

Eritropoyesis en la insuficiencia renal crónica

J.M. Mauri, J. Bustamante, J. Cebollada, S. Cerezo,
J.A. Gutiérrez-Colón, A. Martínez-Castelao, J.M. Monfà,
J. Ocharán, J.A. Oliver, R. Romero

I. Criterios diagnósticos de la anemia epoetindebiente de la insuficiencia renal crónica

1. Diagnóstico de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica en el paciente en diálisis y en prediálisis

Consenso 1

1.1. Concepto

Anemia es toda reducción de las cifras de hematocrito y hemoglobina por bajo del límite inferior de la población correspondiente. Aunque los prepúberes y las mujeres premenopáusicas ofrezcan niveles de hematocrito y hemoglobina ligeramente inferiores a los del varón adulto y la mujer posmenopáusica, la razón práctica impone unificar criterios respecto al momento de indicar el inicio del estudio del estado anémico a todo caso con niveles de hematocrito < 36% y Hb < 12 g/dL.

Comentario

Los valores indicativos de normalidad en la eritropoyesis varían en función de

la edad y del sexo, así como de la capacidad de fertilidad [1] (Tabla I).

Aun siendo cierto que niveles inferiores son diagnósticos de anemia, en la insuficiencia renal crónica (IRC) el inicio del estudio de la anemia cabe cuando la reducción del nivel de Hb sobrepasa el umbral a partir del cual la anemia es capaz de generar morbilidad. Esta circunstancia se ofrece cuando los niveles indicadores de eritropoyesis caen por bajo del 80% del valor medio de normalidad, o sea, cuando el Hto < 36% y la Hb < 12 g/dL [2-5] (EVIDENCIA).

Consenso 2

1.2. Casos particulares

El diagnóstico de anemia (cifra de Hb-Hto) es relativo, como se ha dicho, por cuya razón deberá ser el criterio médico el que prevalezca en la definición del nivel o niveles de marcador(es) diagnóstico(s) de anemia en situaciones especiales de patologías, como la hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad diabética, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica, gestación o disfunción del injerto. En estas circunstancias, el

Correspondencia:

J.M. Mauri. Servicio de Nefrología. Hospital Dr. Josep Trueta. C/ Joan Maragall, 26. E-17002 Girona. E-mail: nefjmauri@htrueta.scs.es.

© 2004, SEDYT

criterio médico puede aconsejar corregir, al alza o a la baja, los valores que se requieren comúnmente para el diagnóstico de anemia [6-11] (EVIDENCIA).

1.3. Método

Consenso 3

Exclusión de otras causas de anemia

El diagnóstico de anemia secundaria a IRC exige la práctica de un diagnóstico diferencial que permita excluir otras causas de anemia, como hemopatías, hemólisis, depresión medular, déficit nutricional, neoplasia, infección-inflamación crónica, hipotiroidismo, hemorragia y toxicidad, con particular referencia a la toxicidad de fármacos como los inmunosupresores, los IECA y los ARA II.

Consenso 4

1.4. Parámetros analíticos relevantes

La cuantificación de la eritropetinemia no constituye un requisito indispensable, por lo que, amén de los estudios específicos dirigidos a descartar cada tipo de anemia virtualmente posible, se valorarán, en función de las posibilidades, los siguientes parámetros:

- Hemoglobina < 12 g/dL (EVIDENCIA).
- Hematocrito < 36% (EVIDENCIA),
- Porcentaje de eritrocitos hipocromos > 10% (EVIDENCIA).
- Hemoglobina reticulocitaria (OPINIÓN).
- Ferritina > 100 ng/mL (EVIDENCIA).
- Índice de saturación de la transferrina > 20% (EVIDENCIA)

Comentario

La capacidad diagnóstica de las cifras

Tabla I. Eritropoyesis. Concepto de normalidad. Criterio absoluto.

Hombre	hb 14,5 ± 1,5; hto 43 ± 6 [37]
Mujer	Premen. 14,0 ± 2,0 41 ± 5 [36]
	Menopaus. 15,5 ± 2,0 47 ± 6 [41]
Wintrobe's Clinical Hematology 1993; p. 2303.	

Tabla II. Indicadores (evidencia)

Fe++ biodisp	Índice de saturación de la transferrina
Fe++ de depósito	Ferritina
Fe++ transferido	% de eritrocitos hipocromos.
	Hb reticulocitaria (op)

de Htc y de Hb se hallan en la base de la evidencia para el diagnóstico de la anemia epoetin deficiente, al igual que lo están –como luego se desarrollará– los valores de ferritina sérica y el índice de saturación de la transferrina.

Así mismo, existe evidencia de que en condiciones de normalidad el porcentaje de eritrocitos hipocromos es inferior al 2,5%. Este indicador refleja disponibilidad e incorporación del hierro almacenado. Aplicado al caso particular de la anemia de la IRC, se ha objetivado que valores de hipocromia eritrocitaria superiores al 10% son indicativos de ferropenia.

Es escasa aún la documentación concerniente a los niveles diagnósticos de reticulocitos hipocromos o del receptor sérico soluble de la transferrina. El primero parece ser indicativo del estado del metabolismo férrico, mientras que el

Tabla III. Indicadores y déficit férrico absoluto (evidencia).

Ferritina	< 12 ng/mL
Índice satur. transferrina	< 16%
Eritrocitos hipocromos	> 2,5%

Tabla IV. Indicadores de déficit férrico en la irdiálisis (evidencia)

Ferritina	< 100 ng/mL
Índice satur. transferrina	< 20%
Eritrocitos hipocromos	> 10%

segundo parece indicar eritropoyesis efectiva. El interés de los datos que se describen y la necesidad de mayores conocimientos al respecto son la razón por la cual se cita el método [12,13].

II. Metabolismo del hierro y anemia epoetindeiciente

2.1. Metabolismo del hierro y diagnóstico de anemia en el paciente dializado

Una eritropoyesis normal precisa, entre otros elementos, de una adecuada disponibilidad del hierro necesario para la síntesis de Hb (EVIDENCIA).

Los indicadores al efecto (Tabla II) reflejan distintas vertientes del metabolismo del hierro y su aplicación puede verse condicionada por la situación o contexto clínicos. Así, la valoración de la ferritina o de la transferrina podrán ser objeto de cuestión en contextos de estrés, procesos agudos, inflamación, in-

fección o neoplasia, entre otros, en tanto que los indicadores de transferencia e incorporación (% de eritrocitos hipocromos o la tasa de Hb en reticulocitos) pueden perder fiabilidad ante contextos como el hiperesplenismo, posibles intoxicaciones o ante metabolopatías asociadas.

Al igual que existen disparidades entre los criterios de eritropoyesis de normalidad y los diagnósticos de anemia, se aprecian también divergencias entre los criterios indicativos de metabolismo férrico normal (Tabla III) y los indicativos de déficit férrico en el paciente IRC en diálisis (Tabla IV) (EVIDENCIA). La razón de estas divergencias radica en la presencia en el paciente insuficiente renal de mecanismos bloqueadores de la transferencia del hierro, en su mayor parte desconocidos.

Consenso 5

2.2. Metabolismo del hierro y diagnóstico de ferropenia en el paciente dializado

En el paciente dializado existe consenso internacional documentado en la evidencia que permite asumir sin duda los valores de ferritina, índice de saturación de la transferrina y porcentaje de eritrocitos hipocromos que se indican en la tabla IV.

Para mayor certidumbre es menester el indicativo simultáneo de dos de los marcadores que se indican. Y ello en la medida de evidencias según las cuales la respuesta a la epoetina es independiente de la tasa inicial de ferritina cuando se halla entre 100 y 200 o más de 200 ng/mL [14] (EVIDENCIA).

Comentario

Existen datos consistentes que certifican una mayor frecuencia de respuestas con la administración de dosis menores cuando los niveles de ferritina sérica sobrepasan los 100 ng/mL. Este criterio indirecto ha servido para definir –de forma aproximada que no taxativamente– el dintel de normalidad de los depósitos de hierro en el paciente dializado [15]. Ello no excluye la posibilidad de respuesta en el caso concreto pero sugiere la necesidad de emplear dosis innecesariamente elevadas [16].

Consenso 6

2.3. Metabolismo del hierro y diagnóstico de ferropenia en el paciente anémico en prediálisis

En el caso del paciente en prediálisis, sin embargo, una óptima respuesta a la epoetina, en frecuencia de respuestas y en requerimientos, puede observarse a partir de niveles séricos de ferritina inferiores (EVIDENCIA). Por ello y en la medida de las dificultades que la administración de hierro entraña en estos pacientes es por lo que en el paciente con IRC en situación de prediálisis se propone considerar la existencia de ferropenia cuando los niveles de ferritina sean < 60 ng/mL (OPINIÓN), el índice de saturación de la transferina < 20% o la tasa de eritrocitos hipocromos > 10%.

Comentario

El paciente con anemia renal epoetindeeficiente responde más, con mayor frecuencia y mejor con dosis menores que su homólogo en diálisis. La utilización del hierro de depósito ofrece un menor

bloqueo, y por ello no se hallan respuestas ni dosis divergentes si la ferritinemia inicial fue superior a los 100 ng/mL o moderadamente inferior con un intervalo entre los 50-100 ng/mL (EVIDENCIA).

Si bien la posibilidad de respuesta eritropoyética permite un margen de ferritinemia más amplio, los indicadores de ferropenia funcional, el porcentaje de eritrocitos hipocromos o el contenido de hemoglobina reticulocitaria no experimentan cambios respecto a los que se señalan en el paciente dializado. Estos marcadores reflejan la capacidad de transferencia efectiva del hierro en el depósito y por tanto su real disponibilidad funcional.

III. Criterios terapéuticos en el tratamiento de la anemia epoetindeeficiente de la insuficiencia renal crónica

3. Ferroterapia

Consenso 7

3.1. Objetivos

Los objetivos de la ferroterapia consisten en:

- Superar los niveles de ferropenia (EVIDENCIA).
- Favorecer la respuesta a la epoetina (EVIDENCIA).

Por tanto, se pretenderá alcanzar y mantener los niveles de ferritina entre los 100-300 ng/mL si se trata de un paciente en hemodiálisis (EVIDENCIA).

En caso de que el paciente se halle en situación de prediálisis o en diálisis peritoneal debe considerarse alcanzar y mantener la ferritina entre los 60-300 ng/mL (OPINIÓN).

En cualquier caso el índice de saturación de la transferrina deberá superar el 20% (EVIDENCIA) sin superar el 50% (OPINIÓN).

De general aplicación es también el logro de una tasa de eritrocitos hipocromos < 10% (EVIDENCIA).

La no asunción del IST objetivo o de una tasa de hipocromía eritrocitaria < 10% permitirá situar el nivel de ferritina en los 500 mg. Valores de ferritina superiores a los 500-600 mg pueden constituir un riesgo (OPINIÓN) y no conllevan un incremento significativo de la eritropoyesis, salvo en caso de que se aprecie un incremento del porcentaje de eritrocitos hipocromos (EVIDENCIA).

Consenso 8

3.2. Prevención de los riesgos de la ferroterapia IV

Deberán evitarse:

- Los efectos adversos que se derivan de la hipersensibilidad detectando al paciente sensible mediante la aplicación sistemática del control de tolerancia (EVIDENCIA).
- La saturación de la transferrina mediante un adecuado ajuste del tiempo de infusión (EVIDENCIA).
- La sobrecarga de los depósitos férricos, que aparte de presuponer acúmulo de hierro en órganos y tejidos (EVIDENCIA) puede potenciar el proceso oxidativo (OPINIÓN).

Comentario

La respuesta eritropoyética de la epoetina no depende únicamente del estado de los depósitos de hierro. Su naturaleza multifactorial explica la ausencia de correlación entre niveles de ferritina y los niveles de Hb que se observan tras el tratamiento, tanto en los pacientes en prediálisis como en los dializados (EVIDENCIA). Parece, pues, razonable plantear la ferroterapia basándose en un objetivo de ferritina suficiente, entendiendo por tal ese nivel de ferritina que satisface los requerimientos hemopoyéticos inducidos por la epoetina. Toda vez que la mayoría de los casos responde adecuadamente con ferritinemias entre 100-300 ng/mL, es razonable sugerir estos valores como primer objetivo. En caso de no tener respuesta o de una respuesta insuficiente, resulta aceptable mantener la terapia marcial hasta lograr valores de ferritina alrededor de los 500 ng/mL (EVIDENCIA).

La ferroterapia no debe ser por defecto ni tampoco por exceso. Ajustar la posología del hierro requiere la monitorización de la ferritina en función de la respuesta eritropoyética (EVIDENCIA). La administración de hierro y, en particular, su sobredosificación se han asociado a manifestaciones de sobresaturación de la transferrina, *shock* y sepsis, así como acumulación en el corazón, el hígado, el páncreas y el músculo, además de cefalalgia, algias musculares y otras expresiones mórbidas menores (EVIDENCIA). Al ser, además, el hierro (Fe) el agente oxidante más potente, existe la sospecha –no confirmada aún– de su posible implicación en la morbi-

mortalidad cardiovascular de los pacientes dializados [33].

Consenso 9

3.3. Vías de administración del hierro. Vía oral

El hierro que se administra por vía oral se absorbe escasamente. En los pacientes en prediálisis o en diálisis peritoneal, la presencia de IST > 16% o de ferritinas > 60 ng/mL reducirá todavía más la capacidad de absorción, mientras que los pacientes hemodializados añadirán la pérdida hemática imputable al procedimiento (EVIDENCIA).

En consecuencia, en todo tipo de pacientes y muy especialmente en los enfermos en prediálisis o en diálisis peritoneal puede ser aconsejable un período de prueba inicial durante 2-4 meses (OPINIÓN). En este caso, las dosis deberán ser de al menos de 200 mg/día distribuida en una o tres tomas (EVIDENCIA).

Su administración se realizará 2-3 horas después de las comidas, especialmente en aquellos pacientes que se traten con sales cálcicas como quelantes del Pi (EVIDENCIA).

Consenso 10

3.4. Vías de administración del hierro. Vía intravenosa.

La vía intravenosa permite reponer eficazmente el déficit férrico en todos los casos y particularmente en los pacientes en hemodiálisis (EVIDENCIA).

Estará indicada en toda ferropenia en contexto de anemia asociada a insuficiencia renal. Su indicación será preceptiva en caso de ausencia de respues-

ta a la prueba de administración oral (EVIDENCIA).

Consenso 11

3.5. Administración del hierro por vía intravenosa.

La ferroterapia exige adecuar la posología y forma de administración según la naturaleza de la sal férrica indicada.

Fe-sacarosa (comercializado en España como Venofer®)

En hemodiálisis. Dilución de 5 mL (100 mg Fe) en un máximo de 100 mL de solución salina 0,9%. Es recomendable realizar un control de tolerancia mediante una infusión de 25 mL (25 mg) de la solución en 15 min. En ausencia de reacción adversa se administrará el resto de la perfusión a ritmo no superior a 50 mL en 15 min (la infusión entre 45-120 min garantiza una menor incidencia de reacciones adversas). La pauta podrá administrarse entre 1-3 veces por semana hasta alcanzar los 1.000 mg.

En prediálisis y en diálisis peritoneal. Se podrán diluir hasta 10 mL (200 mg Fe) en 100 mL de solución salina. La frecuencia de administración no puede ser superior a la que se establece para los dializados, ni debería ser inferior a una dosis cada 1-2 semanas hasta alcanzar los 1.000 g de dosis final.

Fe-gluconato (importado por Ferrlecit)

Dilución de 1 mL (62,5 mg) en 50 mL de solución salina en infusión de 45-60 min. Esta pauta podrá aplicarse entre 1-3 veces por semana, proponiéndose como idóneo no sobrepasar las dos infusiones por semana durante 8-10 semanas.

Fe-dextrano (importado por Fercalyl, Cosmofer, Ferum Haussmann)

En los pacientes en hemodiálisis se administrará tras una dilución de 100 mg en 50 mL de solución salina o glucosada, infundiendo en 30-60 min. Esta pauta se podrá repetir con una frecuencia máxima trisemanal y hasta alcanzar una dosis límite de 1.000 mg.

La dosis de mantenimiento será de un inyectable (65,2 o 100 mg, según el compuesto férrico) cada 1-2 semanas y en función de los niveles de ferritina. Razones de estabilidad exigen evitar diluciones superiores a la que se indica, así como prologar la administración más allá de cuatro horas.

En los pacientes en prediálisis y en diálisis peritoneal las infusiones de hierro deberán intentar respetar los vasos venosos susceptibles de una potencial utilización, como el acceso vascular.

Comentario

Existe un reducido grupo de pacientes en prediálisis que aún es más pequeño en diálisis peritoneal, capaz de responder satisfactoriamente a los aportes orales de hierro, mientras que en hemodiálisis tal condición es prácticamente inexistente. Este motivo justifica la prueba oral en los primeros y la desaconseja en los últimos, salvo que circunstancias especiales obliguen a su recurso.

Debe hacerse hincapié en la necesidad del más riguroso control de los potencialmente graves efectos adversos asociados a la ferroterapia intravenosa. Se debe insistir en la imprescindible necesidad del control de tolerancia, del ajustado de la posología al tipo de sal

férrica y de la adecuación de la dosis total a los objetivos de ferritina y de saturación de la transferrina respecto del grado de recuperación de eritropoyesis que se obtenga.

El Fe-gluconato se presenta en inyectables de 62,5 y 125 mg. La dosis de 62,5 mg es de uso más común debido al riesgo de sobresaturación de la transferrina, que esta sal férrica ofrece cuando se administra en tiempos de infusión inferiores a 30 min y, particularmente, con la administración de dosis superiores a 100 mg, a pesar incluso en este caso de prolongar la infusión hasta las cuatro horas (EVIDENCIA).

El Fe-sacarato es de reciente introducción en España, por lo que la experiencia que hay acumulada en el país es aún escasa. La documentación europea indica que la posibilidad de que una dosis de 100 mg pueda provocar sobresaturación de la transferrina depende de si la tasa de transferrina sérica es inferior a 180 mg% (EVIDENCIA).

El Fe-dextrano ofrece un 0,65% de efectos adversos graves, lo que le hace el mejor tolerado, a poca distancia del sacarato y con diferencia del gluconato. En pre-HD pueden administrarse dosis de 500-1.000 mg en 250 de solución salina o glucosada en infusión de 60 min (en Europa se recomiendan dosis de 200-1.000 mg).

IV. Epoetinterapia***Introducción***

Razones de eficacia y ahorro justifican los consejos de las guías que se dirigen

a la utilización casi exclusiva de la vía subcutánea para toda epoetina (EVIDENCIA).

En prediálisis y diálisis peritoneal, la indicación de la vía se sustenta, además, en la medida que evita el castigo de vasos venosos potencialmente necesarios como acceso vascular. Sin embargo, esta vía –en la medida que estos pacientes usualmente se autoadministran el fármaco– no garantiza ni una adecuada adhesión ni conservación doméstica de la epoetina (EVIDENCIA). La vía peritoneal, aplicable a los pacientes en DP, requiere dosis superiores a las que se indican para la vía endovenosa, una manipulación añadida y tampoco garantiza una adecuada conservación (EVIDENCIA).

En el paciente hemodializado, la epoetina se administra vía subcutánea antes de la descoagulación o por vía endovenosa durante la sesión. En este caso la vía endovenosa ofrece ventajas en los casos de adhesión dudosa, manipulación y conservación cuestionables o que rechazan la punción (EVIDENCIA).

Las recientes disposiciones impiden el uso de la epoetina-alfa por esta vía en razón de prevenir una potencial eritroblastopenia [17] (EVIDENCIA). La reciente descripción de casos de eritroblastopenia asociados epoetina-beta [18] (EVIDENCIA) permite considerar la posibilidad –que manifiesta el Laboratorio Amgen en su escrito dirigido a los nefrólogos de 2002– de que podría tratarse de un efecto de grupo farmacológico, por ende extensible a todas las epoetinas (OPINIÓN).

Consenso 12

4.1. El objetivo de Hb

El tratamiento con epoetina debe pretender alcanzar valores estables de Hb entre 12 y 13 g% (EVIDENCIA). La obtención de estos niveles estables deberá asociarse con frecuencia a la episódica aceptación de niveles de Hb superiores a los 13 g% (EVIDENCIA).

Comentario

Las guías europea y americana sitúan el objetivo terapéutico de Hb en los 11 g%. Sin embargo, estas mismas guías, en especial la DOQI, señalan beneficios en complicaciones y calidad de vida con objetivos de 12 g% o superior (EVIDENCIA).

Multitud de razones –médicas unas y otras no– podrían argüirse, pero lo cierto es que basándose en este objetivo una mayoría de pacientes americanos, europeos y, en particular, españoles no alcanzan el nivel de Hb 11 de modo estable (EVIDENCIA), y los pacientes con Hb inferiores a 11 presentan mayor mortalidad anemiadependiente [32] (EVIDENCIA).

Consenso 13

4.2. Tiempo de asunción del objetivo

La consecución del objetivo Hb 12-13 g% deberá tener lugar entre los 2-4 meses de iniciar el tratamiento (OPINIÓN), y evitar, simultáneamente, incrementos excesivos de Hb tanto en cantidad como en rapidez (EVIDENCIA).

Comentario

En pacientes de alto riesgo cardiovascular, los incrementos con brusca normalización de los parámetros periféricos de

eritropoyesis puede asociarse a una mayor mortalidad [6] (EVIDENCIA). La incidencia de efectos adversos es inapreciable y comparable a la que se observa en períodos de mantenimiento, cuando el logro del objetivo tiene lugar más pausadamente. Dilatar a más de cuatro meses la asunción del objetivo no parece deseable, pues implica prolongar la patogenicidad propia de la anemia (OPINIÓN).

Consenso 14

4.3. Dosis de epoetina al inicio del tratamiento

Las dosis iniciales y su frecuencia dependerá de la gravedad de la anemia, de la situación de prediálisis, DP o HD y de la vía que se escoja (EVIDENCIA).

En HD, las dosis típicas de epo-beta/darboepoetina por vía subcutánea se sitúan entre 3.000-9.000 UI/15-45 ng/semana en dosis única o distribuida (EVIDENCIA). En el caso de usar la vía intravenosa el intervalo de dosis no se modifica y puede emplearse la epoetina alfa (EVIDENCIA). Como sea que la vía SC ofrece mejores respuestas con dosis menores, huelga señalar que las dosis medias de epo-beta/darboepoetina que se aplican por vía SC (4.000-5.000 UI//20-25 ng) serán inferiores a las que se prescriban por vía IV (EVIDENCIA).

En DP, cuando no exista opción para las vías SC o IV, se podrá optar por la vía intraperitoneal. En este caso, las dosis son un 25-50% superiores a las que se requieren en HD, a condición, además, de inyectar la epoetina tras el drenaje del dializado y de posponer la siguiente entrada un mínimo de 30 minutos (EVIDENCIA).

Comentario

La darbepoetina no figura en las guías que se han editado hasta ahora debido a su muy reciente introducción. Las dosis de darbepoetina que se señalan son la traducción de las correspondientes a epoetinas alfa-beta, aplicando un coeficiente de transformación 1 ng/200 UI. Este coeficiente es el que propone la firma comercial [19], pero existe cierto grado de evidencia indicativo de que este coeficiente podría situarse en un intervalo superior (1 ng = 230-250 UI) [20] (EVIDENCIA).

La actividad de la darbepoetina es similar, independientemente de que se use la vía SC o IV (EVIDENCIA) [19].

Debido a su prolongada vida media, es factible su administración quincenal. Esta administración quincenal puede resultar óptima en situaciones estables de tratamientos en los que la vía SC sea la indicada [19].

Consenso 15

4.4. Titulación de la epoetina

En período de titulación, las dosis de epoetina se ajustarán quincenalmente conforme la respuesta eritropoyética monitorizada semanal o quincenal (OPINIÓN). Alcanzado el objetivo, en aras de asumir su estabilidad, se monitorizarán los parámetros de anemia mensualmente procediendo al ajuste de dosis en caso necesario (OPINIÓN).

La titulación conllevará (Tabla V) incrementos de la dosis de epoetina del 50% en caso de no haber logrado respuesta y del 25-50% en caso de que la respuesta se mantenga por debajo del objetivo (OPINIÓN); y una reducción

de las dosis en un 25% en el caso de incrementos quincenales de Hb o de Htc superiores a los 2,5 g% o a ocho puntos.

La caída de la eritropoyesis durante la fase de mantenimiento será indicación para incrementar dosis entre el 25-50%. La actitud frente a incrementos estables de la Hb superiores a los 13,5 g% deberá depender del criterio clínico, y se deberá contemplar la necesidad de reducir la posología de epoetina en un 25% (OPINIÓN).

Comentario

La extrema inhomogeneidad de los pacientes en pre-HD, DP o HD así como de sus respuestas a la epoetina no permite establecer un protocolo temporal estricto para la monitorización del grado de recuperación de la eritropoyesis (EVIDENCIA).

En la IRC no existe solamente déficit de epoetina endógena, sino también resistencia a sus efectos [31] (EVIDENCIA). Es por esta razón por lo que en caso de no alcanzar los 12 g de Hb se indican incrementos de dosis del 50%, y por lo que las reducciones de dosis en caso de superación del objetivo se aconsejan del 25% (OPINIÓN).

Consenso 16

4.5. Epoetinresistencia. Definición

El paciente insuficiente renal, ya se halle en pre-HD, DP o HD, es un epoetinresistente relativo. Su respuesta a la epoetina es dosisdependiente, sometida ésta a una amplia variabilidad interindividual (EVIDENCIA) [24].

Consideraremos la presencia de una epoetinresistencia sobreañadida cuando

Tabla V. Epoetinterapia.

Objetivo Hb > 12
Debe alcanzarse en 2-4 meses (OPINIÓN)
Mediante dosis iniciales semanales (EPO-alfa-beta UI/darbepoetina ng)
Si IV 3-9000 UI/15-45ng (OPINIÓN). 4-8.000 EBPG, 9.000 NKF-DOQI (OPINIÓN)
Si SC 4-5.000UI/20-25 ng (OPINIÓN). 6.000 EBPG (OPINIÓN)
Si IP 4-12.000UI/ 20-60 ng (opinión). 6.000-12.000 DOQI (OPINIÓN)
Control eritropoyesis inicial 1-2 semanas (DOQI-EBPG)

dosis de epoetina alfa-beta/darbepoetina superiores a las 40.000 UI/200 ng semana, administradas por vía intravenosa, resulten incapaces para alcanzar total o parcialmente el objetivo terapéutico (OPINIÓN).

Comentario

La definición de epoetinresistencia que ofrecen las guías no es coincidente. Mientras que las EBPG hablan de 'la mantenida ausencia de respuesta en dosis de 20.000 UI/semana', en las NKF-DOQI se define como 'la incapacidad para alcanzar el objetivo de Htc/Hb en ausencia de ferropenia tras 4-6 meses de tratamiento con dosis de 450 UI/kg/semana (IV) o 300 UI/kg/semana (SC), o bien la incapacidad de mantener el objetivo de Htc/Hb con estas mismas dosis'.

Estas dosis de 20.000-40.000 UI/semana están muy por debajo de las que se utilizan en la anemia añadida y las que se deben al cisplatino de determinadas neoplasias, dosis que oscilan entre las 35.000-150.000 UI/semana y con las que

Tabla VI. Evaluaciones ante una epoetinresistencia.

Reinvestigar causas de epoetinresistencia (EVIDENCIA)
Cumplimiento terapéutico (EVIDENCIA)
Aspirado medular (EVIDENCIA)

se consigue respuesta eritropoyética, aun existiendo múltiples condiciones de epoetinresistencia.

En el paciente en pre-HD, DP o HD la prescripción de dosis superiores a 40.000 UI parece que no aporta un incremento significativo de respuesta, pero no existen datos de estudios que utilicen las dosis que se emplean en oncología [21-23].

Consenso 17

4.6. Epoetinresistencia.

Medidas diagnósticas

Admitir la existencia de epoetinresistencia supone revisar la presencia de factores causales (Tabla VI). Entre ellos, y en primer lugar, el cumplimiento (EVIDENCIA). La exigencia de precisar la vía IV en dosis de 40.000 UI/200 ng para epoetinas alfa-beta y darboepoetina supone garantizar la condición del adecuado cumplimiento (OPINIÓN).

Consenso 18

4.7. Epoetinresistencia.

Medidas terapéuticas

En caso de que no se aprecie un motivo añadido de epoetinresistencia, se deberá recurrir a los tratamientos convencionales de la anemia previos a la introducción de las epoetinas con la exclusión de la terapia androgénica (EVIDENCIA). Deberán, así mismo, optimizarse la nu-

trición y la pauta difusiva-convectiva. A tal fin tendrá que instaurarse un tratamiento dialítico, inclusive diario, para obtener KtV superiores a 1,8 para la HD (EVIDENCIA) [29,30] o de 2,4 en la DP (OPINIÓN).

En caso de observar una ausencia total de respuesta tras optimizar la depuración extrarrenal, deberá suspenderse la administración de epoetina y profundizar en los métodos convencionales (OPINIÓN).

En caso de observar respuesta parcial, entendida como un incremento de los niveles basales de Hb y Htc sin alcanzar el objetivo Hb igual o superior a 12, será el juicio clínico el que podrá resolver respecto de la utilización de dosis oncológicas a título de rescate compasivo, por un tiempo no superior a las 4-6 semanas y monitorización semanal/quincenal (OPINIÓN).

Comentario

En condiciones normales, la epoetinresistencia suele asociarse, en primer lugar, a la ferropenia, y en segundo orden de frecuencia, a la infección –usualmente del acceso vascular–, hemorragias ocultas del TGI, desnutrición y neoplasia [24].

La detección de causa de epoetinresistencia debe, obviamente, conllevar un intento de su corrección. En ausencia de un factor potencialmente causal, se recomienda el tratamiento convencional aplicado antes de la disponibilidad de las epoetinas (OPINIÓN). En cualquier caso conviene recordar que el inicio de diálisis y la adecuación de la nutrición resuelve en cierta medida la anemia del

paciente en IRC terminal, así como que el aumento de la dosis-frecuencia y convección –con la mejoría nutricional– permite recuperar niveles de eritropoyesis más confortables [28] (EVIDENCIA).

Por desconocer la posibilidad de respuesta en dosis más elevadas, como en la anemia potenciada por antitumorales, se acepta el uso puntual y casi compasivo de estas dosis en el paciente en HD, pero siempre con un seguimiento semanal/quincenal de la respuesta y la permanente monitorización de los posibles efectos adversos (OPINIÓN).

Consenso 19

4.8. Epoetinterapia y efectos adversos. Medidas terapéuticas

Los efectos adversos más frecuentes y clínicamente relevantes suelen ser dosis dependientes y obedecer a incrementos de los niveles de Hb/Htc excesivos y producidos en breve tiempo [6] (EVIDENCIA) (Tabla VII).

En caso de HTA, hipercaliemia, disminución de efectividad del tratamiento dialítico o de crisis comiciales, se recurrirá a las modificaciones técnicas pertinentes o bien, en su caso, al tratamiento médico correspondiente, y reducir las dosis de epoetina si la Hb supera el objetivo según lo que se ha indicado anteriormente [28] (EVIDENCIA).

En caso de un evento cardiovascular, AVC, trombosis arterial periférica o del implante PTFE usado como acceso vascular o hemólisis, se rebajará el objetivo de Hb reduciendo las dosis de epoetina según lo que se ha indicado anteriormente [6] (OPINIÓN).

En estas circunstancias, será necesari

Tabla VII. Efectos adversos y su tratamiento. (NKF-DOQI, EBGp)

Hipertensión	Control farmacológico (EVIDENCIA)
Trombosis	Riesgo en implantes PTFE (EVIDENCIA)
	Rebajar objetivo Hb (OPINIÓN)
IAM-muerte	Cardiopatía grave (EVIDENCIA)
	Rebajar objetivo Hb (OPINIÓN)
Hemólisis	Anemia de células falciformes (EVIDENCIA)
	HbF + HbS entre 7-9 g/dL (EVIDENCIA) (si homocigotos)
	Retirar EPO + inmunosupresión + transfusiones (EVIDENCIA)
Eritroblastopenia	Retirar EPO + inmunosupresión + transfusiones (EVIDENCIA)

rio evitar convecciones excesivas o excesivamente rápidas (EVIDENCIA).

La administración subcutánea de epoetina alfa conlleva el riesgo de inducir anticuerpos antieritropetina y eritroblastopenia o aplasia pura de células rojas. Por esta razón, su uso excluye la vía SC. El tratamiento de la eritroblastopenia requerirá la administración de transfusiones y de fármacos inmunosupresores [26] (EVIDENCIA).

Comentario

Las epoetinas constituyen un grupo terapéutico excepcionalmente seguro entre los que configuran la presente farmacopea. La incidencia de efectos adversos que obligan a la retirada del producto es inferior al 2% [14] (EVIDENCIA).

Tampoco existen datos que permitan afirmar un nexo de causa-efecto entre la epoetina y su efecto proeritropoyético y los episodios CV, AVC o accidentes trombóticos, salvo, probablemente, en

el caso de los implantes vasculares de PTFE [6,25] (EVIDENCIA).

La incidencia de eritroblastopenia secundaria a epoetina alfa se ha cifrado en un 20,06/100.000 años por paciente para la vía SC y del 0,67/100.000 años por paciente con su utilización vía IV [17]. La incidencia de aplasia de células rojas en pacientes exclusivamente

tratados con epoetina beta –considerando ambas vías conjuntamente– podría situarse en el 0,14 /10.000 años por paciente [18].

Su detección exige la inmediata retirada del fármaco (EVIDENCIA), que no puede sustituirse debido a la presencia de reacciones cruzadas entre los fármacos del grupo [26,27] (EVIDENCIA).

Bibliografía

Guías de consulta

1. NKF-DOQI. Am J Kidney Dis 1997; 30 (Suppl 3): S192-237.
2. EBPG. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (Suppl 5): S1-50.

Documentación empleada en la elaboración de esta guía

1. Appendix A. Wintrobe's Clinical Hematology. Philadelphia: Lea & Febiger 1993; p. 2303.
2. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for treatment of the anaemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduced hospitalizations. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1737-44.
3. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anaemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1775-80.
4. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. J Am Soc Nephrol 2001;12: 2753-8.
5. US Renal Data System, USRDS 2002 annual Data Report. Bethesda; 2002.
6. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med 1998; 339: 584-90.
7. Nagao K, Tsuchihashi K, Ura N, Nakata T, Shimamoto K. Appropriate hematocrit levels of erythropoietin supplementary therapy in end-stage renal failure complicated by coronary artery disease Can J Cardiol 1997; 13: 747-53.
8. Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment overall and cardiovascular mortality and morbidity –the experience of the Lombardy Dialysis Registry. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 1642-4.
9. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 2000; 35: 250-6.
10. Wakeen M, Zimmerman SW. Association between human recombinant EPO and peripheral vascular disease in diabetic patients receiving peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 1998; 32: 488-93.
11. MacDougall IC. CREATE: new strategies for early anaemia management in renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl 2): S13-6.
12. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, Gejyo F, Suzuki M. Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. Kidney Int 2003; 63: 1086-93.
13. Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Lin SL, Hsieh BS. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 2002; 58: 363-9.
14. Soler J, Cassany S, López J, Mauri JM, Oliver JA, Piera L. Tractament de l'anèmia amb eritropoetina a Catalunya [en preparació] (Registro Cat. Epoetina).
15. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease.

- Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): S19-23.
16. Jacobs C, Hörl WH, MacDougall IC, Valde-rrábano F, Parrondo I, Abraham I, Segner A. European Best Practice Guidelines 9-13. Anaemia management. Nephrol Dial Transplant (ESAM) 2000; 15 (Suppl 4): 33-42.
 17. Agencia Española del Medicamento. Referencia 2002/08.
 18. Swissmedic. 25.03.2003.
 19. The NESP Usage Guidelines Group. Nephrol Dial Transplant 2001; 16 (Suppl 2): S22-8.
 20. Nissenson AR, Swuan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, et al Randomized controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2002; 40: 110-8.
 21. Abels RI, Larholt KM, Krantz KD, Bryant EC. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for the treatment of the anemia of cancer. Oncologist 1996; 1: 140-50.
 22. Oberhoff C, Neri B, Amadori D, Petry KU, Gamucci T, Rebmann U, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized controlled study. Ann Oncol 1998; 9: 239-41.
 23. Thatcher N, DeCampos ES, Bell DR, Steward WP, Varghese G, Morant R, et al. Epoetin alpha prevents anaemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer. Br J Cancer 1999; 80: 396-402.
 24. Eschbach JW, Varma A., Stivelman C. Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): S2-7.
 25. Churchill DN, Muirhead N, Goldstein M, Posen G, Fay W, Beecroft ML, et al. Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. J Am Soc Nephrol 1994; 4: 1809-13.
 26. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. N Engl J Med 2002; 346: 469-75.
 27. Eckard KU, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 865-9.
 28. Locatelli F. Optimizing dose and mode of renal replacement therapy in anaemia management. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): S60-5.
 29. Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. N Engl J Med 1996; 334: 420-5.
 30. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camwerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the dosis of recombinant erythropoietin independently of the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2000; 16: 111-4.
 31. Bosman DR, Osborne CA, Marsden JT, Macdougall IC, Gardner WN, Watkins PJ. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. Diabetes Med 2002; 19: 65-9.
 32. Levin A. The relationship of haemoglobin level and survival: direct or indirect effects? Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): S8-13.
 33. Stenvinkel P, Bárány P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (Suppl 5): S32-7.