánchez M, Callejas R, Gracia C, et al. Características clínicas y bioquímicas de pacientes en predialisis con respecto a los niveles de 25 hidroxivitamina D. *Nefrología.* 2011;31(2):185-91.
23. Odoni G, Ogata H, Wiedt C, Amann K, Ritx E, Orth SR. Cigarette smoke condensate aggravates renal injury in the renal ablation model. *Kidney Int.* 2002;61:2090-8.
24. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2179-85.
25. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA.* 1991;265:614-7.
26. Sawicki PT, Didurkeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1994;17:126-31.
27. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz MP, Vallés-Prats M, et al. Prevalencia de anemia y su manejo clínico en la enfermedad renal crónica estadios 3-5 no en diálisis en Cataluña: estudio MICENAS I. *Nefrología.* 2014;34(2):189-98.
28. NKF-KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;5(Suppl 3):S11-145.
29. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19(Suppl 2):1-47.
30. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.
31. Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Guía de Formación de Especialistas en Nefrología [Internet]. [citado 25 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.senefro.org/contents/webstructure/Grupos%20de%20Trabajo/Anemiaprimaria2015.pdf>

32. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología*. 2018;38(1):8-12.
33. López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2008;28(Suppl 3):63-6.
34. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia 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(2):504-10.
35. Ficha técnica de Aranesp®. Breda: Amgen Europe. 2006.
36. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transpl*. 2005;20:1443-9.
37. Qunibi WY. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron-deficiency anaemia: a review. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(6a):399-412.
38. Kapoian T. Challenge of Effectively Using Erythropoiesis-Stimulating Agents and Intravenous Iron. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(6 Supl 1):S21-8.
39. EMA: European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares). EMA/837805/2011. [Internet]. [citado 10 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es>
40. Ficha técnica de Neorecormon®. Grenzach-Wyhlen: Roche Registration GmbH. 2007.
41. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC): Medicamentos biosimilares: aclarando conceptos. 2006;24(3).
42. Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado 30 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009297.pub2/abstract>
43. Locatelli F, Del Vecchio L. Erythropoiesis-stimulating agents in renal medicine. *Oncologist*. 2011;16(Supl 3):19-24.
44. Carrera F, Burnier M. Use of darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of chronic kidney disease: clinical and pharmaco-economic considerations. *NDT Plus*. 2009;2(Supl 1):i9-17.
45. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
46. Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.): Grupo de trabajo de anemia en nefrología. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. [Internet]. [citado 24 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.senefro.org/contents/webstructure/Grupos%20de%20Trabajo/Anemiasprimaria2015.pdf>
47. Berns JS. Treatment of anemia in nondialysis chronic kidney disease. *UpToDate®* [Internet]. 2018 [citado 10 de junio de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-anemia-in-nondyalisis/>
48. K/DOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of haemoglobin target. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(471):aprox 12 p.

49. CREATE Investigators. Scherhag A, Burger HU, Tsakiris D, Macdougall IC, Eckardt KU, Clyne N, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355:2071-84.
50. CHOIR Investigators. Reddan D, Wolfson M, Sapp S, Barnahart H, Tang KL, Szczepanek L SA. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-98.
51. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M. Positive outcomes of high hemoglobin target in patients with chronic kidney disease not on dialysis: a randomized controlled study. *Ther Apher Dial.* 2011;15(5):431-40.
52. Rossert J, Levin A, Roger SD, Horl WH, Rouquerol B, Gassmann-Mayer C, et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:738-50.
53. Martín A, Aljama P, Arias M, Górriz JL, Martínez Castelao A, Portolés J. ¿Es necesario cambiar los niveles actuales de hemoglobina diana en pacientes con enfermedad renal crónica? A propósito del "boxed warning" de la FDA y del "public statement" de la EMEA. *Nefrología.* 2007;27(4):399-404.
54. FDA. Information for Healthcare Professionals. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA). [Internet]. 2006 [citado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm>
55. EMA: European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. European Medicines Agency starts review of the safety of epoetins. [Internet]. 2007 [citado 5 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/11/WC500015604.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/11/WC500015604.pdf)
56. Kei Lo Wai. Latest strategy in renal anemia management in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2008;28(Supl 3):S76-80.
57. Nishio A, Chhatkuli BP, Ma JZ, Kalantari K. Higher doses of erythropoietin-stimulating agents and hyporesponsiveness to their effects are associated with increased mortality among prevalent hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2013;36:29-36.
58. 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.* 2006;351:2019-32.
59. Thamer M, Zhang Y, Kshirsagar O, Cotter DJ, Kaufman JS. Erythropoiesis-stimulating agent use among non-dialysis-dependent CKD patients before and after the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT) using a large US health plan database. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(5):706-13.
60. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krumh. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;369(9559):381-8.
61. MHRA Public Assessment Report Epoetins for the management of anaemia associated with cancer: risk of tumour progression and mortality. [Internet]. 2007 [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/s-spar/documents/websiteresources/con2033215.pdf>
62. Health Canadian. Aranesp® - Risk of Severe Skin Reactions: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [Internet]. 2017 [citado 18 de junio de 2017]. Disponible en: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63198a-eng.php>

63. Comité de Expertos de la OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. [Internet]. Ginebra: OMS Serie de Informes Técnicos 854; 1995 [citado 7 de marzo de 2017]. Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO\\_TRS\\_854\\_spa.pdf;jsessionid=73E9BFD0D774B376F6BAAC7320D259B4?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf;jsessionid=73E9BFD0D774B376F6BAAC7320D259B4?sequence=1)
64. WHO Expert Consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. [Internet]. Genove: Technical Report Series 894; 2000 [citado 7 de marzo de 2017]. Disponible en: file:///C:/Users/cristina/Downloads/WHO\_TRS\_894.pdf
65. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004;363(9403):157-63.
66. American Diabetes Association. Standars of Medical Care in Diabetes. Clinical Practice Recommendations. 2017;40(Supl 1):S1-132.
67. Yancy CV, Jssessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey J, Drzner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the managementl of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013;(128):e240-327.
68. Sexto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades sobre Prevención de Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2016;69(10):e1-87.
69. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program—Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. Diabetes Care. 2007;30(1):8-13.
70. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). [Internet]. 2009 [citado 7 de marzo de 2017]. Disponible en: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com)
71. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Diagnosis and Management of chronic obstrucitve pulmonar disease: Joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). Arch Bronconeumolo. 2008;44(5):271-81.
72. Comité de Expertos de la OMS. Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco. Glosario de términos utilizados en el convenio y sus instrumentos [Internet]. 2015 [citado 7 de marzo de 2017]. Disponible en: [http://www.who.int/fctc/reporting/sp\\_glossary\\_2015\\_edition.pdf?ua=1](http://www.who.int/fctc/reporting/sp_glossary_2015_edition.pdf?ua=1)
73. McKenzie CR, Ales KL,Pompei P, Charlson M. A new method of classyfing prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987;40:373-83.
74. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. Listados de principios activos por grupos ATC y decisiones relativas a la incorporación del pictograma de la conducción. [citado 14 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>
75. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, De Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in spain: the MERENA observational cohort study. BMC Nephrol. 2011;12:53.
76. Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, et al. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. Clin Exp Nephrol. 2010;14(1):28-35.

77. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001;60:741-7.
78. Morosetti M, Gorini A, Costanzo AM, Cipriani DS, Egan CG, Zappalá L, et al. Clinical management of nondialysis patients with chronic kidney disease: a retrospective observational study. Data from the SONDA study (Survey Of Non-Dialysis outpatients). *Int J Nephrol Renov Dis.* 2013;6:27-37.
79. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29(5):496-507.
80. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health.* 2008;8:117.
81. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrol Madr.* 2014;34(3):285-92.
82. Marín R, Fernández-Vega F, Gorostidi M, Ruilope LM, Díez J, Praga M, et al. Blood pressure control in patients with chronic renal insufficiency in Spain: a cross-sectional study. *J Hypertens.* 2006;24(2):395-402.
83. Marín R, Gorostidi M, Diez-Ojea. Nefroangioesclerosis. La cenicienta de la ERC. *Nefrología.* 2010;30(3):275-9.
84. Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Molina A, Rodríguez MA, et al. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿qué ocurre a los cinco años de seguimiento? *Nefrología.* 2012;32(3):300-5.
85. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán, Praena-Fernández JM. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Nefrología.* 3(32):343-52.
86. Rodriguez Villareal I, Ortega O, Gallar P, Sánchez M, Callejas R, Gracia C, et al. Características clínicas y bioquímicas de pacientes en predialisis con respecto a los niveles de 25 hidroxivitamina D. *Nefrología.* 2011;31(2):182-91.
87. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk Factors for Chronic Kidney Disease: A Prospective Study of 23,534 Men and Women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2934-41.
88. Santamaría Olmo R, Gorostidi Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *NefroPlus.* 2013;5(1):4-11.
89. Lou Arnal LM, Campos Gutierrez B, Cuberes Izquierdo M, Gracia Garcia O, Turon Alcaine JM, Bielsa Garcia S, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated in primary care. *Nefrología.* 2010;30:552-6.
90. Martínez-Gallardo R, Ferrerira-Morong F, García-Pino G, Cerezo-Arias, I, Hernández-Gallego R, Caravaca F. Insuficiencia cardiaca en la enfermedad renal crónica avanzada: relación con el acceso vascular. *Nefrología.* 2012;32(2):206-12.
91. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Vuring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:871-80.
92. Baybik N, Isik B, Kargili A, Uz E, Uz B, Danbay M, et al. Association of obesity with inflammation in occult chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2008;21(5):761-7.

93. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease. A systematic review and metaanalysis. *Kidney Int.* 2008;73:19-33.
94. Weir MR. Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther.* 2007;29:1803-24.
95. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, Juo KL, Chang YK, Chen YC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension and anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):347-54.
96. Shmieder RE, Ruilope LM, Barnett AH. Renal protection with angiotensin receptor blockers: where do we stand. *J Nephrol.* 24(5):569-80.
97. Minutolo R, Chiodini P, Cianciarsuo B, Pota A, Vincenzo B, Avino D, et al. Epoetina therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:552-9.
98. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet.* 2004;363:757-67.
99. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, Tonkin A, Pfeffer MA, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation.* 2004;110:1557-63.
100. Pérez-Domínguez T. Progresión de la enfermedad renal crónica. Prevalencia de ansiedad y depresión en la poliquistosis renal autosómica dominante. *Nefrología.* 2012;32:397-9.
101. Bautovich A, Katz I, Harvey S. Abordaje de la Depresión en los Pacientes con Enfermedad Renal Crónica. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014;48(6):530-41.
102. Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, et al. Asociación entre fósforo sérico y progresión de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología.* 2011;31(6):707-15.
103. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ, et al. Prevalence of Kidney Damage in Australian Adults: The AusDiab Kidney Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(Supl 2):S131-8.
104. Nitsch D, Dietrich DF, Von Eckardstein A, Gaspoz JM, Downs SH, Leuenberger P, et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* [Internet]. 2017 [citado 15 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article-lookup/doi/10.1093/ndt/gfk021>
105. Rohlfis I, García MM, Gavaldà L, Medrano MJ, Juvinyà D, Baltasar A, et al. Género y cardiopatía isquémica. *Gac Sanit.* 2004;18(5):55-64.
106. Albero M, José M, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública.* 2006;80(1):05-15.
107. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015 [citado 30 de abril de 2018]. Disponible en: [http://www.pnsd.msssi.gob.es/ca/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS\\_2015.pdf](http://www.pnsd.msssi.gob.es/ca/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS_2015.pdf)
108. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estrategia en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. 2009-2013. Sanidad 2011. [citado 30 de abril de 2018]; Disponible en:

<https://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/saludmental/SaludMental2009-2013.pdf>

109. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Leinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 1998;(339):578-83.
110. Roger SD, Suranyi MG, Walker RG. A randomised, cross-over study comparing injection site pain with subcutaneous epoetin beta and subcutaneous darbepoetin alfa in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(8):2181-7.
111. Berthoux F, Ryckelynck J, Rouanet S, Gelu-Mantoulet S, Montestruc F, Mouchel P, et al. A trial comparing local pain after subcutaneous injection of epoetin-beta versus darbepoetin-alpha in healthy volunteers. *Clin Nephrol.* 2008;70(1):33-40.
112. Schmitt CP, Nau B, Brummer C, Rosenkranz J, Schaefer F. Increased injection pain with darbepoetin- $\alpha$  compared to epoetin- $\beta$  in paediatric dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(12):3520-4.
113. Locatelli F, Aljama P, Canaud B. Anemia Working group of European Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transpl.* 2010;25:2846-50.
114. Francisco de ALM, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus.* 2009;2(Supl 1):i18-26.
115. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, Van Es A, Mol-Beermann N, Struyvengberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminum. *Nephrol Dial Transpl.* 1998;13:82-8.
116. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología.* 1999;19(Supl 3):64-72.
117. Wallerstedt SM, Ljungman S, Broms E, Andrén L. Iron deficiency is a common cause of bad response to epoetin treatment. It's important to follow iron status-not only the Hb value. *Lakartidningen.* 2005;102(37):2550-1, 2553-5.
118. Kalantar-Zadeh K, Streja E, Miller JE, Nissenson AR. Intravenous iron versus erythropoiesis-stimulating agents: friends or foes in treating chronic kidney disease anemia? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16(2):143-51.
119. Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transpl.* 2001;17:67-72.
120. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, MacDougall IC, Watkins PJ. Anaemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001;24:495-9.
121. Padullés-Zamora N, Comas-Sugrañes D, Pineda-Yuste MM, Jódar-Masanés R, Martínez-Castelao A. Utilización de eritropoyetina beta pegilada en enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 o 5 no-D. *Nefrología.* 2012;32(2):221-7.
122. De Goeij MCM, Meuleman Y, Van Dijk S, Grootendorst DC, Dekker FW, Halbesma N and for the PREPARE-2 Study Group. Haemoglobin levels and health-related quality of life in young and elderly patients on specialized predialysis care. *Nephrol Dial Transpl.* 2014;29:1391-8.

123. Milovanov IS, Milanova L. Long-acting erythropoietin efficacy in the treatment of nephrogenic anemia in patients with chronic kidney disease during predialysis stage. *Ter Arkh.* 2012;84(6):48-52.
124. Pérez-Ruixo JJ, Cucala -Ramos M, García-Gonzalo E, Del Val Romero B, Valveny N. Between subjects variability in haemoglobin and dose are not associated with the erythropoiesis-stimulating agent used to treat anaemia in dialysis: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(1):15-25.
125. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y, et al. Impacts of Recombinant Human Erythropoietin Treatment During Predialysis Periods on the Progression of Chronic Kidney Disease in a Large-Scale Cohort Study (Co-JET study). *Ther Apher Dial.* 2014;18(2):140-8.
126. Sinnen MT. Evaluating hyporesponsiveness to ESA therapy in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J.* 2008;35(5):525-8.
127. Honda H, Kimata N, Wakai K, Akizawa T. Associations among epoetin therapy, inflammation, nutritional status and mortality in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr.* 24(5):322-9.
128. Einerson B, Nathorn C, Kitiyakara C, Sirada M, Thamlikitkul V. The efficacy of ascorbic acid in suboptimal responsive anemic hemodialysis patients receiving erythropoietin: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(Supl 1):S134-46.
129. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology.* 2007;12:321-30.
130. Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, Bellizzi V, Camocardi A, De Paola L, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2012;27:2880-6.
131. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):823-34.
132. Jauréguy M, Choukroun G. Factors affecting the response to erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Ther.* 2006;2(Supl 4):S274-82.
133. Sirken G, Kung SC, Raja R. Decreased erythropoietin requirements in maintenance hemodialysis patients with statin therapy. *ASAIO J.* 2003;49:422-5.
134. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4):761-73.
135. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetina hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2007;22:794-800.
136. Fernández-Gallego J, Ramos B, Ruiz A, Contreras J, Álvarez Bustos G, López de Novales E. Estudio de algunos factores que pueden influir en el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en hemodiálisis. *Nefrología.* 2000;XX(2):164-70.
137. Ahmed AK, Kamarth NS, El Kossi M, El Nahas AM. The impact of stopping inhibitors of the rennin-angiotensin system in patients with advance chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2010;25:3977-82.
138. Parfrey PS. Erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease: a response to hyporesponsiveness. *Semin Dial.* 2011;24(5):495-7.

139. Regidor DL, Koople JD, Kovesdy CP. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1181-91.
140. Boudville NC, Djurdejev O, Macdougall IC, de Francisco ALM, Gilbert D, Besarab A, et al. Hemoglobin Variability in Nondialysis Chronic Kidney Disease: Examining the Association with Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1176-82.
141. De Nicola L, Conte G, Chiodini P. Stability of target hemoglobin levels during the first year of epoetin treatment in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:938-46.
142. Eckardt Ku, Kim J, Kronenberg F. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1765-75.
143. Andreas Bock H, Hirt-Minkowski P, Brünisholz M, Keusch G, Rey S, Albertinin von B for the Swiss EFIXNES trial investigators. Darbepoetin alpha in lower-than-equimolar doses maintains haemoglobin levels in stable haemodialysis patients converting from epoetin alpha/beta. *Nephrol Dial Transpl*. 2008;23:301-8.
144. Liao SC, Hung CC, Lee CT, Lee CH, Lee CC, Lin CL, et al. Switch from epoetin beta to darbepoetin alfa treatment of anemia in Taiwanese hemodialysis patients: dose equivalence by hemoglobin stratification. *Ther Apher Dial*. 2016;20(4):400-7.
145. Arrieta J, Molina I, Molina J, Gallardo I, Muñiz ML, Robledo C, et al. Switch from epoetin to darbepoetin alfa in hemodialysis: dose equivalence and hemoglobin stability. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2014;7:353-9.
146. Rutkowski B, Bitterova Z, Ferenczi S. Effectiveness of converting from intravenous or subcutaneous recombinant human erythropoietin (rHuEPO) to iv darbepoetin alfa in end stage renal disease patients on hemodialysis [abstract] Presented at American Society of Nephrology Annual Congress, 14–19 November 2006, San Diego, CA, USA.
147. Nissenson AR. Dosing darbepoetin alfa. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(4):872.
148. Ardevol M, Fontseré N, Casals M. A feasibility cost-analysis study of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alfa in ambulatory haemodialysis patients during current clinical practice. *Eur J Hosp Pharm Sci*. 2006;12:47-51.
149. Biamino E, Giotta N, Caligaris F. Cost-efficacy analysis of darbepoetin alfa after switch from epoetin beta in hemodialysis patients: a retrospective monocentric study [abstract PUB284] Presented at American Society of Nephrology Annual Congress, 27 October-1 November 2004, St Louis, MO, USA.
150. Chan K, Moran J, Hlatky M, Lafayette R. Protocol adherence and the ability to achieve target haemoglobin levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2009;24(6):1956-62.
151. Wazny LD, Stojimirovic BB, Heidenheim P, Blake PG. Factors influencing erythropoietin compliance in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:623-8.
152. Giang L, Selinger CP, Lee AU. Evaluation of adherence to oral antiviral hepatitis B treatment using structured questionnaires. *World J Hepatol*. 2012;4(2):43-9.
153. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Mortality Risk of Darbepoetin Alfa versus Epoetin Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(1):69-74.
154. Jing Z, Wei-Jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin Targets for Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;8(7):e43655.

155. Locatelli F, Del Vecchio L. Haemoglobin levels and health-related quality of life: a neglected hard end point. *Nephrol Dial Transplan*. 2014;29:1272-4.



