

❖ ORIGINAL

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Evaluation of the indication of erythropoiesis stimulating agents in the treatment of anaemia associated with chronic kidney disease.

Pérez Diez C¹, Navarro Aznárez H¹, Lou Arnal LM², Abad Sazatornil MR¹.

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

²Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

ABREVIATURAS

iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa
HbA1c: hemoglobina glicosilada
TFG: tasa de filtrado glomerular
PA: presión arterial
ECV: enfermedad cardiovascular
HC: historias clínicas

320

RESUMEN

Objetivos. Describir las características de los pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica (ERC) que inician tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y evaluar su indicación.

Métodos. Estudio descriptivo transversal. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años que iniciaron tratamiento con epoetina β o darbepoetina α entre el 1 de enero 2014 y el 31 de diciembre

Fecha de recepción: 01/06/2020 **Fecha de aceptación:** 04/10/2020

Correspondencia: Cristina Pérez Diez

Correo electrónico: cperezd@salud.aragon.es

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

2015. Se excluyeron pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) y portadores de trasplante renal (TxR) funcionante. Variables estudiadas: sociodemográficas, analíticas, comorbilidades, tratamientos farmacológicos concomitantes y relacionadas con la terapia de estudio. Indicación correcta de los AEE: valores de Hb <10,0 g/dL una vez corregida la ferropenia (ferritina <100 ng/mL e ISAT <25%). Fuente de datos: Farmatools®; sistema informatizado de historias clínicas. El estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Resultados. 269 pacientes (59,9% varones, edad media: 74,7±13,2 años), ERC estadio 4 (60,0%). El 64,7% inició tratamiento con darbepoetina α (dosis mediana: 18,7 (4,7-120,0) μ g/semanal); el 35,3% con epoetina β (dosis mediana: 6.000,0 (466,7-24.000,0) UI/semanal). Los pacientes tratados con darbepoetina α presentaban estadios de ERC más avanzados ($p < 0,001$). Aquellos que iniciaron terapia con epoetina β más comorbilidad cardiovascular: insuficiencia cardiaca (IC) ($p = 0,002$) y cardiopatía isquémica ($p = 0,028$). El 65,7% presentaba ferropenia y un 37,5% tomaba suplementos con hierro. Hb media basal: 10,2±1,3 g/dL; el 75,8% presentaba niveles medios de Hb <11,0 g/dL y el 40,8% valores de Hb <10,0 g/dL.

Conclusiones. El inicio del tratamiento se ajustó a los parámetros definidos por consensos internacionales.

Palabras Clave: *Epoetina beta; Darbepoetina alfa; Anemia; Enfermedad renal crónica; Tratamiento*

ABSTRACT

Objectives. Describe the characteristics of patients with anemia associated with chronic kidney disease (CKD) who start treatment with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) and evaluate their indication.

Methods. Cross-sectional descriptive study. Patients ≥ 18 years of age who started treatment with epoetin β or darbepoetin α between January 1, 2014 and December 31, 2015 were included. Patients on renal replacement therapy (TRS) and carriers of

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

functioning kidney transplant (TxR) were excluded. Variables studied: sociodemographic, analytical, comorbidities, concomitant drug treatment and related to study therapy. Correct indication of EEE: Hb values <10.0 g / dL after correction of iron deficiency (ferritin <100 ng / mL and ISAT $<25\%$). Data source: Farmatools®; computerized medical record system. The study obtained a favorable opinion from the Ethical Committee for Clinical Research of Aragon (CEICA).

Results. 269 patients (59.9% male, mean age: 74.7 ± 13.2 years), stage 4 CKD (60.0%). 64.7% started treatment with darbepoetin α (median dose: 18.7 (4.7-120.0) μg / weekly); 35.3% with epoetin β (median dose: 6,000.0 (466.7-24,000.0) IU / weekly). Patients treated with darbepoetin α had more advanced stages of CKD ($p < 0.001$). Those who started therapy with epoetin β plus cardiovascular comorbidity: heart failure (HF) ($p = 0.002$) and ischemic heart disease ($p = 0.028$). 65.7% had iron deficiency and 37.5% took iron supplements. Basal mean Hb: 10.2 ± 1.3 g / dL; 75.8% had mean Hb levels <11.0 g / dL and 40.8% Hb values <10.0 g / dL.

Conclusions. The start of the treatment was adjusted to the parameters defined by international consensus.

Keywords: *Epoetin beta; Darbepoetin alfa; Anemia; Kidney failure, chronic; Treatment.*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es 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 hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM) y la enfermedad vascular¹⁻². La anemia es una complicación frecuente de la ERC que se asocia a una disminución de la calidad de vida de los pacientes. Las primeras opciones terapéuticas incluyen tratamiento con hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y, en ocasiones, transfusiones sanguíneas de eritrocitos³⁻⁶. La

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

ferroterapia está indicada después de descartar otras causas de ferropenia si existe un déficit absoluto de hierro⁷⁻⁹. Los AEE son medicamentos biológicos cuyas características moleculares afectan a su actividad biológica y, consecuentemente, a su utilización clínica¹⁰. La decisión de iniciar terapia con AEE en los pacientes con ERC no diálisis (ERC-noD) debe individualizarse según la respuesta inicial a la ferroterapia, el riesgo de la necesidad de una transfusión sanguínea, riesgos asociados al tratamiento con AEE y la presencia de síntomas atribuibles a la anemia³⁻⁶. 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 β , que presenta semividas cortas y un régimen de administración óptimo de 2-3 veces a la semana por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC)¹¹; y darbepoetina α , con una semivida prolongada, un régimen óptimo de administración de 1-2 veces cada 2 semanas en pacientes estables y requerimientos de dosis independientes de la vía de administración¹². Predecir las dosis de AEE que requiere cada paciente de forma individualizada es complicado y se recomienda la determinación de la dosis inicial utilizando la concentración basal de Hb, peso corporal y circunstancias clínicas^{3-4, 11-12}.

323

En este estudio nos planteamos analizar el manejo terapéutico de la anemia asociada a ERC en los pacientes que inician tratamiento con AEE. Los objetivos fueron describir las características basales sociodemográficas, variables analíticas, comorbilidades y tratamientos concomitantes de los pacientes en tratamiento con AEE; describir la terapia de estudio y evaluar la indicación del tratamiento con AEE.

MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal. La población a estudio fueron pacientes con diagnóstico clínico establecido de ERC que iniciaron tratamiento con epoetina β o darbepoetina α

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015 dispensado desde la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia (SF) y en seguimiento en las consultas externas (CCEE) de Nefrología. El tipo de AEE de inicio se determinó según decisión del nefrólogo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edad igual o superior a 18 años y sin límite superior de edad. Se excluyeron los pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) mediante hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP) y portadores de trasplante renal (TxR) funcionante. Se estudiaron variables sociodemográficas (edad, sexo, causa de ERC, grado de ERC³); comorbilidades concomitantes al inicio del tratamiento con AEE (diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardiaca congestiva (IC), hipertensión arterial (HTA), dislipemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), eventos previos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, isquemia cerebral e isquemia de extremidades inferiores) y hábito tabáquico; tratamientos farmacológicos concomitantes al inicio del tratamiento con AEE; variables analíticas basales (bioquímica general, metabolismo óseo, hemograma, parámetros del metabolismo férrico) y variables relacionadas con la terapia de estudio (tipo de AEE, dosis semanal y frecuencia de administración). Se consideró indicación correcta del tratamiento con AEE el inicio con valores de Hb inferiores a 10,0 g/dL (Hb <10,0 g/dL) una vez corregida la ferropenia (definida como ferritina <100 ng/mL e índice de saturación de la transferrina (ISAT) <25%). 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 de datos se registra la medicación dispensada a cada paciente (AEE prescrito y posología). La información de las variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos farmacológicos concomitantes se obtuvo de la historia clínica y del sistema informatizado de historias clínicas de la CA de Aragón. Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se aportan proporciones (frecuencias

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

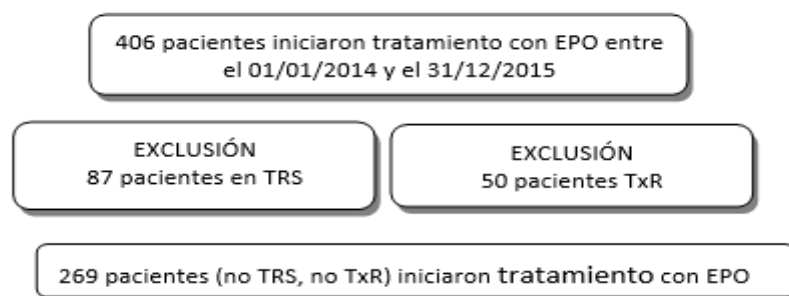
❖ ORIGINAL

relativas y porcentajes); para las variables cuantitativas: media y desviación estándar (DE); 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. Se utilizó la prueba de Komolgorow-Smirnov con corrección de la significación de Lillefors para analizar la normalidad de las variables. Este estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en su reunión nº05/2017 del 15/03/2017.

RESULTADOS

De los 406 pacientes que iniciaron tratamiento con un AEE en el periodo de estudio, se excluyeron 137 pacientes: 87 recibían TRS (22 y 65 pacientes mediante DP y HD, respectivamente) y 50 pacientes eran portadores de un injerto renal funcionante (Fig.1).

325



EPO: eritropoyetina; TRS: tratamiento renal sustitutivo; TxR: trasplante renal.

Figura 1: Selección de los pacientes del estudio.

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

N=269	Global (n=269)	Darbepoetina α (n=174)	Epoetina β (n=95)	p valor*
Sexo (varón/mujer) (%/%)	59,9/40,1	60,3/39,7	58,9/41,1	0,926
Edad al inicio del tratamiento (años)	media±DE 74,7±13,2	media±DE 74,4±13,4	media±DE 75,2±12,9	0,625
Estadio ERC°	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001*
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)	
Etiología	n (%)	n (%)	n (%)	0,028*
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 hepatorenal	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)	
Índice de Charlson*	media±DE 7,1±2,8	media±DE 7,8±2,8	media±DE 8,1±3,3	0,530
Comorbilidades	n (%)	n (%)	n (%)	0,002*
DM	125 (46,5)	83 (47,7)	42 (44,2)	
IC	70 (26,0)	34 (19,5)	36 (37,9)	
HTA	231 (85,9)	150 (86,2)	81 (85,3)	
Dislipemia	124 (46,1)	86 (49,4)	38 (40)	
EPOC	41 (15,2)	29 (16,7)	12 (12,6)	
Hábito tabáquico	n (%)	n (%)	n (%)	0,342
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)	
Eventos previos cardiovasculares	n (%)	n (%)	n (%)	0,028*
Cardiopatía isquémica	68 (25,3)	36 (20,7)	32 (33,7)	
Isquemia cerebral	29 (10,8)	17 (9,8)	12 (12,6)	
Isquemia extremidades	10 (3,7)	6 (3,4)	4 (4,2)	0,746
Tratamientos	n (%)	n (%)	n (%)	
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
Diuréticos	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
Ferrotterapia				
Oral	106 (39,4)	62 (35,6)	44 (46,3)	0,074
Intravenoso	23 (8,6)	19 (10,9)	4 (4,2)	

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

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

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de antitensina; ARA II: antagonistas de los receptores de antitensina II; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos. * p<0,05

Tabla 1: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Globales y por tipo de AEE

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

Finalmente, se incluyeron un total de 269 pacientes en el estudio, en su mayoría varones (59,9%), con una edad media de 74,7±13,2 años y ERC estadio 4 (60,0%). El 46,5% (n=125) eran diabéticos, de los cuales el 44,8% (n=56) había presentado eventos cardiovasculares previos (Tabla 1). En cuanto a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, el 29,7% (n=80) presentaba hiperparatiroidismo (valores de PTH≥70 pg/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) al inicio del tratamiento con eritropoyetina (EPO). De los 269 pacientes estudiados, 174 (64,7%) iniciaron tratamiento con darbepoetina α (dosis mediana: 18,7 (4,7-120,0) µg/semanal) y 95 (35,3%) con epoetina β (dosis mediana: 6.000,0 (466,7-24.000,0) UI/semanal), lo que supone aproximadamente una ratio 2:1.

N=269			
	Varones 161 (59,9%)	Mujeres 108 (40,1%)	p valor*
Variables sociodemográficas	media±DE	media±DE	
Edad al inicio del tratamiento (años)	74,3 ± 11,8	75,2 ± 15,0	0,029*
Comorbilidades concomitantes	n (%)	n (%)	
Eventos previos cardiovasculares	65 (40,4)	28 (26,0)	0,021*
Cardiopatía isquémica	52 (32,3)	16 (14,8)	0,002*
EPOC	32 (20,0)	9 (8,3)	0,016*
Hábito tabáquico	n (%)	n (%)	
No	95 (59,0)	97 (89,8)	<0,001*
Fumador	18 (11,1)	3 (2,8)	
Ex Fumador	48 (29,8)	8 (7,4)	
Tratamientos concomitantes	n (%)	n (%)	
IECA	25 (15,5)	31 (28,7)	0,014*
Benzodiazepinas	29 (18,0)	34 (31,5)	0,016*
Antidepresivos	17 (10,6)	32 (29,6)	<0,001*
Antiagregantes	60 (37,3)	27 (25)	0,048*
Variables analíticas	media±DE	media±DE	
Cr (mg/dL)	3,1±1,2	2,6±1,1	0,001*

*P ≤0,05. DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Cr: creatinina.

Tabla 2: Características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del sexo.

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

La frecuencia de administración quincenal fue la más frecuente (65,5%) para los pacientes tratados con darbepoetina α y la semanal (48,4%) para los que recibieron epoetina β , respectivamente ($p < 0,001$). El grupo de pacientes tratado con darbepoetina α presentaba estadios de ERC más avanzados (83,6% estadios 4-5 no-D) que aquellos que recibieron epoetina β (56,6%) ($p < 0,001$), mientras que los pacientes que iniciaron terapia con epoetina β presentaban más comorbilidad cardiovascular (IC ($p = 0,002$) y cardiopatía isquémica ($p = 0,028$)) que aquellos lo hicieron con darbepoetina α . No hubo diferencias significativas ni en los tratamientos farmacológicos concomitantes ni en las variables analíticas en función del tipo de AEE de inicio (Tabla 1). La tabla 2 recoge las características basales en función del sexo.

N=269				
	Global	Darbepoetina α (n=174)	Epoetina β (n=95)	p
Hemograma	media\pmDE	media\pmDE	media\pmDE	
Hb (g/dL)	10,2 \pm 1,3	10,2 \pm 1,2	10,1 \pm 1,5	0,102
Hematocrito (%)	30,7 \pm 3,9	31,0 \pm 3,6	30,9 \pm 4,0	0,260
VMC (fL)	92,1 \pm 6,3	93,8 \pm 5,6	90,7 \pm 5,5	0,086
HCM (pg)	32,1 \pm 20,3	30,8 \pm 1,9	29,7 \pm 2,3	0,082
CHCM (g/dL)	32,7 \pm 1,3	32,8 \pm 0,8	32,1 \pm 2,3	0,539
Patrón férrico				
Fe (μ g/dL)	60,5 \pm 33,0	63,3 \pm 31,6	54,8 \pm 37,2	0,817
Ferritina (ng/mL)	213,8 \pm 196,3	187,6 \pm 155,5	193,7 \pm 106,7	0,926
Transferrina (mg/dL)	210,7 \pm 55,0	225,2 \pm 52,1	204,1 \pm 70,1	0,492
ISAT (%)	21,6 \pm 13,5	20,8 \pm 13,0	19,6 \pm 11,1	0,986

* $p \leq 0,05$. AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; VMC: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular medio; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; Fe: hierro; ISAT: índice de saturación de transferrina.

Tabla 3: Datos analíticos basales referentes a la anemia. Globales y por tipo de AEE.

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

La Hb media basal fue de $10,2 \pm 1,3$ g/dL. El 75,8% (n=204) de los pacientes presentaba niveles medios de $Hb < 11,0$ g/dL y el 40,8% (n=110) valores de $Hb < 10,0$ g/dL. El 24,2% (n=65) de los pacientes con niveles de $Hb > 11$ g/dL presentaban una Hb media basal de $11,6 \pm 0,54$ g/dL (Tabla 3). Al inicio del tratamiento con EPO, el 65,7% de los pacientes (n=177) presentaban ferropenia y un 37,5% (n=66) tomaba suplementos con hierro. No existieron diferencias significativas entre los pacientes que tomaban suplementos de hierro y los que no en cuanto a los niveles medios basales de ferritina ($p=0,092$) y transferrina ($p=0,875$). Tampoco existieron diferencias significativas en el valor de Hb y patrón férrico basal en función del estadio de la ERC, sexo o presencia de DM (Tabla 4).

	Hb (g/dL)		Ferritina (ng/mL)		Transferrina (mg/dL)		ISAT (%)	
	media±DE	p	media±DE	p	media±DE	p	media±DE	p
Grado ERC								
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	
Sexo								
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	
DM								
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	

*p ≤0,05. ERC: enfermedad renal crónica; Hb: hemoglobina; ISAT: índice de saturación de transferrina; DM: diabetes mellitus.

Tabla 4: Datos analíticos basales referentes a la anemia según estadios de ERC, sexo y presencia de DM

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

DISCUSIÓN

En nuestra serie, la utilización de AEE fue mayor en varones y la edad media de inicio de tratamiento con EPO fue elevada. Otras referencias bibliográficas mostraron que la ERC afecta con mayor frecuencia al sexo femenino independientemente de la edad¹³⁻¹⁴, aunque este dato podría justificarse por la tendencia de la fórmula MDRD-4 a subestimar en ellas la tasa de filtración glomerular (eFG). Las diferencias en la estructura y hemodinámica glomerulares y el metabolismo hormonal también podrían desempeñar un papel importante en la disparidad de géneros¹⁵. A medida que avanza el proceso de envejecimiento, la función renal disminuye probablemente por los cambios que se producen en la estructura renal y por la presencia de comorbilidades como la DM o las enfermedades cardiovasculares¹⁵⁻¹⁷. El tratamiento con AEE es razonable que sea más frecuente a medida que progresa la ERC y disminuye la eFG porque la prevalencia de anemia también aumenta, aunque la anemia asociada a ERC puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3)^{7,15}. Las etiologías principales de ERC coinciden con las causas más frecuentes de ERC en los servicios de nefrología españoles¹⁹⁻²⁰, lo que viene a apoyar la relación causal de la ERC con la HTA esencial.

La nefroangioesclerosis o nefropatía hipertensiva es 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 patologías²¹. Encontramos una alta prevalencia de factores de riesgo potenciales para la ERC en nuestros pacientes. La HTA y la DM son los principales factores iniciadores y de susceptibilidad de ERC²²⁻²³. La ERC es una complicación frecuente de la DM y debido a la alta prevalencia de ERC y DM en la población anciana¹⁷, no es de extrañar que casi la mitad de los pacientes del estudio sean diabéticos. Destaca, además, que un número elevado de nuestros pacientes había presentado algún evento cardiovascular previo al inicio del tratamiento con AEE si se

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

compara, por ejemplo, con el estudio de *Akizawa et al*, en el que la presencia de eventos cardiovasculares fue inferior al 18%²⁴ o con el estudio EROCAP² (inferior al 10%). El principal motivo de estas diferencias es que presentan edad avanzada, anemia y la mayoría son hipertensos con diabetes y/o dislipemia. 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 española²⁵. Un reducido número de los pacientes estudiados son fumadores activos en comparación con los estudios españoles EPIRCE¹ y EROCAP (18,6%)², lo que podría explicarse porque antes de iniciar el tratamiento con AEE, estos pacientes han tenido otras patologías previas que les han hecho suspender el hábito tabáquico. En cuanto a los tratamientos farmacológicos concomitantes, un elevado porcentaje recibe fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) para alcanzar los objetivos de control tensional, bien mediante inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), por los efectos de estos fármacos para prevenir el daño renal²⁶. La elección del tipo de AEE, dosis y frecuencia de administración se hizo en base a la experiencia previa de los nefrólogos del hospital. Las guías KDIGO (2012) recomiendan elegir el tipo de AEE según el perfil farmacocinético, seguridad, eficacia, coste y disponibilidad del mismo³. Darbepoetina α fue el AEE más prescrito quizás porque requiere una menor frecuencia de administración que epoetina β , lo que supone un beneficio tanto para los pacientes como para los facultativos encargados de su manejo²⁷, permitiendo espaciar más las visitas al nefrólogo. La tendencia es nuestro medio es iniciar tratamiento con epoetina β en pacientes con más comorbilidad

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

cardiovascular y reservar darbepoetina α para aquellos con estadios de ERC más avanzados y menor comorbilidad cardiovascular concomitante. 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 con mayor frecuencia de revisiones y mayor facilidad para utilizar el AEE de vida media prolongada, porque permite controlar mejor los niveles de Hb a la vez que se detectan los posibles riesgos asociados en las visitas de seguimiento¹⁹. Para los pacientes con grados de ERC menos avanzados, que no tienen tanta frecuencia de revisiones, se prefiere utilizar dosis bajas semanales de epoetina β para un control más sencillo del valor de Hb. 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 β , ya que permite ajustar los niveles de Hb con mayores frecuencias de administración, por precaución para evitar alcanzar valores de Hb elevados. Las dosis medianas iniciales de epoetina β y darbepoetina α se ajustan a las dosis recomendadas en ficha técnica (50-100 UI/kg/semanal¹¹ y 0,2-0,4 μ g/kg/semanal¹², respectivamente). El nivel medio de Hb pre-tratamiento parece adecuado para iniciar tratamiento con EPO³⁻⁶. Las guías KDIGO sugieren no iniciar tratamiento con AEE con valores de Hb superiores a 10,0 g/dL (>10,0 g/dL) y evitar valores de Hb >13,0 g/dL aunque, algunos pacientes, podrían tener una mejora de la calidad de vida con concentraciones de Hb \geq 10,0 g/dL³. Por otro lado, la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), recomienda iniciar el tratamiento con AEEs con valores de Hb <11,0 g/dL en pacientes no diabéticos (Hb <10,0 g/dL en diabéticos) y mantener niveles de Hb entre 11,0-13,0 g/dL dejando los valores superiores para casos concretos (pacientes jóvenes no hemodializados o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC))⁴. Mientras, las fichas técnicas de epoetina β y darbepoetina α establecen empezar el tratamiento en prediálisis con AEE

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

cuando la Hb < 10,0 g/dL¹¹⁻¹². Un 59,2% de nuestros pacientes superan el margen inferior de Hb establecido por las guías europeas⁶, 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 ≥ 13,0 g/dL, el objetivo terapéutico de Hb se ha rebajado. 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 adversos⁴. 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. El 24,2% de los pacientes iniciaron tratamiento con valores de Hb más elevados (Hb ≥ 11,0g/dL), 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 vida⁵. Al inicio del tratamiento con AEE, la mitad de los pacientes presenta ferropenia 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, como se ha descrito en estudios previos¹⁹. Entre las posibles causas estaría la falta de cumplimiento de los regímenes de administración del hierro oral por las intolerancias gastrointestinales que produce; la limitada eficacia de los suplementos orales de hierro porque es difícil repleccionar los depósitos férricos con suplementos orales hasta niveles óptimos y la menor generalización y estandarización de la administración de hierro IV en el en el

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

medio hospitalario en el momento del estudio que en la actualidad. 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 férricos²⁸. En la población en prediálisis, las carencias de vitamina B₁₂ 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. La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se requieren más frecuentemente en estadios de ERC precoces¹⁹. Esto justifica que al inicio del tratamiento con AEE, un porcentaje reducido de los pacientes reciban tratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂. Los valores basales de Hb, ferritina e ISAT de los pacientes diabéticos parecen adecuados para iniciar tratamiento con EPO y asegurar una eritropoyesis efectiva^{4,29}. Aunque estudios previos han demostrado que la anemia es más severa a cualquier nivel de ERC en pacientes diabéticos que en los no diabéticos³⁰, en nuestro trabajo no se encuentran 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.

La principal limitación del estudio es que es limitado a un centro, sin embargo, nuestra serie aporta datos de utilización de los AEE obtenidos en condiciones reales de práctica clínica que pueden ser útiles en el manejo y la optimización del tratamiento con EPO.

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

CONCLUSIONES

Nuestros pacientes presentan edad elevada, mucha comorbilidad asociada y reciben varios tratamientos farmacológicos concomitantes. El inicio del tratamiento con AEE se ajusta a los parámetros definidos por consensos internacionales y se utilizan dosis iniciales de epoetina β y dabepoetina α de acuerdo con las recomendadas en ficha técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Otero A, Franciso 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. 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.
4. 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.
5. World Health Organization. Nutritional Anaemias: Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968; 405:5–37.
6. 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.
7. Cases A, Egocheaga MI, Tranchec 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.
8. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transpl*. 2005; 20:1443–9.
9. 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.
10. Locatelli F, Del Vecchio L. Erythropoiesis-Stimulating Agents in Renal Medicine. *The Oncologist*. 2013; 16(3):19–24.

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

11. Ficha técnica de Aranesp®. Breda: Amgen Europe. 2006. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185002/FT_01185002.html
12. Ficha técnica de Neorecormon®. Grenzach-Wyhlen: Roche Registration GmbH. 2007. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031030/FT_97031030.html
13. 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(suppl 2): S131–8.
14. Health Canadian. ARANESP - Risk of Severe Skin Reactions: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [Internet]. [cited 2017 Apr 18]. Available from: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2017/63198a-eng.php>
15. Davies DF, Shock NW. Age changes in gomerular filtration rato, effective renal plasma flow and tubular excretory capcity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29(5):496–507.
16. Zhang Q-L, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008; 8:117.
17. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrol Madr*. 2014; 34(3):285–92.
18. Morosetti M, Gorini A, Costanzo AM, Cipriani, Dominijanni S, Egan CG, 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 Jorunal Nephrol Renov Dis*. 2013; 6:27–37.
19. 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.
20. 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):395–40
21. Marín R, Gorostidi M, Díez-Ojea. Nefroangioesclerosis. La cenicienta de la ERC. *Nefrología*. 2010; 3(30):275–9.
22. 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.
23. Santamaría Olmo R, Gorostidi Pérez M. Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2013; (5):4–11.
24. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Lino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. 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.
25. 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.
26. Hsu Ta-Wei, Liu Jia-Sin, Hung Szu-Chun, Juo Ko-Lin, Chang Yu-Kang, Chen Yu-Chin, et al. Renoprotective Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Patients With

Evaluación de la indicación de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica.

Pérez Díez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR.

❖ ORIGINAL

- Predialysis Advanced Chronic Kidney Disease, Hypertension and Anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):347–54.
27. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, Gray SJ. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001; 60:741–7.
 28. 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.
 29. 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; 361:2019–32.
 30. Dikow R, Schwenger V, Schomig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 17:67–72.