

Diálisis y Trasplante

Suministro semanal de Eritropoyetina Humana Recombinante alfa en pacientes incidentes de diálisis peritoneal. Seguimiento de 12 meses

Méndez Durán Antonio*, Caballero Noguéz Bonifacio*, Pérez Aguilar Gilberto*, Soria Huerta Angélica.**

* División de Hospitales de Segundo Nivel. Dirección de Prestaciones Médicas. Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México. México.

** Hospital General La Perla, Ciudad Nezahualcóyotl, Estado de México, México.

Palabras Clave

anemia
eritropoyetina
diálisis
insuficiencia renal
crónica

Keywords

anaemia
erythropoietin
dialysis
failure renal chronic

RESUMEN

Introducción: Existen pocos estudios que evalúan la eficacia del suministro semanal de eritropoyetina alfa. El objetivo general fue identificar la efectividad de Eritropoyetina Humana Recombinante (BIOYETIN®) subcutánea en intervalo semanal para incrementar y mantener valores adecuados de hemoglobina y hematocrito en pacientes incidentes de diálisis peritoneal. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo, observacional, comparativo y abierto y abierto, incluye 100 pacientes, 50 de un grupo control (GC) y 50 de un grupo tratado (GT); >18 años de edad y <1 año de permanencia en Diálisis Peritoneal; se excluyen con procesos inflamatorios e infecciosos agudos y crónicos, evidencia de sangrado, transfundidos, desapego al tratamiento e hipertensión arterial >140/100mmHg. El GC recibe tratamiento integral convencional, al GT se adiciona ERH. Se registró cada 4 semanas los valores de presión arterial, hemoglobina, hematocrito, albumina sérica, colesterol total y triglicéridos; cada 12 semanas Calcio, Fósforo y Hierro sérico; y PTH al ingreso y al año. El tratamiento de los datos se realizó con diferencia de proporciones de programa SPSS V.2, con $p < 0.05$ para la significancia. **Resultados:** 23 femeninos (46%) y 27 varones (54%), las causas de IRC fueron nefropatía diabética 23 pacientes (46%), nefropatía

hipertensiva 14 (28%), glomerulopatía crónica 8 (16%), nefropatía tubulointerstitial 5 (10%); edad promedio 59.2 años (mg: 21-76) $p = ns$; peso corporal 67.4 kg (mg: 56-79) $p = ns$; ERH 6,700 UI/sem (mg: 4,000- 8,000); Hemoglobina inicial y final 9.1 g/dL y 11.7 g/dL; Hematocrito 27.4% y 35. **Conclusiones:** El suministro semanal de ERH alfa fue efectiva en incrementar los valores de hemoglobina y hematocrito en pacientes incidentes de diálisis peritoneal.

ABSTRACT

Introduction: There are few studies evaluating the effectiveness of weekly supply of epoetin alfa. The overall objective was to identify the effectiveness of Recombinant Human Erythropoietin (BIOYETIN®) subcutaneously at weekly interval to increase and maintain adequate hemoglobin and hematocrit in patients peritoneal dialysis incidents values. **Material and Methods:** Prospective, observational, comparative, and open study included 100 patients, 50 in control group (GC) and 50 of treated group (GT); >18 years and <1 year stay in Peritoneal Dialysis; they are excluded with acute and chronic inflammatory and infectious processes, evidence of bleeding, transfusion, blood detachment treatment and >140/100mmHg hypertension. The conventional GC receives comprehensive treatment, the GT ERH is

added, every 4 weeks the values of blood pressure, hemoglobin, hematocrit, serum albumin, total cholesterol and triglycerides was recorded; every 12 weeks calcium, phosphorus and iron serum; and PTH on admission and year. The data processing was performed with SPSS difference ratios V.2 program, with $p < 0.05$ for significance. Results: 23 women (46%) and 27 men (54%), the causes of CRF were diabetic nephropathy 23 patients (46%), hypertensive nephropathy 14 (28%), chronic glomerulonephritis 8 (16%), nephropathy tubulointerstitial 5 (10%); average age 59.2 years (rng: 21-76) $p = ns$; 67.4 kg body weight (rng: 56-79) $p = ns$; ERH 6,700 IU/wk (rng: 4,000- 8,000); basal and final Hb 9.1 g/dL and 11.7; hematocrit 27.4% y 35. **Conclusions:** ERH weekly supply of alpha was effective in increasing hemoglobin and hematocrit in patients peritoneal dialysis incidents.

Introducción

Anemia, una de las principales causas de malestar físico en el enfermo renal crónico (ERC). En 1985 la eritropoyetina recombinante humana (ERH) se usó por primera vez en la terapéutica, en 1988 de manera sistematizada en España y para 1998 la mayoría de los ERC de la comunidad Europea recibían esta prescripción como parte integral del tratamiento.¹⁻⁴ Desde hace 17 años en México el tratamiento de la anemia con ERH es una práctica cotidiana en las diferentes poblaciones de ERC, lo cual en la última década ha transformado el escenario de estos pacientes, al mejorar de manera significativa la calidad de vida, disminuir la frecuencia de transfusiones sanguíneas y consecuente reducción del riesgo de infección por virus de hepatitis y de inmunodeficiencia humana, mayor rendimiento físico y menor grado de incapacidad.⁵ Actualmente se reconocen los beneficios de la ERH en diferentes áreas de la terapéutica, sin embargo las de mayor experiencia y en donde el beneficio ha sido bien establecido, son anemia del enfermo renal y la del oncohematológico.⁶⁻⁹ La eficacia de la ERH para incrementar los valores de hemoglobina y hematocrito así como mejorar la calidad de vida, ha sido evaluada en diferentes grupos de edad, en ambos géneros, en diferentes estadios de la enfermedad y en las distintas modalidades dialíticas, en todos ellos ha demostrado efectos positivos.^{6,8-11} Los intervalos del suministro obedecen al tipo de molécula empleada y han sido cuestionados en relación a la efectividad deseada.¹²⁻¹⁴ Existen pocos estudios que evalúan la eficacia del suministro semanal de la ERH alfa. El objetivo del estudio fue identificar la efectividad de BIOYETIN® ERH de manufactura Mexicana suministrada subcutánea en intervalo semanal para incrementar y mantener los valores de hemoglobina y hematocrito en valores adecuados en pacientes incidentes que reciben diálisis peritoneal.

Material y métodos

Estudio prospectivo, observacional, comparativo y abierto, realizado en el Hospital General Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social de la Ciudad de México, México, en el período de marzo de 2012 a febrero de 2013. Incluye 100 pacientes adultos, 50 del grupo control (GC) y 50 del grupo tratado (GT). Criterios de inclusión: mayores de 18 años de edad, con DPCA de 3 meses y más, que no recibían EHR desde su ingreso a DP. Criterios de no inclusión: pacientes con hemodiálisis, sujetos que fueron transfundidos en las 4 semanas previas al inicio con EHR o durante el seguimiento del estudio, en presencia de proceso infeccioso agudo o crónico activo, sangrado digestivo activo, sangrado uterino disfuncional, hiperparatiroidismo secundario no tratado, tratamiento con otro agente estimulante de eritropoyesis, hipertensión arterial descontrolada (PA $> 140/100$ mmHg). Criterios de eliminación: descontrol hipertensivo a pesar del ajuste a la medicación antihipertensiva, pacientes transfundidos, desapego al tratamiento. Grupo tratado: Sin tratamiento previo de eritropoyetina, el medicamento se dosifica en forma individual según valores de Hb y Ht mensuales, se otorga además del tratamiento integral convencional. Grupo control: Recibe tratamiento integral convencional que incluye diversos adyuvantes de la hematopoyesis (Hierro, ácido fólico, complejo B, no recibe eritropoyetina). Variables: Se registró cada 4 semanas los valores de presión arterial, hemoglobina, hematocrito, albumina sérica, colesterol total y triglicéridos; cada 3 meses Calcio, Fósforo y Hierro sérico; PTH al inicio y final del estudio. Los pacientes que presentaron hierro sérico por debajo del nivel recomendado (< 50 mcg) y/o un porcentaje de saturación de transferrina < 20 , recibieron Hierro sacaroso parenteral ajustado de manera individual en un rango de 500 mg a 1 gr, la dosis menor se suministró en una sola aplicación endovenosa, diluido en 500 ml de solución salina al 0.9% y fue suministrado en un período de tiempo de 2 horas, así también dividido en dos aplicaciones cuando se requirió la dosis máxima, con intervalo de 1 semana. En los dos grupos se otorgó 200 mg vía oral de sulfato ferroso cada 24 horas (40 mg de hierro elemental), ácido fólico 5 mg vía oral cada 24 hrs y complejo B (Clorhidrato de tiamina 100 mg, clorhidrato de piridoxina 5 mg y cianocobalamina 50 mcg) 1 tableta vía oral cada 24 hrs. Los valores se expresan en promedios y se hacen comparaciones entre los dos grupos. El tratamiento de los datos se llevó a cabo con diferencia de proporciones del programa estadístico SPSS V.2, aceptando un valor de $p < 0.05$ para la significancia. Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento informado. Conflicto de intereses: no existen.)

Resultados

En 50 pacientes tratados, 23 mujeres (46%) y 27 varones (54%) las causas de la IRC fueron nefropatía diabética 23

(46%), nefropatía hipertensiva 14 (28%), glomerulopatía crónica 8 (16%), nefropatía tubulointersticial 5 (10%). Gráfica 1. La edad promedio fue 59.2 años (rng: 21-76) y el peso corporal promedio fueron 67.4 kg (rng: 56-79). Se aplicaron en promedio 6,700 UI/semana (rng: 4,000 a 8,000), dosis completas para evitar el dispendio del fármaco, llevando al valor inmediato superior la totalidad de la dosis. Los valores basales y finales del grupo control fueron para hemoglobina 9.1 (rng: 8.6-10.3) y 11.7 (9.2-13.2) g/dL; hematocrito 27.4% (rng: 23.1-30.9) y 35 (rng: 27.6-39.6). Gráfica 2; albúmina sérica basal 3.3 g/dL (rng: 2.8-3.9) y final 3.6 g/dL (rng: 3.2-4.0) $p>0.05$; fósforo 5.45 y 5.13 mg/dL ($p>0.05$); colesterol total 249 (rng: 65-412) y 224 (rng: 87.321), triglicéridos 215 (rng: 98-384) y 196 (rng: 126-271); hierro sérico 57.5 (rng: 23-95) y 56.3 (rng: 37-105), p ns; PTH 280 y 354, p ns; los valores de presión arterial PASI 133 mmHg, PADI 82 mmHg; PASF 134 mmHg, PADF 84 mmHg, p ns; respectivamente. (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Variables de los grupos al inicio y final del tratamiento.			
Variable	Grupo control	Grupo tratado	Valor de "p"
Causas de IRC			
Diabetes mellitus tipo 2	21	23	ns
Hipertensión arterial	16	14	
Glomerulonefritis crónica	6	8	
Nefropatía tubulointersticial	4	5	
No determinada	3	0	
Género			
masculino	30 (60%)	27 (54%)	ns
femenino	20 (40%)	23 (46%)	
Edad (años)			
promedio	58.1	59.2	ns
rango	18-64	21-76	
Peso (kg)			
promedio	57.8	67.4	ns
rango	49-76	56-79	
Prescripción de ERH (UI/sem)			
promedio	-	6,700	ns
rango		4,000 - 8,000	
Hemoglobina basal (g/dL)			
promedio	8.8	9.1	$p<0.01$
rango	7.4 - 9.5	8.6 - 10.3	
Hemoglobina final (g/dL)			
promedio	9.8	11.7	$p>0.05$
rango	8.6 - 10.2	9.2-13.2	
Albumina sérica (g/dL)			
inicial	3.3 (mg: 2.9-3.6)	3.6 (mg: 2.8-3.9)	$p>0.05$
final	3.5 (mg: 3.2-3.8)	3.6 (mg: 3.2-4.0)	
Colesterol total (mg/dL)	249 (mg: 65-412)	224 (mg: 87-321)	$p>0.05$
Triglicéridos (mg/dL)	215 (mg: 98-384)	196 (mg: 126-271)	$p>0.05$
Hierro sérico (mcg)			
inicial	48.8	57.5	$p=0.32$
final	53.2	56.3	
Fosforo (mg/dL)			
Inicial	5.6 (mg: 4.7-6.6)	5.45 (mg: 4.2-6.7)	$p>0.05$
Final	5.4 (mg: 4.3-5.8)	5.13 (mg: 3.8-5.6)	
PTH			
Inicial	218 (mg: 164-361)	280 (mg: 175-387)	$p=0.78$
Basal	224 (mg: 190-446)	354 (mg: 192-456)	
Presión arterial Sistólica (mmHg)			
Inicial	129 (mg: 132-140)	133 (mg: 110-157)	$p=0.87$
Final	128 (mg: 116-151)	134 (mg: 108-157)	
Presión arterial Distólica			
Inicial	83 (mg: 78-91)	82 mmHg (mg: 65-92)	
Final	82 (mg: 80-92)	84 mmHg (mg: 74-92)	

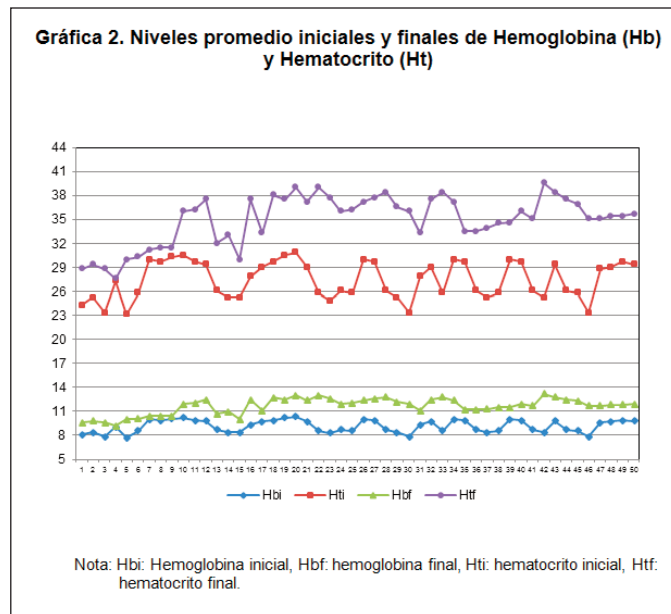
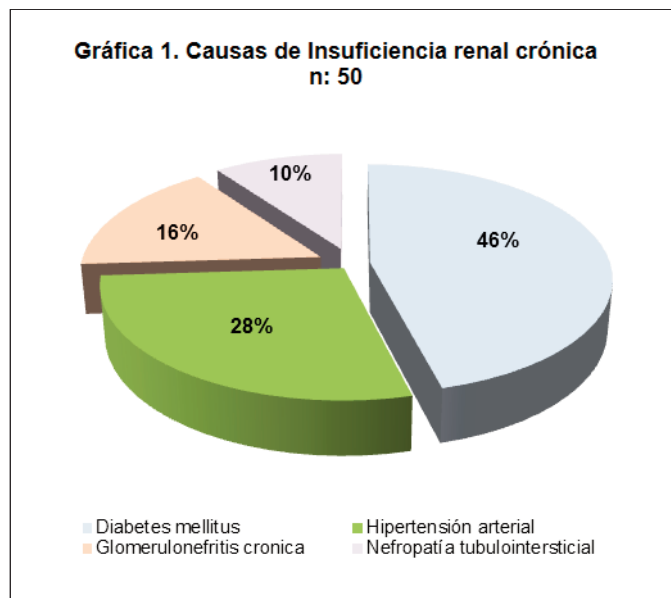
Discusión

El suministro semanal de ERH alfa fue efectiva en incrementar los valores de hemoglobina y hematocrito en pacientes incidentes de diálisis peritoneal. Los pacientes fueron de reciente ingreso a la terapia dialítica, un aspecto que presupone que las complicaciones tardías de la ERC y de la propia técnica dialítica prácticamente no fueran observadas y muy probablemente no repercutieron en la respuesta adecuada a ERH. Las causas primarias de la ERC fueron consignadas según

el criterio clínico y el patrón urinario en cada paciente, de manera que el complejo tubulointersticial obedeció a diversas causas entre las que destacaron los riñones poliquisticos y la nefropatía obstructiva. En esta investigación la selección de los pacientes fue abierta, en la medida que se iban identificando se incluían al estudio y los criterios de ingreso para el inicio del tratamiento, se establecieron en apego a las recomendaciones internacionales para el manejo de la anemia del enfermo renal crónico, así como los ajustes y el tratamiento adyuvante integral.⁷⁻¹⁰ Cabe mencionar que en esta población no se dispone del medicamento para el 100 por ciento de los pacientes, el cual se otorga de forma discrecional en relación a la disponibilidad del mismo. La aplicación subcutánea es la mejor vía de suministro, la endovenosa es poco empleada debido a razones económicas y al propio rechazo de la inyección por parte del paciente, por lo que esta se prefiere en hemodiálisis. En este estudio en todos los pacientes el suministró fue vía subcutánea, no hubo efectos colaterales y el dolor en el sitio de la punción re fue mínimo sin requerir manejo especial.

La eritropoyetina alfa es una proteína altamente glucosilada con un peso molecular de 30,400 Daltons, compuesta de 165 aminoácidos y cuatro cadenas laterales de hidratos de carbono, con valor sérico de 4 a 26 mUI/mL.¹¹ La modificación al adicionar más aminoácidos a esta estructura ha permitido obtener moléculas de mayor peso molecular, lo cual confiere una vida media mayor y representa el potencial de prolongar los intervalos del suministro, hoy se cuenta con agentes eritropoyéticos tipo alfa, beta, omega, theta, zeta, darbepoyetina y delta; sin embargo el beneficio clínico no ha representado ventajas clínicas significativas,¹²⁻¹⁴ el estudio de Martin JK quien comparó la ERH alfa y delta en un período de 6 meses, sin encontrar diferencia significativa en el incremento del valor de hemoglobina y sí una frecuencia mayor de trombosis, hipertensión arterial y cefalea atribuidos al grupo de ERH delta.¹⁵ La variedad de las diferentes eritropoyetinas ofrecen la posibilidad de elegir la vía e intervalo de suministro, mayor precisión en la dosificación, comodidad en el trabajo asistencial de la enfermera y optimización del costo; el definir cuál molécula ofrece mejores resultados en término de incremento de hemoglobina, en qué momento emplearla y en cuál modalidad dialítica, no es fácil. Actualmente se demuestra que todas estas sustancias son útiles en mejorar el grado de anemia y mejorar la calidad de vida, cada una con particularidades farmacológicas sin embargo con resultados clínicos similares.^{16,17} Las moléculas de incorporación reciente prometen ventajas en los intervalos de aplicación, pero no en eficacia ni seguridad, las propias ventajas se pueden convertir en desventajas ante la presencia de eventos colaterales, por otra parte el costo-beneficio sobre todo en países latinoamericanos es un aspecto aún no se ha establecido. "Lo nuevo no siempre es lo mejor ni es lo más económico."¹⁸ En México no existe un registro de datos de pacientes con

diálisis peritoneal ambulatoria y anemia, tampoco uno de pacientes con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, hasta el momento no hay reportes de Anemia aplásica o síndrome de anticuerpos contra ERH. En el año 2014, el primer reporte Latinoamericano sobre anemia que incluyó a 9,025 pacientes con hemodiálisis de 134 unidades en 16 países, encontró que el 85% de los pacientes recibieron agentes eritropoyéticos, solo 32.7% de los pacientes alcanzaron niveles adecuados de Hb (10.5-12.0 g/dL) y la eritropoyetina alfa fue la molécula más usada (73%).¹⁹



El impacto clínico de los efectos fisiológicos de ERH en relación a generar mayor hipertensión arterial, efectos trombóticos o malignidad, no ha sido establecido como un efecto directo; por ejemplo relacionado a hipertensión arterial solo un 20 a 30% de los pacientes tratados con ERH desarrollan HTA y en ellos existieron múltiples factores desencadenantes o exacerbantes de la misma, por lo que no puede atribuirse totalmente al medicamento. En este trabajo no se encontró descontrol hipertensivo relacionado al uso de la ERH, los pa-

cientes que presentaron descontrol mejoraron con el ajuste de la dosis de los antihipertensivos; se evitó el uso de fármacos que bloquean el sistema renina angiotensina aldosterona y se prefirieron los vasodilatadores; las revisiones actuales no demuestran que haya una mayor frecuencia de tumores de vísceras sólidas tras el uso de ERH.²⁰

La suplementación de hierro de manera simultánea al empleo de la ERH es indispensable, ha demostrado optimizar la dosis de eritropoyetina y consecuentemente reducir el costo.^{21,22} En este estudio se suministró hierro parenteral de tipo dextrán a los pacientes que presentaron una concentración sérica <50mcg, en dosis individualizada, sin encontrar efectos colaterales.

Bibliografía

- 1 Vanrentenghem Y, Vanwalleghem J. Benefits and concerns of treating pre-dialysis and renal transplant patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13:13-15
- 2 Valderrábano F. Función sexual, efectos cardiovasculares y hematocrito ideal. En: Valderrábano, editor. *Eritropoyetina Humana Recombinante*. Primera edición. Edit. Biblio STM. 1998. T-5;149-195
- 3 Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure NFK-DOQI. National Kidney Foundation. 2001
- 4 Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R. Of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. 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;24:348-354
- 5 Diez años de experiencia en diálisis en un Servicio de Nefrología del sector público de México. *Diálisis Traspl* 2013;34(1):14-18
- 6 Bohlius, J; et al. Recombinant Human Erythropoietins; up date meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Nat Cancer Institute*. 2006;98:708-714
- 7 European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(Suppl 4):57-63
- 8 European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii16-ii31
- 9 López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;29(Suppl 3):63-66
- 10 Locatelli F, Bárany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D; et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1346-1359
- 11 Lombardo, M. E. Eritropoyetina en la anemia. *Nefrología Argentina* 2007;5(suppl 3):7-10
- 12 Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Pljesa S, Wolf-Pflugmann M, Siebert-Weigel M, Koytchev R, Bronn A: Therapeutic equiva-

- lence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther* 2010;27(2):105-17
- 13 Winkelmayr WC, Chang TI, Mitani AA, Wilhelm-Leen ER, Ding V, Chertow GM; et al. Longer-term Outcomes of Darbepoetin Alfa Versus Epoetin Alfa in Patients With ESRD Initiating Hemodialysis: A Quasi-experimental Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2015;66(1):106-113
 - 14 Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, Balla J, Csiky B, Harris K; et al. PROTOS Study Investigators. Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(4):637-46
 - 15 Martin KJ. On behalf of the Epoetin Delta 3001 Study Group. Epoetin delta in the management of renal anaemia: results of a 6-month study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3052-3054
 - 16 Albero Ma MD, López-Menchero MR, Del Pozo FC, Álvarez FL y Sánchez RL. Eficiencia de la administración mensual subcutánea de metoxipolietilenglicol epoetina (Mircera®) en pacientes estables en hemodiálisis previamente tratados con eritropoyetina. Eficiencia de la administración sc mensual de MIRCERA en pacientes en HD. *Dial Traspl* 2013;34(3):93-100
 - 17 Mudge DW, Webster AC. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in chronic kidney disease: are they all the same? [editorial]. *Cochrane Data base of Systematic Reviews* 2014;(12):ED000093
 - 18 Méndez, D.A; Rivera, R.G. Eficacia de eritropoyetina recombinante humana Tipo alfa en una cohorte de enfermos renales de México. *Anemia* 2010;3(1):26-31
 - 19 Carlini R, Obrador G, Campistrús N, Andrade L, Chifflet L, Bregman R; et al. The First Report of The Latin American Society of Nephrology and Hypertension (SLANH) Anemia Committee in Chronic Hemodialysis Patients. *Nefrología* 2014;34(1):96-104
 - 20 Ortega Luis M, Contreras Gabriel . The clinical impact of the physiological effects of erythropoietin and erythropoietin stimulating agents on the incidence of malignancy, thrombosis and hypertension: beyond anaemia. *Nefrología* 2009;29(4):288-294
 - 21 Macdougall Iain C, Bircher Andreas J, Eckardt Kai-Uwe, Obrador Gregorio T, Pollock, Carol A; et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* 2016;89:28-39
 - 22 Winkelmayr WC, Mitani AA, Goldstein BA, Brookhart MA, Chertow GM. Trends in Anemia Care in Older Patients Approaching End-Stage Renal Disease in the United States (1995-2010). *JAMA Intern Med* 2014;174(5):699-707