

Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



ORIGINAL

Eficiencia de la administración mensual subcutánea de metoxi-polietilenglicol epoetina β (Mircera[®]) en pacientes estables en hemodiálisis previamente tratados con eritropoyetina

Eficiencia de la administración sc mensual de MIRCERA en pacientes en HD

María Dolores Albero Molina*, Ramón López-Menchero Martínez,
Carlos del Pozo Fernández, Luis Álvarez Fernández y Laura Sánchez Rodríguez

Sección de Nefrología, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España

Recibido el 1 de junio de 2012; aceptado el 17 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 18 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Anemia;
CERA;
Hemodiálisis;
Eficacia;
Eficiencia

Resumen

Objetivo: Analizamos la eficacia y la eficiencia en términos de mantenimiento de los niveles previos de hemoglobina (Hb) y de equivalencia de dosis del tratamiento mensual con CERA (Mircera[®]) subcutánea en pacientes en hemodiálisis (HD) en comparación con el tratamiento previo con eritropoyetina subcutánea semanal.

Metodología: Estudio prospectivo de 6 meses en el que incluimos 30 pacientes en HD con dosis estable de eritropoyetina subcutánea durante los 3 meses previos, sustituida por una dosis subcutánea mensual equivalente de CERA según la ficha técnica. Se realizaron mediciones mensuales de Hb, ferritina y saturación de transferrina (IST) ajustando la dosis de CERA para mantener la Hb entre 11 y 13 g/dl.

Resultados: De los 30 pacientes que iniciaron el estudio, 13 salieron por exitus, trasplante o proceso que pudiera interferir con la cifra de Hb. De los 17 pacientes que completaron los 6 meses de estudio, 12 (70,6%) presentaron niveles estables de Hb con variaciones menores de ± 1 g/dl. Los niveles medios de Hb, ferritina e IST también se mantuvieron estables y sin diferencias entre el periodo basal y a los 6 meses (Hb $11,6 \pm 0,6$ vs $11,5 \pm 0,9$ g/dl). No obstante, precisaron un aumento de la dosis media de CERA de $160,3 \pm 40,6$ en el periodo basal a $200,0 \pm 95,2$ μ g/mes a los 6 meses (ns). El cambio medio de dosis fue un incremento del $27,9 \pm 5,9\%$. El coste mensual medio por paciente pasó de $174,3 \pm 85,4$ € (EPO) a $290,1 \pm 69,0$ € (CERA basal) y finalmente a $361,6 \pm 169,3$ € (CERA 6 meses).

Conclusión: La sustitución de eritropoyetina subcutánea por CERA subcutánea consiguió mantener la Hb dentro de las cifras basales pero a costa de un aumento de la dosis y del coste, aunque lo escaso de nuestra muestra nos impide alcanzar la significación estadística.

© 2012 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: albero.marmol@gva.es (M.D. Albero Molina).

KEYWORDS

Anemia;
CERA;
Hemodialysis;
Effectiveness;
Efficiency

Efficiency of monthly subcutaneous administration of methoxy-polyethylene glycol-epoetin beta (Mircera) in stable patients under hemodialysis previously treated with erythropoietin

Abstract

Objective: To analyze the effectiveness and efficiency of monthly treatment with subcutaneous CERA (Mircera®) in terms of maintaining previous levels of hemoglobin (Hb) and dose equivalence in patients on hemodialysis (HD) compared with previous treatment with weekly subcutaneous erythropoietin.

Methodology: We conducted a 6-month prospective study that included 30 HD patients with a stable dose of subcutaneous erythropoietin for the previous 3 months, replaced by an equivalent dose of monthly subcutaneous CERA administered according to the official data sheet. Hb, ferritin and the transferrin saturation index (TSI) were measured monthly and the dose of CERA was adjusted to maintain Hb between 11 and 13 g/dl.

Results: Of the 30 patients who began the study, 13 were withdrawn because of death, transplantation or a process that might interfere with the Hb level. Of the 17 patients who completed the 6-month study, 12 (70.6%) had stable Hb levels with minor variations of ± 1 g/dl. Mean levels of Hb, ferritin and TSI also remained stable and no differences were found between levels at baseline and 6 months later (Hb 11.6 ± 0.6 vs. 11.5 ± 0.9 g/dl). However, an increase in the average dose of CERA was required from 160.3 ± 40.6 at baseline to 200.0 ± 95.2 mg/month after 6 months (ns). The mean change in dose was an increment of $27.9 \pm 5.9\%$. The average monthly cost per patient increased from 174.3 ± 85.4 € (erythropoietin) to 290.1 ± 69.0 € (baseline CERA) and finally to 361.6 ± 169.3 € (6-month CERA).

Conclusion: Replacement of subcutaneous erythropoietin by subcutaneous CERA maintained Hb within baseline levels but with an increased dose and cost. However, because of the small sample size, our results were not statistically significant.

© 2012 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La anemia se asocia con frecuencia a la insuficiencia renal crónica (IRC)¹ y contribuye a una mayor morbimortalidad^{2,3} y a una disminución de la calidad de vida⁴.

La introducción de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en la década de los 80 supuso una mejoría espectacular en el manejo de la anemia de los pacientes con IRC y un aumento en la calidad de vida y en la supervivencia². Desde entonces han aparecido varios AEE que han sido eficaces en la corrección de la anemia asociada a IRC. El primero de ellos fue la eritropoyetina recombinada humana (eritropoyetina alfa y beta)⁵, a finales de los 90 se introdujo la darbepoyetina alfa⁶ y recientemente se ha introducido la eritropoyetina delta y biosimilares de eritropoyetina alfa, como la eritropoyetina zeta⁷.

A pesar de ello, muchos pacientes tienen dificultades en alcanzar y mantener niveles de hemoglobina (Hb) óptimos². Las guías para el control de la anemia en pacientes con IRC, K/DOQI y European Renal Best Practice (ERBP), recomiendan niveles objetivo de Hb por encima de 11 g/dl en todos los pacientes, con un rango objetivo entre 11 y 12 g/dl, y desaconsejan cifras de Hb por encima de 13 g/dl⁸⁻¹².

Por otra parte, los niveles de Hb fluctúan en cortos períodos de tiempo, de forma que muchos pacientes que alcanzan la Hb objetivo no se mantienen dentro del rango durante períodos de tiempo prolongados^{13,14}.

Recientemente se ha desarrollado una nueva molécula eritropoyética, un activador continuo del receptor de la

eritropoyetina (CERA), con un mecanismo de acción diferente que permite la corrección de la anemia y la estabilidad de la Hb en intervalos de administración prolongados. CERA tiene un mayor peso molecular, el doble que el de la eritropoyetina¹⁵, y presenta propiedades farmacocinéticas diferentes y características de unión al receptor únicas, distintas de las de eritropoyetina y darbepoyetina, actuando de forma distinta a nivel del receptor con una vida media más larga (130 h aproximadamente) y un menor aclaramiento¹⁶.

Presentamos los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar la eficacia respecto a la estabilidad de los niveles de Hb y la equivalencia de dosis del tratamiento mensual con CERA (Mircera®) subcutánea en pacientes en hemodiálisis (HD), en comparación con el tratamiento previo con eritropoyetina subcutánea de 1 a 3 veces por semana.

Pacientes y métodos**Diseño**

Estudio prospectivo de 6 meses de duración.

Población a estudio

Pacientes seleccionados de la unidad de HD del hospital Virgen de los Lirios de Alcoy.

Criterios de selección

Pacientes > 18 años, permanencia en HD > 6 meses, Kt/V \geq 1,2, tratamiento previo con eritropoyetina alfa o beta administrada vía subcutánea de 1 a 3 veces por semana con dosis estable durante 3 meses, niveles de Hb basal (media de Hb mensual de los 3 meses previos) entre 10,5-13 g/dl y parámetros férricos adecuados: ferritina sérica \geq 100 ng/ml y saturación de transferrina (IST) \geq 20%.

Criterios de exclusión

Transfusiones, cirugía mayor en los 3 meses previos, intervenciones sobre el acceso vascular en los 3 meses previos, tensión arterial no controlada (\geq 160/100 mmHg), enfermedades hematológicas sistémicas, enfermedades inflamatorias sintomáticas o infecciones no controladas. Durante el estudio, fueron retirados del mismo los pacientes que presentaron procesos clínicos que influyeran en los valores de Hb.

Intervención

Al inicio del estudio, la eritropoyetina fue sustituida por una dosis subcutánea mensual equivalente de CERA. La dosis inicial se calculó adaptando las recomendaciones de la ficha técnica. Dosis semanal previa de eritropoyetina subcutánea < 2.000 UI = 75 μ g, 2.000-5.000 UI = 100 μ g, 5.000-8.000 UI = 150 μ g, 8.000-16.000 UI = 200 μ g y > 16.000 UI = 250 μ g de CERA subcutánea una vez al mes. La dosis de CERA se ajusta en función de los resultados para mantener la Hb entre 11 y 13 g/dl, de los resultados de la única administración subcutánea mensual. Cuando la Hb se mantenía en el rango, no se modificaba la dosis; cuando la Hb era > 13 g/dl y \leq 14 g/dl, se reducía la dosis un 25%; si la Hb era > 14 g/dl, se suspendía la administración de dicho mes. Si la Hb era \geq 9 g/dl y < 11 g/dl se aumentaba la dosis un 25%; si era < 9 g/dl se aumentaba un 50%. Mircera[®] fue suministrada por Roche Ltd. y se administró en jeringas precargadas de 0,3 ml de 50, 75, 100, 150, 200 y 250 μ g. Todos los pacientes recibían una dosis semanal de 100 mg de hierro sacarosa (Venofer[®]) para mantener un rango de ferritina entre 100 y 500 ng/ml e IST \geq 20%. Cuando la analítica mostraba niveles de ferritina > 400 ng/ml con IST > 20%, se suspendía la administración de hierro hasta que en la siguiente determinación volvieran a niveles inferiores.

Variables

Al inicio del estudio se recogen variables demográficas y de comorbilidad (sexo, edad, tiempo en diálisis, tipo de acceso vascular, presencia de HTA, diabetes, dislipidemia y otros factores de riesgo vascular, presencia de cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular). Durante 6 meses, se realizaron mediciones mensuales de Hb, IST y ferritina. De forma mensual también, se recogieron las dosis de CERA empleadas.

Tabla 1 Datos demográficos y comorbilidad basal de los pacientes

Característica	Pacientes (n = 30)
Varones, n (%)	19 (63,3%)
Edad media \pm DE, años	71,7 \pm 13,8
Tiempo medio en HD \pm DE, meses	50,2 \pm 41,9
Permcath/fistula AV, n	2/28
HTA, n (%)	27 (90%)
Diabetes tipo 2, n (%)	8 (26,7%)
Dislipidemia, n (%)	10 (33,3%)
Otros factores de riesgo vascular ^a n (%)	9 (30%)

^a Cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media \pm DE. Las variables fueron analizadas mediante t de Student para datos no pareados (muestra total) y pareados (pacientes que finalizaron el estudio) en los valores cuantitativos con distribución normal (Hb y ferritina), y mediante test de Mann Whitney (muestra total) y test de Wilcoxon (pacientes que finalizaron el estudio), en los que presentaban una distribución asimétrica (ferritina y dosis de CERA). Asumimos $p < 0,05$ como rango de significación estadística.

Resultados

Los 30 pacientes seleccionados eran 19 varones y 11 mujeres de edad media 71,7 \pm 13,8 años y permanencia en diálisis de 50,2 \pm 41,9 meses. De los 30 pacientes que iniciaron el estudio solo 17 (56,7%) completaron los 6 meses de seguimiento. Dos pacientes abandonaron el estudio debido a incumplimiento del protocolo, 2 salieron por trasplante renal, 2 fallecieron por causas vasculares, en 3 se realizaron intervenciones sobre el acceso vascular (trombectomías, angioplastias o recambios de permcath), 3 presentaron infecciones (bacteriemia por gramnegativos, síndrome febril y sepsis en relación con absceso hepático) y en una paciente se realizó una histerectomía.

En la **tabla 1** se muestran los datos demográficos y la comorbilidad basal de los pacientes. Un 90% de pacientes (27 de 30) eran hipertensos aunque con tensión arterial controlada, 8 pacientes (26,7%) tenían diabetes tipo 2 y 10 (33,3%) hiperlipidemia. Nueve pacientes (30%) presentaban otros factores de riesgo vascular solos o combinados (cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular).

Respecto a la etiología de la IRC los datos se expresan en la **tabla 2**.

De los 30 pacientes, 26 (86,7%) recibían tratamiento con eritropoyetina beta y 4 (13,3%) con eritropoyetina alfa. La dosis mensual programada de eritropoyetina semanal al inicio del estudio (administrada vía subcutánea de 1 a 3 veces/semana) fue de < 8.000 UI en 20 pacientes (66,7%) y entre 8.000-16.000 UI en 10 (33,3%). Ningún paciente recibía > 16.000 UI de eritropoyetina semanal. En la **tabla 3**

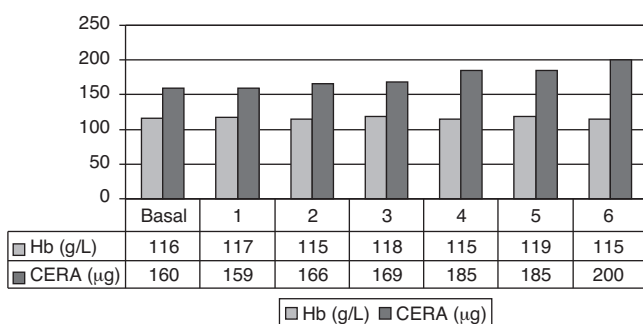
Tabla 2 Etiología de la IRC

Enfermedad causal	Nº pacientes (%)
Vascular	9 (30)
Nefropatía diabética	3 (10)
Glomerulonefritis	3 (10)
Nefropatía intersticial crónica	6 (20)
Poliquistosis	3 (10)
Nefrocalcinosis	1 (3,3)
Desconocida	5 (16,7)

se muestran las medias mensuales de Hb, ferritina, IST y dosis media mensual de CERA. No se objetivó en ningún paciente Hb < 9 g/dl y solo hubo 2 determinaciones de Hb > 14 g/dl (Hb = 14,1 g/dl en 2 pacientes). Durante todo el estudio se mantuvieron niveles medios estables de Hb entre 11,4-11,8 g/dl, así como de ferritina superiores a 100 ng/ml. Solo hubo un registro de ferritina < 100 ng/ml durante el estudio. La dosis media previa de epoetina fue de $97,5 \pm 60,0$ UI/kg/sem y se sustituyó por una dosis media mensual de CERA de $153,3 \pm 41 \mu\text{g}$ que pasó a $200 \pm 95 \mu\text{g}$ a los 6 meses (ns). Aunque se precisó un aumento del 30% a los 6 meses de CERA, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

De los 17 pacientes que completaron los 6 meses de estudio, 12 (70,6%) presentaron niveles estables de Hb con variaciones menores a ± 1 g/dl. Los 5 pacientes restantes (29,4%) presentaron una variación mayor de ± 1 g/dl. De ellos, 2 (11,8%) tuvieron un descenso y 3 (17,6%) un ascenso de Hb superior a 1 gr/dl. En la **tabla 4** se muestran las medias mensuales de Hb, ferritina, IST y dosis media mensual de CERA. En el mes 6 de tratamiento con CERA, el rango de Hb fue 10,4-14,1 g/dl, estando fuera de rango 5 pacientes (29,4%). De ellos, 3 con Hb entre 10-11 g/dl y 2 con Hb > 13 g/dl. Se precisó un aumento de la dosis media de CERA desde $160,3 \pm 41 \mu\text{g}/\text{mes}$ en el período basal hasta $200 \pm 95 \mu\text{g}/\text{mes}$ a los 6 meses (ns) (**fig. 1**). Diez pacientes (58,8%) requirieron aumento de dosis, en 3 (17,6%) se redujo la dosis y en 4 (23,5%) se mantuvo la dosis inicial. El cambio medio de dosis fue un incremento del $27,9 \pm 5,9\%$.

De los 30 pacientes, el porcentaje que recibía hierro parenteral al inicio del estudio fue del 46,7% (14 de 30). Si analizamos los 17 pacientes que finalizaron el estudio, 9 (52,9%) recibían hierro en el período basal y solo 4 (23,5%)

**Figura 1** Medias mensuales de Hb (g/l) y dosis de CERA (μg) de los 17 pacientes que finalizaron los 6 meses de seguimiento.**Tabla 3** Media mensual de Hb, ferritina, IST y dosis media mensual de CERA (todos los pacientes incluidos en el estudio)

Meses	Basal	1	2	3	4	5	6	p
n	30	29	26	24	21	20	17	
Media Hb \pm DE (g/dl)	$11,5 \pm 0,5$	$11,8 \pm 0,8$	$11,6 \pm 0,9$	$11,8 \pm 1,0$	$11,4 \pm 1,0$	$11,8 \pm 1,0$	$11,5 \pm 0,9$	ns
Media de ferritina \pm DE (ng/ml)	382 ± 173	383 ± 157	385 ± 180	386 ± 135	434 ± 106	368 ± 99	418 ± 146	ns
IST (%)	$25,8 \pm 6,4$	$31,8 \pm 9,2$	$29,7 \pm 9,1$	$29,3 \pm 7,8$	$32,6 \pm 9,0$	$30,3 \pm 8,2$	$25,6 \pm 7,4$	ns
Dosis media mensual Mircera® (μg)	153 ± 41	150 ± 46	158 ± 59	164 ± 76	181 ± 75	188 ± 90	200 ± 95	ns

Tabla 4 Media mensual de Hb, ferritina, IST y dosis media mensual de CERA (17 pacientes que completaron los 6 meses de estudio)

Meses	Basal	1	2	3	4	5	6	p
n	17	17	17	17	17	17	17	
Media Hb \pm DE (g/dl)	11,6 \pm 0,6	11,7 \pm 0,9	11,5 \pm 1,0	11,8 \pm 1,1	11,5 \pm 1,1	11,9 \pm 1,0	11,5 \pm 0,9	ns
Media de ferritina \pm DE (ng/ml)	331 \pm 122	387 \pm 167	417 \pm 201	388 \pm 156	431 \pm 111	364 \pm 107	418 \pm 146	ns
IST (%)	25,3 \pm 6,9	32,5 \pm 11,1	30,2 \pm 8,7	28,1 \pm 8,0	31,8 \pm 8,9	29,5 \pm 8,4	25,6 \pm 7,4	ns
Dosis media mensual Mircera® (μ g)	160 \pm 41	159 \pm 48	166 \pm 66	169 \pm 81	185 \pm 79	185 \pm 91	200 \pm 95	ns

recibían hierro a los 6 meses ($p < 0,05$). Por tanto, el porcentaje de pacientes en tratamiento con hierro se redujo a la mitad (46,7 vs 23,5%).

El coste medio por paciente pasó de 174,3 \pm 85,4 € (EPO) a 290,1 \pm 69,0 € (CERA basal) y finalmente a 361,6 \pm 169,3 € (CERA 6 meses).

En todos los casos, CERA fue bien tolerado y no se objetivó ningún efecto adverso achacable al tratamiento. Los eventos clínicos observados durante el estudio se relacionaron con la comorbilidad preexistente y fueron los esperados en este grupo de pacientes.

Discusión

El uso de los AEE de forma habitual en la IRC permite mantener un elevado porcentaje de pacientes con niveles de Hb dentro de los rangos que marcan las guías⁸⁻¹², aunque en muchas ocasiones a expensas de una elevada variabilidad de la Hb y de un porcentaje de pacientes con Hb fuera de rango por defecto o por exceso, con la mayor morbimortalidad que ello conlleva¹⁷.

Los nuevos AEE aportan una vida media más larga y mayor estabilidad de la Hb con menos ajustes de dosis en intervalos de administración prolongados¹⁸. Hay varios estudios que han mostrado la eficacia de CERA para mantener la estabilidad de la Hb en intervalos de administración prolongados tanto en HD¹⁹⁻²¹ como en pacientes con insuficiencia renal no en diálisis^{22,23}. En HD, el estudio PROTOS¹⁹ mostró la eficacia de CERA en administración subcutánea mensual para mantener la estabilidad de la Hb en pacientes previamente tratados con eritropoyetina subcutánea. Otros estudios en HD pusieron de manifiesto la eficacia de CERA en administración intravenosa en pacientes previamente tratados con darbepoetina intravenosa²⁰ o eritropoyetina intravenosa²¹. Por otro lado, la darbepoetina alfa también ha sido eficaz para mantener los niveles de Hb en intervalos de administración prolongados tanto en prediálisis como en pacientes en HD y diálisis peritoneal²⁴⁻²⁶.

En nuestra muestra, CERA fue eficaz en mantener los niveles de Hb en intervalos de administración prolongados en pacientes previamente tratados con eritropoyetina. Se seleccionó un grupo de pacientes en HD que recibían tratamiento con eritropoyetina subcutánea de 1 a 3 veces/semana y se convirtieron a una dosis equivalente de CERA administrada vía subcutánea una vez al mes. Tras un seguimiento mensual durante 6 meses, los niveles medios de Hb se mantuvieron estables entre 11,4-11,8 g/dl. Si analizamos por separado los pacientes que llegaron al final del estudio (17/30), el nivel medio de Hb también se mantuvo estable entre 11,5 y 11,9 g/dl. Los niveles de ferritina e IST también se mantuvieron estables tanto en el total de la muestra como en los 17 pacientes que llegaron al final del estudio, y no hubo diferencias entre el período basal y a los 6 meses respecto a los niveles de Hb, ferritina e IST. De estos 17 pacientes, 12 (70,6%) tuvieron una variabilidad de la Hb menor de 1 g/dl y al final del estudio 1/3 de pacientes presentó Hb fuera de rango.

Al inicio del estudio, aproximadamente la mitad de los pacientes recibían hierro parenteral y, al final, este porcentaje se redujo a la mitad, ya que, a pesar del mayor

requerimiento de dosis de CERA, los niveles de ferritina y saturación fueron adecuados.

La dosis de CERA aumentó un 30% respecto a la dosis inicial, tanto en el total de pacientes como en los 17 pacientes que llegaron al final del estudio, aunque sin diferencias significativas. Sulowicz et al.¹⁹ describen también un aumento de dosis de CERA subcutánea de 120 $\mu\text{g}/\text{mes}$ en el período basal a 150 $\mu\text{g}/\text{mes}$ en el período de evaluación que se mantienen hasta el final del estudio.

El coste mensual medio por paciente también se incrementó, prácticamente se duplicó. No obstante, este oscilaría según los ajustes de precios, que pueden ser diferentes en cada hospital.

En general, una relación directa entre las dosis de eritropoyetina previas y las dosis de CERA final, de forma que los pacientes que tenían dosis altas de eritropoyetina precisaron dosis más altas de CERA y más aumentos de dosis para mantener las cifras de Hb dentro del rango. Sin embargo, no hubo diferencias significativas por tratarse de una muestra pequeña. A este respecto, hay que tener en cuenta que, según las tablas de conversión recomendadas en la ficha técnica de (Mircera®), para un rango amplio de dosis de EPO semanal previa, correspondería la misma dosis de CERA mensual, con la consiguiente variabilidad en la respuesta y requerimiento final de dosis que esto puede suponer. Nosotros calculamos la dosis inicial de CERA adaptando las recomendaciones de la ficha técnica.

Respecto a las características basales y de comorbilidad de nuestros pacientes, estas fueron las habituales de los pacientes en diálisis, con alta prevalencia de comorbilidad previa. Los 2 éxitos se debieron a causas vasculares en pacientes con varios factores de riesgo previos. Uno de ellos presentó isquemia arterial aguda en EEII que no sería atribuible a CERA ya que era un paciente que presentaba riesgo patía periférica, (edad) y las cifras de Hb fueron inferiores a 12 g/dl durante el estudio. Los pacientes con problemas de acceso vascular presentaban niveles de Hb dentro del rango.

La eficacia de CERA en mantener la estabilidad de los niveles de Hb se debe a las propiedades farmacológicas únicas respecto a su interacción con el receptor de la eritropoyetina^{16,27,28}, que permiten mantener los niveles de Hb dentro del rango en intervalos de administración prolongados.

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos AEE hacen que cada uno de ellos requiera intervalos de administración diferentes. Macdougall et al.²⁸ objetivan una vida media de eliminación más larga de CERA (130 h aproximadamente tras administración subcutánea o intravenosa) comparado con eritropoyetina alfa y beta (7-9 h en administración intravenosa y 19-24 h en administración subcutánea) y darbepoetina (25 h tras administración intravenosa y 49 h tras la inyección subcutánea)^{5,6}.

Por otro lado, los AEE se administran generalmente por vía intravenosa en las unidades de HD, aunque dependiendo del tipo de AEE, la vía subcutánea proporcionaría la misma eficacia con menos requerimientos de dosis. En nuestra unidad de HD, con menos requerimientos de dosis la darbepoetina se administran vía subcutánea. Este hecho se justifica por la mayor vida media de estos AEE tras administración subcutánea respecto a la intravenosa (hasta 3 veces mayor la eritropoyetina y el doble la darbepoetina)^{5,6}. Como hemos

comentado anteriormente, en el caso de CERA, dadas las distintas características farmacológicas que presenta, la vida media tras administración intravenosa y subcutánea es superponible (134 y 139 h respectivamente)²⁸ y considerablemente más larga que la de eritropoyetina y darbepoetina. Por tanto, no habría diferencias de eficacia en función de la vía de administración para una misma dosis de CERA.

Nuestros resultados son similares a los de otros trabajos en los que los pacientes se convierten de eritropoyetina o darbepoetina semanal o quincenal a CERA mensual tanto subcutánea^{18,19} como intravenosa^{20,21} y muestran que CERA es eficaz, vía subcutánea, en mantener los niveles de Hb dentro de los rangos establecidos. Nosotros utilizamos esta vía para que la extrapolación de los resultados fuese más sencilla, dado que el resto de AEE en nuestra unidad de HD se administran vía subcutánea.

El uso de CERA permitiría intervalos de administración prolongados, con el consecuente ahorro del número de inyecciones y descarga de trabajo en las unidades de HD¹⁹, con la misma eficacia en administración intravenosa y más estabilidad de la Hb con menos ajustes de dosis. CERA también ofrecería ventajas en los pacientes prediálisis o en diálisis peritoneal en los que la administración es vía subcutánea, por el propio paciente o su entorno, y en los que la administración en períodos prolongados supondría una ventaja. No obstante, hay que tener en cuenta que un AEE de vida media prolongada también dificultaría los cambios rápidos de posología cuando estos son necesarios, sobre todo en los casos de exceso de Hb.

Somos conscientes de que nuestro trabajo está realizado sobre una muestra pequeña de pacientes, el seguimiento es corto y no hay grupo control. No obstante, en la literatura hay varios estudios sobre el uso de CERA en HD, tanto en administración intravenosa^{20,21} como subcutánea^{18,19}, o en prediálisis^{22,23}, que coinciden, como en nuestro estudio, en que CERA mantiene la estabilidad de la Hb en intervalos de administración prolongados.

No obstante, habría que reflexionar sobre el sentido de la utilización de un AEE que, por un lado, ofrece estabilidad de la Hb con menos ajustes de dosis y en intervalos de administración prolongados, misma eficacia independientemente de la vía de administración y potencial ventaja en pacientes ambulatorios (prediálisis y en diálisis peritoneal) en los que el espaciamiento de las dosis podría suponer una mayor autonomía, pero, por otro, un AEE de vida media prolongada podría suponer un inconveniente por los cambios lentos, sobre todo en los casos de exceso de Hb. Además, en nuestro trabajo, para una misma eficacia, dentro de los objetivos de Hb que marcan las guías, precisamos un aumento de dosis de CERA respecto a la basal, con el consiguiente incremento del coste, aunque este dependerá finalmente de los precios de cada hospital.

Otros trabajos como el de Cuesta et al.²⁹, muestran una eficacia similar de epoetina alfa y darbepoetina alfa en pacientes en HD con un coste mayor asociado a esta última²⁹, aunque, según nuestros resultados, CERA tendría un coste superior a estos. No obstante, la relación coste-eficacia es una conclusión que puede variar de los estudios comparativos, por lo que las conclusiones de los estudios comparativos de costes dependerán de los precios del mercado³⁰. Por ello, los resultados a este respecto deberían interpretarse en cada contexto³⁰.

Así, en nuestra experiencia, la sustitución de eritropoyetina subcutánea por CERA subcutánea consigue mantener la Hb dentro de cifras basales con escasa variabilidad y ausencia de complicaciones pero a costa de un aumento de la dosis y del coste, aunque este puede ser variable. También se mantienen estables los parámetros férricos y hay un consumo menor de hierro. Quizás, en trabajos posteriores, con un mayor número de pacientes, un grupo control que permita comparar los resultados y un período de seguimiento más prolongado, se obtengan resultados más concluyentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1501-10.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:121-32.
- Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1307-15.
- Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, et al. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the renal research institute-CKD study. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:658-66.
- Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:702-12.
- Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2392-5.
- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:348-54.
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al., European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19 Suppl. 2:ii1-47.
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47 Suppl. 3:S11-45.
- KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50:471-530.
- Locatelli F, Nissenson AR, Barret BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2008;74:1237-40.
- Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, Cochat P, Covic A, Eckardt KU, et al. European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2162-6.
- Lacson Jr E, Ofsthun N, Lazarus M. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:111-24.
- Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005;68:1337-43.
- Macdougall IC. CERA (continuous erythropoietin receptor activator): a new erythropoiesis-stimulating agent for the treatment of anemia. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:436-40.
- Brandt M, Lanzendorfer M, Frische J, Haselbeck A, Jarsch M. Different receptor binding activity of C.E.R.A (continuous erythropoietin receptor activator) compared with epoetin beta determined by surface plasmon resonance and competition assay on UT-7 cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21 Suppl. 4:iv9.
- Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3164-70.
- Locatelli F, Villa G, de Francisco AL, Albertazzi A, Adrogué HJ, Dougherty FC, et al., on behalf of the BA16286 Study Investigators. Effect of a continuous erythropoietin receptor activator (CERA) on stable haemoglobin in patients with CKD on dialysis. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:969-79.
- Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, Balla J, Csiky B, Harris K, et al., on behalf of the PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:637-46.
- Canaud B, Mingardi G, Braun J, Aljama P, Kerr PG, Locatelli F, et al., on behalf of the STRIATA Study Investigators. Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3654-61.
- Levin NW, Fishbane S, Cañedo FV, Zeig S, Nassar GM, Moran JE, et al., on behalf of 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;370:1415-21.
- Provenzano R, Besarab A, Macdougall IC, Ellison DH, Maxwell AP, Sulowicz W, et al., on behalf of the BA 16528 Study Investigators. The continuous erythropoietin receptor activator (CERA) corrects anemia at extended administration intervals in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a phase II study. *Clin Nephrol.* 2007;67:306-17.
- Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de Alvaro F, Locay HR, Nader PC, et al., on behalf of the ARCTOS Study Investigators. CERA corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomised clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:337-47.
- Ling B, Walczyk M, Agarwal A, Carrol W, Liu W, Brenner R. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;63:327-34.
- Jadoul M, Vanrenterghem Y, Foret M, Walker R, Gray SJ. Darbepoetin alfa administered once monthly maintains hemoglobin levels in stable dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:898-903.
- Bajo MA, Pérez Fontán M, Remón C, Sánchez-Tomero JA, Lladós F, Selgas R, et al. El cambio en la frecuencia de administración de darbepoetin alfa (de semanal a quincenal) mantiene los niveles

- de hemoglobina en pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología*. 2009;29:136–42.
27. Macdougall IC, Bailon P, Tare N, Pahlke W, Pill J, Brandt M. CERA (continuous erythropoiesis receptor activator) for the treatment of renal anemia: an innovative agent with unique receptor binding characteristics and prolonged serum half-life. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:769A.
 28. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1211–5.
 29. Cuesta C, Poveda JL, García J, Romá E. Análisis de minimización de costes de darbepoetina alfa frente a epoetina alfa en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis. *Farm Hosp*. 2010;34:68–75.
 30. Duh MS, Weiner JR, White LA, Lefebvre P, Greenberg PE. Management of anaemia: a critical and systematic review of the cost effectiveness of erythropoiesis-stimulating agents. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:99–120.