

Variabilidad en los valores de hemoglobina con la administración mensual de metoxipolietilenglicolepoetina beta a pacientes en hemodiálisis con anemia

Variability in the hemoglobin levels with monthly administration of methoxypolyethylene glycol-epoetin beta patients to hemodialysis patients with anemia

Natalie Leonor Córdova-Villafuerte¹

RESUMEN

OBJETIVO. Determinar la variabilidad de los valores de hemoglobina tras la administración de metoxipolietilenglicolepoetina beta (M-PEG-E-β) a pacientes en hemodiálisis con anemia.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo en 47 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis del Hospital Nacional de Policía LNS, Lima, durante los meses de enero a junio del 2012, a quienes se le administró M-PEG-E-β una vez al mes en el tratamiento de la anemia.

RESULTADOS. La edad media fue de 63,15 años ± 15,29, con un promedio de 33,5 ± 27,22 meses en hemodiálisis, con un basal de hemoglobina de 8,63 ± 1,66 g/dL. Se encontró que la que la variabilidad de la hemoglobina con la administración mensual de M-PEG-E-β presentó cifras significativas a partir del mes 2; y, el hierro sérico y ferritina a partir del mes 6, sin llegar a niveles óptimo de hemoglobina a los seis meses No se reportaron efectos adversos durante el estudio.

CONCLUSIÓN. En el manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, la M-PEG-E-β produce variabilidad significativa en los valores de la hemoglobina y de la ferritina, y además es muy bien tolerada.

PALABRAS CLAVE. Hemoglobina, metoxipolietilenglicolepoetina beta, enfermedad renal crónica, anemia.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Anemia, a common complication in patients with chronic renal disease, is increased in patients on hemodialysis. Metoxipolyethylenglycol-epoetin beta (MPG-EPO-β), receptor activator erythropoietin is a novel agent for the treatment of anemia in patients with or without dialysis.

OBJECTIVE. To determine the variability of hemoglobin following administration of MPG-EPO-β for the treatment of anemia in patients on hemodialysis.

MATERIAL AND METHODS. The present was an observational, descriptive and retrospective study in 47 patients with chronic kidney disease on hemodialysis in the National Hospital Police LNS, Lima, during the months of January to June 2012. They receive MPG-EPO-β for the treatment of anemia.

RESULTS. The patient's mean age was 63,15 years ± 15,29, with an average of 33,5 ± 27,22 months on hemodialysis, with a baseline hemoglobin of 8,63 ± 1,66 g/dL We found that the variability of hemoglobin with monthly administration of MPG-EPO-β increased significantly from month 2 to forth; and, from month 6 for serum iron and ferritin, although it was not reached an optimal hemoglobin levels at six months No adverse effects were reported during study. Sensitivity and specificity for ITB was: 52,9 % and 86,0 %; and SPD: 65,7 %

1. Médico asistente. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz, Lima



and 84,0%, respectively. Positive likelihood ratios (LR+) and negative (LR-) for ITB were: 3,78 and 0,55; and DPS: 4,11 and 0,41, respectively.

CONCLUSION. In the management of anemia of patients with chronic renal disease on hemodialysis, metoxipolyethylenglycol-epoetin beta produce significant variability in the values of hemoglobin and ferritin, and is very well tolerated.

KEY WORDS. Hemoglobin, metoxipolyethylenglycol-epoetin beta, chronic kidney disease, anemia.

INTRODUCCIÓN

La principal causa de anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es la inadecuada producción renal de eritropoyetina (Epo), que se manifiesta en los pacientes diabéticos más precozmente que en otras patologías causantes de ERC.¹⁻⁵

La anemia ha sido correlacionada con la sintomatología del *angor pectoris* y, lo que es más importante, con la presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) e insuficiencia cardíaca (IC). Esto tiene gran relevancia, dado que la HVI junto a la hipertensión arterial (HTA) son los principales riesgos de mortalidad cardiovascular.⁶⁻⁸

Los datos recogidos de la literatura demuestran que el tratamiento eficaz de la anemia de la ERC mediante Epo tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con uremia, disminuye la morbilidad y reduce las tasas de hospitalización. Existen también algunos datos retrospectivos y prospectivos según los cuales la anemia modifica la supervivencia de los pacientes, hecho que podría corregirse con el uso de la Epo. Así pues, el tratamiento de la anemia constituye una parte importante del tratamiento global de los pacientes con ERC. El elevado coste del medicamento obliga en todo momento a usar la Epo de la forma más rentable (costo/beneficio).

El tratamiento de la anemia no puede considerarse independiente de otros aspectos terapéuticos, como la nutrición, el control de los factores de riesgo cardiovascular así como de los procedimientos para el control de la progresión de la ERC.

La disponibilidad de la Epo humana recombinante (rHuEPO) ha sido un hito trascendental en el manejo de la anemia de los pacientes con ERC. La Epo humana es una hormona glucoproteica que participa en la regulación de la eritropoyesis. Se une de forma específica con su receptor presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea, e induce la producción

de eritrocitos. Su producción y regulación ocurre principalmente a nivel renal, en respuesta a la hipoxia tisular.² Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA) constituyen el eje del tratamiento de la anemia renal desde su introducción.^{10,11} Actualmente están disponibles cuatro ESA para el tratamiento de anemia renal: epoetina alfa, epoetina beta, darbepoetina alfa y metoxipolietilenglicolepoetina beta (M-PEG-E-β).¹² Sus efectos adversos incluyen hipertensión (1-10%), cefalea, trombosis, hipersensibilidad, sofocos y erupción maculopapular. Con cualquiera de los agentes utilizados se recomienda evitar aumentos de la hemoglobina mayor de 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 12 g/dL.

La M-PEG-E-β, un activador continuo del receptor de la Epo, es un nuevo agente desarrollado para el tratamiento de la anemia renal en pacientes que están y no están en diálisis; difiere de la Epo a través de la integración de una cadena polimérica larga que es unida a través de uniones amida entre los grupos amino y el ácido metoxipolietilenglicol-succinimidil butanoico. Resulta una molécula de 60 kDa,⁸ con mayor vida media (130 horas), administración tanto EV como SC y resultados comparables a la administración de los ESA clásicos,^{9,10} con una menor frecuencia de administración y mantenimiento de niveles más estables de hemoglobina.¹⁶⁻²² La M-PEG-E-β se administra una vez por mes y su dosis se corrige en función a las dosis usadas de epoetina alfa; así para dosis menores de 8 000 U de epoetina alfa por semana corresponden 120 μg de M-PEG-E-β al mes; 8 000-16 000 U/sem corresponde 200 μg/mes y para dosis mayores de 16 000 U/sem, 360 μg/mes.^{11,13}

Los objetivos del tratamiento de la anemia en los pacientes con IRC son: a) reducir al mínimo la administración de transfusiones de hematíes o de sangre total; b) erradicar los síntomas asociados a la anemia y mejorar la calidad de vida; c) reducir al mínimo los efectos secundarios de la anemia en otros órganos y funciones, como el aparato cardiovascular, la capacidad intelectual o la función sexual; d) reducir al mínimo los posibles efectos secundarios del tratamiento de la anemia.

En el presente estudio se tuvo por objetivo principal determinar la variabilidad de los valores de hemoglobina tras la administración de M-PEG-E-β una vez al mes en el tratamiento de la anemia de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional descriptivo y retrospectivo para evaluar los niveles de hemoglobina en los pacientes con enfermedad renal crónica en el programa de Hemodiálisis en el Hospital Nacional Luis N. Sáenz de la Policía Nacional del Perú, Lima, que recibieron tratamiento con M-PEG-E- β administrada una vez al mes, en el periodo de enero a junio de 2012.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal en programa de hemodiálisis más de dos semanas.
- Valores de hemoglobina menor de 11 g/dL, valores normales de ferritina: ≥ 100 ng/mL, adecuada saturación de transferrina ≥ 20 %.

Criterios de exclusión

- Otras causas de anemia además de enfermedad renal crónica.
- Reacciones adversas a los ESA.
- Sepsis.
- Hipertensión arterial no controlada (dos valores $\geq 170/100$).
- Enfermedad grave: infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía crónica coronaria, o hepatopatía grave doce semanas antes de su ingreso al estudio.
- Transfusión sanguínea ocho semanas antes de su ingreso al estudio.
- Expectativa de vida menor de doce meses.
- Cáncer.
- Embarazo/lactancia.

El estudio se inició con la selección de pacientes, para lo que se tomó en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, previa toma de exámenes séricos de hemoglobina, hierro sérico, transferrina, ferritina, Kt/v o urea y PCR. A los pacientes seleccionados se les administró la dosis correspondiente de M-PEG-E- β .

La M-PEG-E- β se administró con dosis según peso y valor de hemoglobina y se hicieron controles mensuales de hemoglobina, peso, transferrina y ferritina. Se varió las dosis de medicamentos según resultados y se realizó un control mensual de los mismos exámenes, para modificar las dosis de ser necesario. Al finalizar los seis meses, se analizó la variabilidad de los valores de hemoglobina.

Tabla 1. Variabilidad de la hemoglobina tras la administración de metoxi-PEG-epo beta una vez al mes en el tratamiento de anemia en pacientes en hemodiálisis, Hospital PNP LNS, enero-junio 2012.

	Media	DE	p
• Basal	8,625	1,660	
• Mes 1	8,907	1,383	0,1778
• Mes 2	9,066	1,154	0,0341
• Mes 3	9,295	1,370	0,0129
• Mes 4	9,613	1,165	0,0001
• Mes 5	9,859	0,946	0,0000
• Mes 6	9,793	1,772	0,0017

RESULTADOS

Se realizó el estudio en 47 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad media fue de $63,15 \pm 15,29$ años (Tabla 1) y 28 (59,57 %) fueron varones. El tiempo en programa de hemodiálisis tuvo una media de $33,5 \pm 27,22$ meses. El peso medio inicial fue $62,07 \pm 13,54$ kg. La hemoglobina basal media fue $8,63 \pm 1,66$ g/dL; el hierro sérico medio, $56,80 \pm 8,36$; el promedio de ferritina, $861,325 \pm 765,538$ y el porcentaje medio de saturación de transferrina, $28,95 \pm 13,42$.

En cuanto a la variabilidad de los valores de hemoglobina, a partir del mes 2 se encontró diferencias significativas con el valor basal ($p < 0,05$), Tabla 1 y Figura 1. La media al sexto mes de estudio fue de 9,793 g/dL, sin alcanzar el nivel óptimo esperado. A partir del mes 6 los valores de hierro sérico y de ferritina mostraron diferencias significativas con el valor basal ($p < 0,05$), Tabla 2 y Figuras 2 y 3.

Figura 1. Evolución de la hemoglobina tras la administración de metoxi-PEG-epo beta en el tratamiento de anemia en pacientes en hemodiálisis, Hospital PNP LNS, enero-junio 2012.

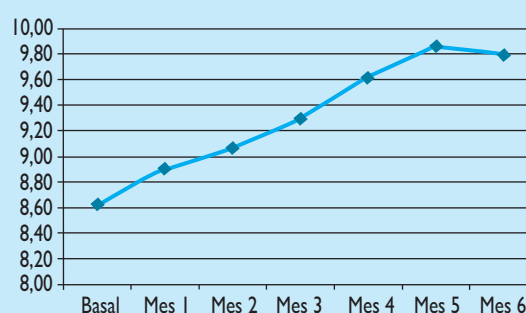
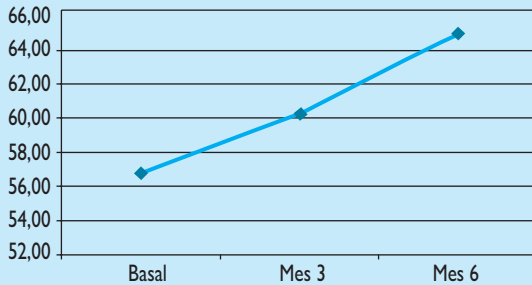




Figura 2. Evolución del hierro sérico tras la administración de metoxi-PEG-epo beta en el tratamiento de anemia en pacientes en hemodiálisis, Hospital PNP LNS, enero-junio 2012.



DISCUSIÓN

La administración de M-PEG-E- β , entre otros ESA, ya ha demostrado seguridad y eficacia para el manejo de la anemia en pacientes con ERC, con dosis que varían entre dos veces al mes a solo una dosis mensual.^{9,10,14-17}

También, una vez al mes es eficaz y segura para tratar la anemia en pacientes con ERC, comparable a la darbepoetina y a la epoetina beta.¹⁸ E, incluso se logra mejores resultados que la darbepoetina alfa en alcanzar los objetivos de hemoglobina planteados en 490 pacientes en hemodiálisis estudiados.¹⁹ Administrada cada dos semanas también fue tan eficaz y seguro como la epoetina administrada tres veces por semana.^{20,21} Otro estudio que involucró a 572 pacientes en hemodiálisis encontró que la M-PEG-E- β administrada una o dos veces al mes fue eficaz para alcanzar y mantener niveles estables de hemoglobina en pacientes que eran tratados con epoetina

Figura 3. Evolución de la ferritina tras la administración de metoxi-PEG-epo beta en el tratamiento de anemia en pacientes en hemodiálisis, Hospital PNP LNS, enero-junio 2012.

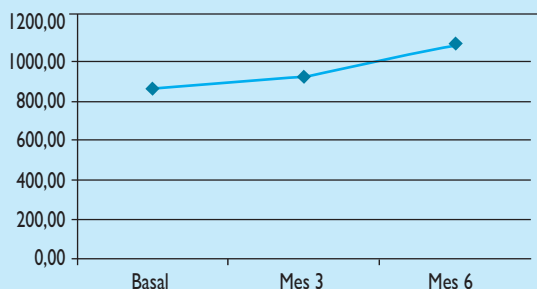


Tabla 2. Variabilidad del hierro sérico, ferritina y saturación de transferrina tras la administración de metoxi-PEG-epo beta una vez al mes en el tratamiento de anemia en pacientes en hemodiálisis. Hospital PNP LNS, enero-junio 2012.

	Media	DE	p
• Hierro sérico			
– Basal	56,800	8,364	
– Mes 3	60,265	13,663	0,1253
– Mes 6	64,996	11,507	0,0003
• Ferritina			
– Basal	861,325	765,538	
– Mes 3	919,477	563,161	0,5549
– Mes 6	1087,067	578,437	0,0164
• Saturación de transferrina (%)			
– Basal	28,95	13,4201341	
– Mes 3	21,01075	7,50517817	0,0008
– Mes 6	27,64175	11,4502923	0,5487

No se reportó ningún efecto adverso durante los seis meses de tratamiento con la metoxi-PEG-epo beta.

una a tres veces por semana y pasaron directamente al uso de M-PEG-E- β .²²

Si bien es cierto, en el presente estudio se observa una elevación de la hemoglobina, de la saturación de transferrina sérico y de la ferritina durante los meses que se administró la M-PEG-E- β , la hemoglobina no llegó alcanzar valores en rango normales.

Hubo dificultad para el seguimiento adecuado debido a desabastecimientos de insumos para el procesamiento de las muestras en algunos meses, no pudo medirse la influencia de la eficacia de la hemodiálisis ni de la presencia de procesos inflamatorios, entre otros parámetros.

En conclusión, la variabilidad de los valores de hemoglobina tras la administración de M-PEG-E- β una vez al mes tuvo una respuesta significativa a partir del segundo mes del estudio.

Se recomienda la realización de estudios comparativos entre M-PEG-E- β y epoetina alfa, y la inclusión de otras variables intervinientes como la influencia de la hemodiálisis, la presencia de procesos inflamatorios concomitantes, estado nutricional y metabólico, entre otros, para demostrar la eficacia del medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1501-10.
- Cabrera L, Ruiz B, Sancho A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009; 33:3-9.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Anaemia of CKD--the CHOIR study revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(7):1806-10.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Pozzoni P. Anemia and cardiovascular risk: the lesson of the CREATE Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(12 Suppl 3):S262-6.
- KDOQI. Clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):471-530.
- Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1527-39.
- Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, et al. The interaction between heart failure and other heart disease and anemia. *Semin Nephrol.* 2006; 26:296-333.
- Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:639-647.
- Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet.* 1986;2:1175-1178.
- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *NEJM.* 1987; 316:73-78.
- Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (CERA) in Patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1211-1215.
- Tare N, Pill J, Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of CERA (continuous erythropoiesis receptor activator): A new erythropoietic agent for anaemia management in patients with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:166.
- Dougherty FC, Reigner B, Jordan P, Pannier A: CERA (continuous erythropoiesis receptor activator): Dose-response, pharmacokinetics and tolerability in phase I multiple ascending dose studies [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:14S.
- Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:481-488.
- Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1111-124.
- De Francisco AL, Sulowicz W, Klinger M, et al. Continuous erythropoietin receptor activator (CERA) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomized, multicenter, multiple-dose, phase II study. *Int J Clin Pract.* 2006;60(12):1687-96.
- Macdougall IC, Wilson P, Roche A. Impact of haemoglobin variability in haemodialysis patients receiving erythropoiesis-stimulating agents for the management of renal anaemia. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:899A.
- Sánchez-Fructuoso A, Guirado L, Ruiz JC, Torregrosa V, González E, et al. Anemia control in kidney transplant patients treated with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera): The Anemia Trans Group. *Transplant Proc.* 2010;42(8):2931-4.
- Carrera F, Lok CE, de Francisco A, Locatelli F, Mann JF, et al. Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):4009-17.
- Levin NW, Fishbane S, Valdés Cañeno F, et al, for the MAXIMA study investigators: Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet.* 2007;370:1415-1421.
- Klinger M, Arias M, Vargemezis V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: A randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:989-1000.
- Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck J-P, et al. Once monthly subcutaneous CERA maintains stable Hb control in patients with chronic kidney disease on dialysis directly converted from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:637-646.

CORRESPONDENCIA A: Dra. Natalie Leonor Córdova Villafuerte
nataliecv18@hotmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN: 23 de enero de 2014.

FECHA DE APROBACIÓN: 10 de enero de 2014.

CONFLICTO DE INTERÉS: ninguno según la autora.

FINANCIAMIENTO: por la autora.