



## Farmacia HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



### EDITORIAL

# El reto de disminuir los costes en el tratamiento de la anemia renal con factores eritropoyéticos

J. Hernández Jaras

Servicio de Nefrología, Hospital General de Castellón, Castellón de la Plana, España

La utilización de factores eritropoyéticos (FES) en el tratamiento de la anemia constituye uno de los avances más importantes en el cuidado de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. La generalización de estos tratamientos ha supuesto una elevación en los costes del tratamiento de estos pacientes. El coste farmacológico total se eleva a medida que avanza la enfermedad renal crónica (ERC) y el coste de los FES supone alrededor del 46,5% del total<sup>1</sup>.

Son muchos los estudios realizados comparando las equivalencias en las dosis entre los distintos FES y sus implicaciones en los costes. Recientemente, se ha publicado en FARMACIA HOSPITALARIA un estudio para estimar el coste del tratamiento de la anemia secundaria a ERC con eritropoyetina alfa o darbepoetina alfa y el papel de la vía de administración como factor modulador del coste<sup>2</sup>.

Desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, es decir, aquella que integra las mejores evidencias de la investigación, los conocimientos y experiencia del médico y los valores y circunstancias que rodean al paciente, tres son los aspectos básicos que van a influir en los costes de la utilización de estos fármacos.

Formulémoslos a modo de preguntas:

1. *¿Es preferible en pacientes con ERC la corrección parcial o total de la anemia con objeto de disminuir la morbimortalidad cardiovascular?*

Desde la introducción en 1989 de los FES, los objetivos de hematocrito (Hto) o hemoglobina (Hb) que se deben conseguir han ido variando con el tiempo. Desde cifras de Hb entre 9 y 10 g/dl, encaminadas a evitar las transfusiones, hasta la corrección completa de la anemia con valores superiores a 13 g/dl. Paralelamente a estos cambios en la práctica clínica, se aprecia un incremento en la dosis media de FES utilizada. Se calcula que, por cada

elevación de 1 g/dl en la concentración de Hb, se precisa un incremento de 100 U/kg/semana en la dosis de eritropoyetina (EPO).

Los estudios observacionales realizados muestran una asociación directa entre los niveles de Hb alcanzados y la reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Con la publicación de distintos ensayos clínicos de intervención, se puso de manifiesto la paradoja de un incremento en la morbimortalidad de aquellos pacientes en los grupos seleccionados para lograr niveles de Hb superiores a 13 g/dl<sup>3</sup>.

Esto nos obligaría a replantearnos la cuestión de cuál es el nivel óptimo de Hb que se debe obtener en estos pacientes. Según la revisión de estos estudios clínicos de intervención, los múltiples metaanálisis realizados y las guías clínicas de las principales sociedades científicas (KDOQI, ERBP y Sociedad Española de Nefrología), los valores de Hb deberían mantenerse entre 11 y 12 g/dl. Cifras entre 12 y 13 g/dl no parecen aportar una mejoría en la morbimortalidad de los pacientes. En cualquier caso, nunca debería excederse de un valor superior a 13 g/dl.

La aparente contradicción entre estudios observacionales y de intervención podría tener su explicación si tenemos en cuenta no sólo los niveles de Hb logrados, sino también las dosis de EPO necesarias y la comorbilidad de los pacientes estudiados. Así, los análisis *post hoc* de los principales estudios de intervención<sup>4</sup> muestran mejores resultados en aquellos pacientes que alcanzan los valores de Hb diana, independientemente del grupo en que estén incluidos en el estudio (Hb entre 10,5 y 12 o Hb normal entre 13 y 15 g/dl). Por tanto, parecería que es la respuesta al factor eritropoyético, y no el objetivo a lograr, lo que condicionaría los resultados. Aquellos con una buena respuesta a la EPO tendrían una menor morbi-

mortalidad. Como es lógico, los pacientes asignados a los grupos con objetivo de Hb superiores tendrían una mayor dificultad en conseguir el objetivo y precisarían una mayor dosis de EPO. La causa fundamental sería una mayor resistencia a la acción del factor eritropoyético, reflejo de una mayor comorbilidad. En estos pacientes debería tenderse a lograr niveles de Hb suficientes para evitar las necesidades de transfusiones y no incrementar progresivamente la dosis en un intento, vano la mayor parte de las veces, de lograr los valores de Hb diana. En este sentido, se especula si las elevadas dosis de EPO podrían tener un efecto tóxico que incrementara la morbimortalidad de los pacientes.

2. *¿Incrementa la morbimortalidad la variabilidad en los niveles de Hb?*

Los pacientes con ERC en tratamiento con FES pueden presentar fluctuaciones importantes en los niveles de Hb. Estas oscilaciones no fisiológicas se caracterizan por una variación mayor de 1 g/dl en la Hb desde un punto determinado de equilibrio, con ascenso o descenso y posterior recuperación, en un periodo inferior a 8 semanas. La variabilidad es un fenómeno frecuente, con un número medio de oscilaciones de alrededor de 3 por paciente y año, y se asocia tanto a un aumento en la comorbilidad en las complicaciones clínicas (aumento en la tasa de hospitalizaciones) como a un incremento en la mortalidad<sup>5</sup>.

Uno de los principales factores causantes de la variabilidad es la pauta de administración del FE elegido y los ajustes de dosis.

Este hecho refuerza alguno de los aspectos mencionados en la medicina basada en la evidencia, en la que resultan fundamentales los conocimientos y la experiencia del médico. El efecto aprendizaje en el manejo de los distintos FES con mayor o menor vida media es fundamental a la hora de disminuir la variabilidad de la Hb y, por tanto, en el descenso de posibles complicaciones.

3. *¿Tiene la adecuada pauta de administración de hierro implicaciones en el logro de los niveles de Hb, a la vez que se reducen los requerimientos de FES?*

La causa más importante de resistencia a los FES es unas reservas inadecuadas de hierro para ser utilizado durante la eritropoyesis. Por tanto, el adecuado aporte de hierro mejorará la respuesta eritropoyética y disminuirá las necesidades de FES. Sin embargo, la absorción intestinal de hierro está disminuida en los pacientes con ERC y la ferroterapia oral puede resultar insuficiente para cubrir las necesidades de los pacientes en tratamiento con FES.

En este punto nos planteamos dos situaciones diferentes:

- a) Pacientes en programa de hemodiálisis con fácil acceso al tratamiento con hierro intravenoso: las guías clínicas de las principales sociedades científicas aconsejan el tratamiento con hierro intravenoso para mantener unos valores de ferritina sérica entre 200 y 500 ng/ml y un índice de saturación de transferrina (IST) > 20%. La administración de dosis bajas y regulares entre 22 y 65 mg/semana logra una menor variabilidad en los niveles de Hb, una eritropoyesis más eficiente con disminución de la resistencia a los FES y menor necesidad en la dosis utilizada.

Hay un grupo de pacientes en tratamiento con FES caracterizado por bajos niveles de Hb, valores de ferritina superiores a 500 ng/ml e IST inferiores al 20%. Las citadas guías aconsejan evitar la administración de hierro en estos pacientes. No obstante, recientes estudios ponen de manifiesto la mejoría en los niveles de Hb al administrar hierro intravenoso<sup>6</sup>. Se trata probablemente de pacientes con un estado inflamatorio crónico cuyos niveles de ferritina sérica se elevan como un reactante en fase aguda y no como un reflejo de depósito excesivo de hierro. Este tipo de pacientes podría beneficiarse de una pauta de administración de hierro intravenoso evitando niveles de ferritina sérica superiores a 1.200 ng/ml.

- b) Pacientes con ERC en estadios 3 a 5 en situación de prediálisis: en estos pacientes se aconseja mantener unos niveles de ferritina e IST superiores a 100 ng/ml y 20%, respectivamente. Dadas las dificultades, la ferroterapia debe comenzarse por vía oral y, en aquellos pacientes con intolerancia digestiva o en los que no se logran los niveles mencionados, debe utilizarse la vía intravenosa con sales de sacarato o gluconato.

Son necesarios estudios de coste que evalúen si el ahorro en FES supera la inversión en nuevas infraestructuras para atender este tipo de demanda. En este sentido, el impulso en la dotación de las nuevas unidades monográficas de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), en las que se aborda de una manera integral el tratamiento del paciente en situación prediálisis, puede solucionar este problema.

En resumen, aunque la utilización de uno u otro FE puede suponer un ahorro en los costes del tratamiento de la anemia de la ERC, son estos tres aspectos mencionados los claves en la práctica clínica habitual, los que permitirán una disminución en las necesidades de los FES y, por tanto, un descenso importante en los costes de tratamiento por estos fármacos.

## Bibliografía

1. Pons R, Torregrosa E, Hernández-Jaras J, García H, Rius A, Calvo C, et al. El coste del tratamiento farmacológico en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2006;26:358-64.
2. Sanz-Grande A. Análisis probabilístico de minimización de costes de darbepoetina alfa frente a epoetina alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica. *Valoración de la práctica clínica española*. *Farm Hosp*. 2009;33:208-16.
3. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;335:2085-98.
4. Szczech LA, Barnhart H, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-a dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008;74:791-8.
5. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*. 2005;68:1337-43.
6. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis patients' Response to IV Iron with Elevated ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:975-84.