

Corrección de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con dosis bajas de eritropoyetina humana recombinante

C. Solozábal, F. Maduell*, F. Fonseca, J. Unzue, J.L. Asín

Resumen

La eritropoyetina humana recombinante se ha mostrado como un tratamiento eficaz en la corrección de la anemia de la insuficiencia renal crónica. Las dosis endovenosas iniciales utilizadas para aumentar el hematocrito al 35% han sido de 40 U/Kg de peso o dosis superiores. Dicho tratamiento no está exento de complicaciones, siendo el control de la presión arterial y la encefalopatía hipertensiva las más preocupantes.

Con el fin de evitar complicaciones médicas se utilizó eritropoyetina a dosis bajas. Se estudiaron 14 pacientes en programa crónico de hemodiálisis, 6 varones y 8 mujeres, de 58.4 ± 16.5 años de edad, que presentaban anemia moderada-severa con necesidades transfusionales de 6.29 ± 2.08 U/paciente-año. Se administraron por vía endovenosa una media de 13.63 ± 1.71 U/Kg de peso (entre 10.6 y 16.3 U/Kg) al final de cada sesión de hemodiálisis. El período de seguimiento fue de 5 meses y durante este tiempo no se modificó la dosis de eritropoyetina. Se valoraron mensualmente parámetros hematológicos y bioquímicos, sintomatología y complicaciones.

Todos los pacientes mejoraron clínicamente y presentaron un aumento lento y progresivo del hematocrito ($23.40 \pm 2.0\%$ pretratamiento vs $30.2 \pm 2.8\%$ a los 5 meses) y de la hemoglobina (7.46 ± 0.59 vs 9.76 ± 0.96). Al final del estudio 8 pacientes tenían un hematocrito superior al 30% y los 6 restantes entre 25-30%. Ningún paciente precisó trasfusión sanguínea. No observamos HTA, ni fue necesario aumentar la medicación hipotensora en ningún caso.

En conclusión, la eritropoyetina humana recombinante a dosis bajas es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica.

PALABRAS CLAVE: Anemia. Insuficiencia renal crónica. Eritropoyetina.

Treatment with low dose human erythropoietin in chronic hemodialysis patients

Recombinant human erythropoietin has been shown to be effective in correcting anemia of uremic patients. In the literature the initial endovenous dose to raise the hematocrit to a target level 35% varies from 40 U/Kg body weight or above. Elevation blood pressure and hypertensive encephalopathy are the more frequent severe complications.

Servicio de Nefrología. Hospital Virgen del Camino.

*Clínica Universitaria. 31008 Pamplona.

In order to minimize complications we studied the effect of low dose erythropoietin in renal anemia. Fourteen patients on hemodialysis were included in this study, 6 males and 8 females, with an average age of 58.4 ± 16.5 years old. All patients presented moderate to severe anemia whose transfusional requirements were 6.29 ± 2.08 concentrates/patient-year. They were treated with recombinant human erythropoietin endovenously, three times a week, for five months with a constant dose of 13.61 ± 1.71 U/Kg body weight (range 10.5-16.3).

All patients responded to the treatment. It was enough to slowly increase hematocrit (23.40 ± 2.0 vs 30.2 ± 2.8) and hemoglobin (7.46 ± 0.59 vs 9.76 ± 0.9). After 5 months, 8 patients had a good response (hematocrit > 30%) and 6 had a partial response (hematocrit 25-30%). Treatment was well tolerated without severe side effects. No hypertension, seizures nor thrombosis was observed. Increased antihypertensive medication was not necessary.

In summary, these results suggest that endovenous low dose erythropoietin could be an effective and safe alternative treatment for renal anemia in hemodialysis patients because they are clinically well without the need of transfusion despite, in some patients, hematocrit levels < 30%.

KEY WORDS: Anemia. Chronic renal failure. Erythropoietin.

Introducción

La eritropoyetina humana recombinante (rHuE-PO) se ha mostrado como un tratamiento eficaz en la corrección de la anemia de la insuficiencia renal crónica (1-5). Las dosis endovenosas iniciales utilizadas para elevar el hematocrito al 35% han oscilado entre 40-500 U/Kg de peso (1-5), tres veces por semana. Los trabajos de Eschbach (1, 5) mostraron que a dosis inferiores a 5 U/Kg no era eficaz, sin embargo con 15 U/Kg había una respuesta parcial, eliminando las necesidades transfusionales (6).

Aunque este tratamiento es bien tolerado, no está exento de complicaciones. Los síntomas pseudogripales son los que se presentan más frecuentemente, aunque son transitorios, sin embargo las complicaciones más severas son las relacionadas con el control de la presión arterial, precisando aumento de la medicación

hipotensora en muchos casos y ocasionalmente encefalopatía hipertensiva (7, 8). El índice de crecimiento del hematocrito y la lenta respuesta de los mecanismos compensadores parecen ser los factores cruciales en la elevación de la presión arterial asociado al tratamiento con eritropoyetina (9).

En el presente trabajo, con el fin de evitar complicaciones médicas y bruscas elevaciones del hematocrito, se ha utilizado rHuEPO a dosis bajas (inferior a 16 U/Kg de peso).

Pacientes y métodos

Se han estudiado 14 pacientes, incluidos en programa crónico de hemodiálisis desde hacía 66.9 ± 42.3 meses, 6 varones y 8 mujeres, de 58.4 ± 16.5 años de edad. La etiología de la insuficiencia renal se recoge en la tabla 1. Todos los pacientes presentaban anemia moderada-severa, con una media del hematocrito de $23.61 \pm 2.31\%$ y cuyas necesidades trasfusionales eran de 6.29 ± 2.08 Unidades/paciente-año.

Se administró rHuEPO (Cilag Ltd, Schffhausen, Switzerland) a dosis de 13.3 ± 1.71 U/Kg de peso (intervalo de 10.5 ± 16.3) por vía endovenosa, administrada en forma de bolus al final de cada una de las 3 sesiones semanales de hemodiálisis. En la tabla 1 se puede ver la dosis de rHuEPO y peso seco de cada paciente.

El período de seguimiento fue de 5 meses sin modificar la dosis de rHuEPO, ni la pauta de diálisis. Todos los pacientes recibieron suplementos orales de hierro en forma de sulfato ferroso (105 mg de hierro elemental) o ferritina en los que presentaban intolerancia gástrica (60 mg de hierro elemental). La mitad

de los pacientes eran hipertensos y recibían tratamiento hipotensor.

Durante el período de estudio se hizo un seguimiento del peso, presión arterial, valoración clínica y se determinaron mensualmente, prediálisis y a mitad de semana, parámetros hematométricos (hematíes, hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM, CHCM, reticulocitos, plaquetas, leucocitos, sideremia, transferrina, capacidad de saturación de transferrina y ferritina) y parámetros bioquímicos séricos (creatinina, BUN, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, calcio y fósforo).

Método estadístico: Los resultados se expresan como la media aritmética \pm desviación estándar. La comparación estadística de parámetros cuantitativos se realizó utilizando el test de la "t" de Student (datos pareados).

Resultados

Todos los pacientes respondieron en mayor o en menor medida al tratamiento con rHuEPO. En la tabla 2 se puede observar la evolución mensual de los valores individualizados del hematocrito. A los 5 meses 8 pacientes (57%) tuvieron una buena respuesta, alcanzando hematocritos superiores al 30% mientras que los 6 restantes (43%) tuvieron una respuesta parcial con hematocritos entre el 25 y el 30%. En la figura 1 se representa la evolución de la media del hematocrito lento y progresivo con tendencia a la estabilización a los 5 meses. No hubo necesidad de transfundir a ningún paciente.

El conjunto de los parámetros hematométricos pretratamiento y al final del estudio se recogen en la

TABLA 1

Características generales y dosis de eritropoyetina de los pacientes estudiados

	Edad (años)	Sexo	Etiología IRC	HTA	Peso seco	Dosis rHuEPO	
						Unidades/sesión	U/Kg
1	47	V	PNC	NO	71.0	1000	14.08
2	65	V	NAE	SI	65.5	800	12.21
3	50	V	PNC	SI	66.5	1000	15.03
4	70	M	PQR	NO	49.0	800	16.30
5	54	M	N F	NO	56.0	800	14.28
6	70	V	GNC	SI	57.5	800	13.90
7	75	M	GNC	NO	53.0	800	15.09
8	72	M	PNC	SI	68.5	800	11.67
9	78	M	GNC	NO	75.5	800	10.59
10	24	M	PNC	NO	45.0	600	13.33
11	67	V	PNC	SI	66.0	1000	15.15
12	72	M	GNC	SI	66.0	800	12.12
13	44	V	GNC	SI	51.0	600	11.76
14	30	M	N F	NO	50.0	800	16.0

V: varón; M: mujer; IRC: insuficiencia renal crónica; PNC: pielonefritis crónica; NAE: nefroangiosclerosis; PQR: poliquistosis renal; GNC: glomerulonefritis crónica; N F: no filiada.

tabla 3. Los pacientes mostraron un incremento porcentual sobre su basal del número de hematíes (23.28%), del hematocrito (29.3%) y de la hemoglobina (30.8%). La HCM se incrementó ligeramente, mientras que no se observaron diferencias en cuanto al VCM, CHCM, reticulocitos, leucocitos, plaquetas, sideremia, transferrina, capacidad de saturación de la transferrina, ni ferritina.

De los 14 pacientes, 4 presentaron un déficit funcional de hierro definido como una disminución del porcentaje de saturación de la transferrina inferior a 20%, que se corrigió al aumentar los suplementos orales de hierro.

En la tabla 4 se expresan los parámetros bioquímicos, sin observarse diferencias a lo largo del estudio.

Todos los pacientes manifestaron una mejoría de su estado general, principalmente en lo referente a la astenia y la fatiga. En dos pacientes desaparecieron los síntomas de cardiopatía isquémica y en otro un cuadro vertiginoso de causa no filiada. Algunos pacientes refirieron un aumento del apetito, sin embargo no se observaron diferencias en el peso seco (59.18±9.97 vs 59.18±9.5 Kg).

No hubo cambios significativos en la presión arterial sistólica, 145.0±21.3 mm Hg pretratamiento vs 135.71±19.9 a los 5 meses; ni en la presión arterial diastólica, 75.71±11.16 vs 71.79±10.28 mm Hg. En los pacientes normotensos la presión arterial no se modificó y en ninguno de los hipertensos fue necesario incrementar la medicación hipotensora. Efectos secundarios descritos en este tratamiento, como el

síndrome pseudogripal, edemas palpebrales o mialgias no han sido observados en nuestros pacientes. Tampoco se presentaron crisis hipertensivas, ni trombosis de los accesos vasculares.

Discusión

La causa fundamental de la anemia de la insuficiencia renal crónica es el déficit de producción de eritropoyetina (10) y se ha observado una corrección de la misma con rHuEPO (1-15). Basándose en el trabajo de Eschbach y cols. (6), todos los estudios multicéntricos han utilizado dosis de rHuEPO de 40 U/Kg o superiores (1-4). Sin embargo, estos autores observaron una respuesta parcial suficiente para eliminar

TABLA 2

Evolución mensual del hematocrito de cada uno de los pacientes tratados con rHuEPO.

HEMATOCRITOS (%)						
	Basal	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses
1	24.1	28.1	27.7	28.6	28.7	28.4
2	22.1	28.2	30.8	26.2	28.0	30.2
3	21.2	23.6	24.7	25.4	25.4	25.4
4	25.6	28.3	28.5	29.4	32.4	33.6
5	24.2	26.8	25.8	28.4	31.4	28.4
6	23.5	30.4	32.6	31.2	33.4	34.1
7	21.2	21.4	26.8	30.2	31.8	34.2
8	21.2	25.9	29.3	28.7	28.9	28.6
9	24.7	22.9	24.7	28.4	29.4	31.7
10	25.1	27.3	29.7	29.8	30.7	32.1
11	23.3	22.3	24.0	25.3	25.6	25.2
12	23.8	25.5	28.7	29.0	29.0	28.9
13	27.6	29.0	29.4	30.4	30.7	31.2
14	20.0	23.5	27.7	31.0	32.0	31.8
\bar{X}	23.4	25.94	27.89	28.71	29.81	30.27
\pm	2.0	2.70	2.40	1.84	2.33	2.81

TABLA 3

Parámetros hematométricos.

	Pretratamiento	5 meses	Significación
Hematocrito (%)	23.40 ± 2.0	30.27 ± 2.81	P < 0.001
Hemoglobina (gr/dl)	7.46 ± 0.59	9.76 ± 0.96	P < 0.001
Hematíes (x millón/ μ l)	2.62 ± 0.31	3.23 ± 0.42	P < 0.001
Reticulocitos	12,86 ± 6.10	23.18 ± 15.9	N S
VCM (fl)	90.7 ± 4.83	92.50 ± 6.82	N S
HCM (Pg)	28.50 ± 2.20	30.29 ± 2.74	P < 0.05
CHCM (gr/dl)	31.64 ± 1.17	32.21 ± 1.08	N S
Plaquetas (x 1000/ μ l)	232.0 ± 81.3	233.4 ± 85.4	N S
Leucocitos	6.44 ± 1.77	6.70 ± 1.58	N S
Hierro (μ g/dl)	98.0 ± 40	83.64 ± 47.69	N S
Tranferrina (mg/dl)	253.7 ± 45.25	236.332.9	N S
% saturación	32.0 ± 15.8	35.3 ± 14.3	N S
Ferritina (ng/ml)	379.5 ± 253	376.5 ± 210.0	N S

TABLA 4

Parámetros bioquímicos.

	Pretratamiento	5 meses	Significación
Creatinina	12.34 ± 1.89	12.09 ± 1.58	N S
BUN (mg/dl)	198.07 ± 33.58	193.5 ± 26.7	N S
Sodio (mmol/l)	139.36 ± 2.38	138.5 ± 3.16	N S
Potasio (mmol/l)	5.78 ± 0.91	5.38 ± 0.91	N S
Acido úrico (mg/dl)	7.16 ± 0.99	7.05 ± 0.95	N S
Calcio (mg/dl)	9.32 ± 0.54	9.23 ± 0.54	N S
Fósforo (mg/dl)	4.69 ± 1.80	6.01 ± 1.68	N S

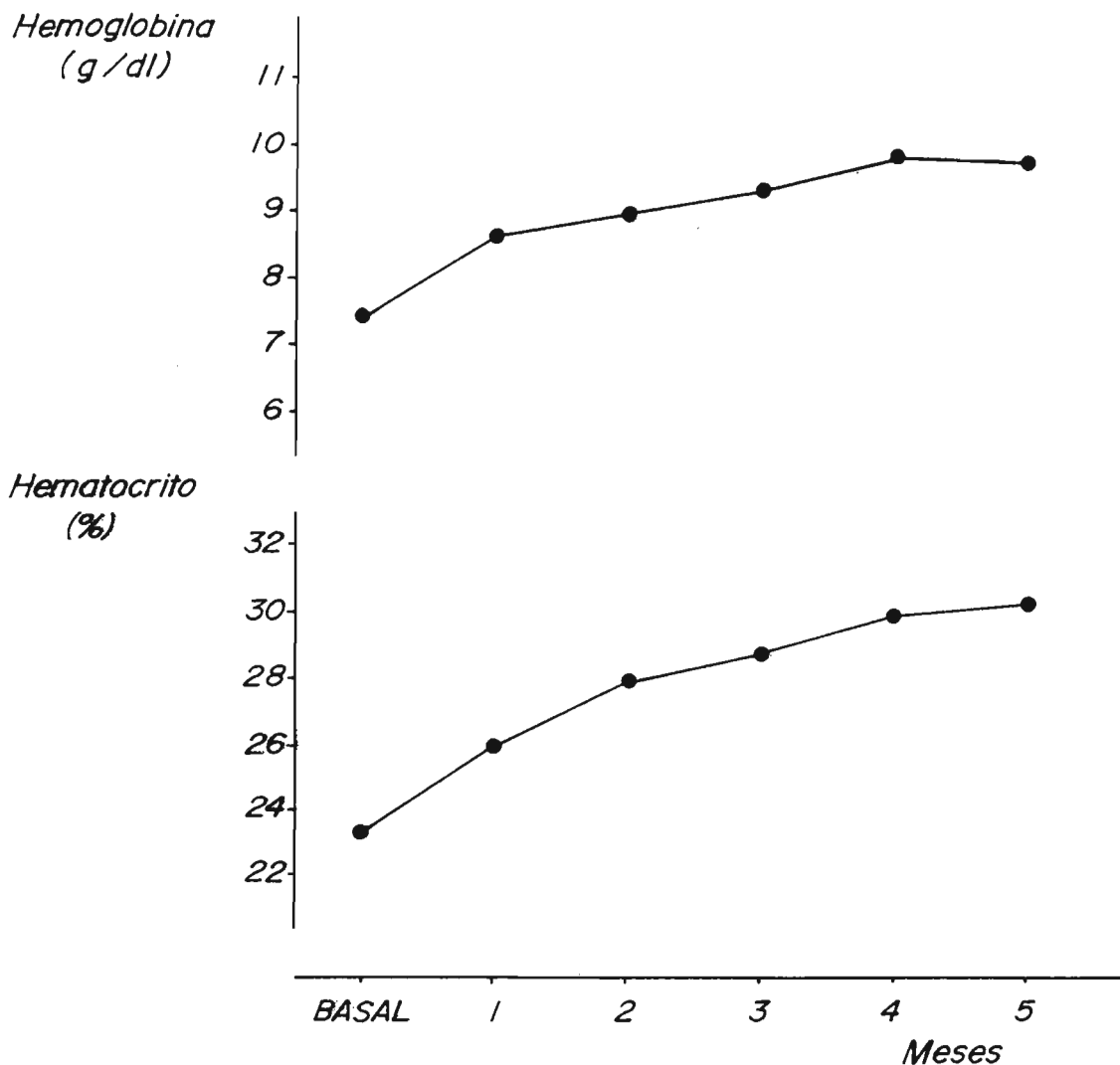


Fig. 1. Evolución de la hemoglobina y el hematocrito de 14 pacientes en hemodiálisis tratados con rHuEPO.

las necesidades trasfusionales con una dosis de 15 U/Kg. En nuestro estudio con una dosis media de 13.6 U/Kg, hemos apreciado en todos los pacientes un aumento del hematocrito y de la hemoglobina en mayor o en menor grado.

El objetivo para la mayoría de ensayos clínicos era alcanzar un hematocrito entre el 35 y 38% prediálisis (1-5). La United States Federal Drug Administration recomienda alcanzar hematocritos entre el 39 y 33% (11). Estos valores han sido elegidos arbitrariamente y se busca el hematocrito ideal para conseguir una mejoría clínica y evitar complicaciones médicas. De los 14 pacientes de nuestro estudio, hemos obtenido un hematocrito entre el 30-35% en 8 (57%), entre 28 y 30% en 4 (28%) y del 25% en sólo 2 (14%). En todos los casos la elevación del hematocrito fue suficiente para suprimir las necesidades transfusionales y conseguir una mejoría clínica, siendo éste el objetivo primordial de este tratamiento.

Según algunos autores (12-14), la descompensa-

ción de la presión arterial parece estar relacionada con el aumento de las resistencias periféricas debido al incremento de la viscosidad sanguínea. Sin embargo Canaud y cols (15) observaron que el incremento de la viscosidad sanguínea "per se" no era el factor determinante principal de la hipertensión en los pacientes tratados con rHuEPO. Otros autores han sugerido que la HTA puede ser secundaria a los incrementos bruscos del hematocrito o niveles elevados del mismo (1), probablemente por una lenta respuesta a los mecanismos compensadores (9). En nuestro trabajo, con dosis bajas de rHuEPO, hemos obtenido un ascenso lento y progresivo del hematocrito sin apreciar elevaciones en la presión arterial, ni precisar aumentar la medicación hipotensora.

Con la utilización de rHuEPO se ha descrito una elevación de los niveles séricos prediálisis de urea, creatinina, potasio y fósforo (1, 5, 16) probablemente en relación a un aumento en la ingesta proteica o a una menor eficacia dialítica o al aumento de la masa

eritrocitaria total. En nuestro estudio no hemos observado diferencias en estos parámetros, quizás por tratarse de un período corto de seguimiento o quizás porque con hematocritos inferiores al 35% no se modifica la eficacia de diálisis.

En conclusión, la utilización de eritropoyetina humana recombinante a dosis bajas puede ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la anemia de la IRC. Consideramos que con dosis inferiores a las utilizadas en la actualidad se puede conseguir un mejor equilibrio en cuanto a la relación riesgos/beneficios en este tratamiento.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano MD, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Lundin P, Nissenson AR, Ogden DA, Paganini EP, Rader B, Rutsky EA, Stivelman J, Stone WJ, Teschan P, Van Stone JC, Van Wyck DB, Zuckerman K and Adamson JW: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of a phase III, multicenter clinical trial. *Ann Int Med* 111: 992-1000, 1990.
2. Bommer J, Kugel M, Schoeppe W, Brunkhorst R, Samtleben W, Bramsiepe P and Scigalla P: Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis: results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Treatment of Renal Anemia with Recombinant Human Erythropoietin. Contr Nephrol* 66: 85-93, 1988.
3. Akizawa T, Koshikawa S, Takaku F, Urabe A, Akiyama N, Mimura N, Otsubo O, Nihei H, Suzuki H, Kawaguchi Y, Ota K, Kubo K, Marumo F and Maseda T: Clinical effect of recombinant human erythropoietin on anemia associated with chronic renal failure. A multi-institutional study in Japan. *Inter J Artif Organs* 11: 343-350, 1988.
4. Lim VS, Degowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P and Fangman J: Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. *Ann Int Med* 110: 108-114, 1989.
5. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK and Adamson JW: Correction of the anemia on end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 16: 73-78, 1987.
6. Casati S, Passerini P, Campise M, Graziani G, Cesana B, Perisic M, Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J* 295: 1017-1020, 1987.
7. Winearls CG, Pippard MJ, Downing MR, Oliver DO, Reid C, Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2: 1175-1177, 1986.
8. Levin N: Management of blood pressure changes during recombinant human erythropoietin therapy. *Sem Nephrol* 9 (Suppl 2): 16-20, 1989.
9. Anagnostou A, Kurtzman NA: Hematological consequences of renal failure. En "The Kidney" Cap. 38, ed. BM Brenner y FC Rector. Philadelphia, pp 1631-1656, 1986.
10. Drug package insert: Epogen (Amgen Inc.) Epoetin Alfa 6/01/89.
11. Sundal E, Kaeser U: Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: Safety and efficacy of one year's treatment in a European Multi-centre Study of 150 haemodialysis-Dependent patients. *Nephrol Dial Transplant* 4: 979-987, 1989.
12. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35: 134-148, 1989.
13. Frei U, Nonnast-Daniel B, Koch HM: Erythropoietin und hypertonie. *Klin Int Wochenschr* 66: 914-919, 1988.
14. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1: 97-99, 1988.
15. Canaud B, Donadieu P, Polito C, Rivory JP, Mathieu-Daudé JC, Peterlongo F, Mion C: Erythropoietin-associated hypertension: What role for blood viscosity changes? *Nephron* 51: 430-431, 1989.
16. Casati S, Campise M, Crepaldi M, Lobo J, Graziani G, Ponticelli C: Haemodialysis Efficiency after long-term treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4: 718-720, 1989.

Correspondencia:

Carlos Solozábal
Servicio Nefrología
Hospital Virgen del Camino
C/. Irunlarrea, s/n.
31008 Pamplona
Tel. 948-262700