

## **CORRECCION DE LA ANEMIA EN HEMODIALISIS CON DOSIS BAJAS DE ERITROPOYETINA (rHuEPO)**

*M. S. Azcona, S. Muro, J. Erburu, P. Urzainquí, I. López, M. J. Espatolero,  
S. Martínez-Irujo*

Servicio de Nefrología. Hospital «Virgen del Camino». Pamplona (NAVARRA)

### **INTRODUCCION**

Hace más de siglo y medio que Richard Bright describió la asociación entre insuficiencia renal y anemia. Estudios posteriores de Ersiev (1) demostraron que la Eritropoyetina (EPO) era la hormona que regulaba la eritropoyesis, y Jacobson (2) demostró que esta hormona tenía un origen renal.

Por este motivo es conocido que conforme empeora la función renal disminuye la producción de EPO, provocando una anemia en los Pacientes que obliga en un porcentaje elevado de los mismos, a realizar transfusiones sanguíneas periódicas frecuentes, con los riesgos que esto supone.

Los estudios de Mikaye (3) permitieron purificar la EPO urinaria y conocer su descripción y características. Mediante ingeniería genética, las investigaciones de Lin (4), hicieron posible la producción de esta hormona en cantidad suficiente para administrarla a los Pacientes que la necesiten. Siendo llamada Eritropoyetina Humana Recombinante (rHuEPO).

Eschbach (5) fue el pionero en el uso de rHuEPO, demostrando en 1987, que este tipo de tratamiento es eficaz en la corrección de la anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC). Matizó que dosis inferiores a 5 U/Kg de peso no eran eficaces, sin embargo con dosis de 15 U/Kg existía una respuesta parcial, eliminando las necesidades transfusionales.

Posteriormente los estudios multicéntricos Europeos, Americanos y Japoneses (6-7-8-9), utilizando dosis entre 40-300 U/Kg, demostraron su eficacia aunque describiendo efectos secundarios importantes como son la hipertensión arterial, encefalopatía hipertensiva, convulsiones, síndrome pseudo-gripal, infecciones, trombosis... etc.

Este tipo de combinaciones parecen estar relacionadas con las dosis utilizadas y las elevaciones bruscas del hematocrito.

Por estos motivos, en el momento actual, se busca la dosis y el hematocrito ideal que mejore la sintomatología anémica y elimine las necesidades transfusionales. Por todo ello, las tendencias recientes son utilizar dosis más bajas de rHuEPO, que propicien elevaciones más lentas y progresivas del hematocrito, con el fin de evitar complicaciones.

### **MATERIAL Y METODOS**

En nuestra Unidad fueron tratados 14 Pacientes incluidos en Programa de Hemodiálisis periódica desde hacía 66,9 ± 42,3 meses, 6 varones y 8 mujeres de 58,4 ± 16,5 años de edad.

Se administró rHuEPO (Cilag Ltel, Schff hansen, Switzerland) a dosis de 13,3 ± 1,71 de peso seco (rango entre 10,5 ± 16,3) por vía endovenosa en forma de bolus, en la rama venosa al finalizar cada una de las tres sesiones semanales de hemodiálisis. Estas dosis no se modificaron durante todo el periodo de seguimiento, que fue de 5 meses, manteniendo la misma pauta de diálisis.

Tras información previa del tratamiento a los Pacientes, regularmente se les insistió en la ingesta de la medicación y los suplementos orales de hierro. Realizando controles analíticos mensuales al comienzo de la diálisis de mitad de semana.

Se realizó una encuesta a los enfermos, sobre sintomatología general y posibles efectos secundarios que pudieran haber observado, al inicio y final del periodo de tratamiento.

Los resultados se expresan como medias ± desviación estándar, y comparación estadística para medidas pareadas, utilizando la «t» de Student.

### **RESULTADOS**

Los 14 Pacientes presentaban, previo al tratamiento, una anemia severa-moderada, con necesidades transfusionales de 6,29 ± 2,08 U. de 300 cc de concentrado de hemáties por Paciente y año.

Los controles basales del hematocrito fueron de 23,40 ± 2,0 (%), y de hemoglobina 7,46 ± 0,5 (g/dl). Todos los Pacientes respondieron en mayor o menor medida, presentando a los 5 meses del tratamiento una media de hematocritos de 30,27 ± 2,8 (%) y hemoglobinas de 9,76 ± 10,9 (g/dl) (ver Tabla 1, Figura 1).

Durante todo el período de seguimiento ningún enfermo precisó transfusiones sanguíneas. De los 14 Pacientes, 8 (57 %) tuvieron una buena respuesta alcanzando al 30 %, y los 6 restantes (43 %) presentaron respuesta parcial con hematocritos entre el 25 y 30 %.

A pesar del control estricto que el personal de enfermería llevó sobre la medicación, 4 Pacientes presentaron un déficit funcional de hierro con porcentajes de saturación de transferrina inferiores al 20 %, que pudo ser corregido tras insistir en el tratamiento.

Ninguno de los Pacientes normotensos, presentó elevaciones de la tensión arterial. Los 6 que previamente eran hipertensos, no precisaron aumento de su medicación hipotensora. Las presiones arteriales basales fueron de 114,5 ± 21,3 (mm Hg) de sistólica, y 75,71 ± 11,16 (mm Hg) de diastólica. A los cinco meses de tratamiento con rHuEPO, las presiones sistólicas fueron de 135,71 ± 19,9 (mm Hg), y las diastólicas de 71,79 ± 10,28 (mm Hg). No observándose encefalopatías hipertensivas ni convulsiones.

Con las bajas dosis utilizadas, los Pacientes no refirieron sintomatología pseudo-gripal, aunque tres observaron discreto edema palpebral.

Un paciente presentó infección por estafilococo en la prótesis de PTIF de su fístula arterio-venosa interna, que pudo ser controlada con Vancomicina.

Únicamente en dos Pacientes fue necesario incrementar mínimamente la dosis de heparina inicial, por presentar filtros discretamente coagulados.

En los controles bioquímicos de BUN, creatinina, iones, calcio y fósforo, no se encontraron cambios significativos.

En la encuesta realizada, los Pacientes referían mejoría general en el 96,9 %, los familiares les encontraban mejor en el 100 %, manifestaban mayor actividad física y agilidad el 70 %, con mejoría del estado anímico y apetito en el 70 %. Tres Enfermos, que presentaban cardiopatía isquémica previa mejoraron de su sintomatología, sin precisar aumento de medicación vasodilatadora. También fue positiva la evolución subjetiva de una Paciente con cuadro vertiginoso previo.

Dadas las bajas dosis de rHuEPO utilizadas, el costo medio por dosis/sesión fue aproximadamente 1.500 pts., lo que significa

un costo medio de 225.000 a 250.000 pts. por Pacientelaño. Esto supone una bajada sustancial en los costes que habitualmente se venían manejando.

## CONCLUSIONES

- 1) El tratamiento con rHuEPO a dosis bajas, es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la anemia de la mayoría de los Pacientes en hemodiálisis.
- 2) Este tipo de tratamientos, permite la eliminación de transfusiones sanguíneas y los riesgos que de ellas derivan.
- 3) La utilización de dosis bajas y los incrementos lentos y progresivos del hematocrito, pueden minimizar los efectos secundarios.
- 4) La mayoría de los Pacientes reconocen una meliora en su estado general.
- 5) Los tratamientos a dosis bajas de rHuEPO tienden a mejorar las relaciones costo-eficacia y riesgos-beneficio.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Ersiev, A. J.: Humoral regulation of red cell production. Blood, 1953; 8:349-352.
- 2) Jacobson, L. O.; Goldwasser, E.; Freid, W.; Pizak, L.: Studies on erythropoiesis. Vil. The role of the Kidney in the production of erythropoietin. Trans. Am. Physicians, 1957; 70:305.
- 3) Miyake, T.; Kung, C. K. H.; Goldwasser, E.: Purification of Human Erythropoietin. J. Biol. Chem., 252:5558-5560, 1977.
- 4) Lin, F. K.; Suggs, S.; Lin, C. H.; Browne, J. K.; Smalling, R.; Egrie, J. C.; Chen, K. K.; Fox, G. M.; Martin, F.; Stabinsky, Z.; Badrawi, S. W.; Laj, P. H.; Goldwasser, E.: Cloning and Expression of the Human Erythropoietin Gene. Proc. Natl. Acad. Sci, 82:7580, 1985.
- 5) Eschbach, J. W.; Egrie, J. C.; Downing, M. R.; Browne, J. K.; Adarnson, J. W.: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Result of the Phase 1 and 11 clinical trial. N. Engl. J. Med., 316:73-78, 1987.
- 6) 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 Multicentre Study of 150 HaemodialysisDependent Patients. Nephrol. Dial. Transplan. 4:979-987, 1989.
- 7) Eschbach, J. W.; Abdulhadi, M. H.; Browne, J. K.; Delano, M. D.; Haley, N. R.; Korbet, S.; Krantz, S. B.; Lundin, P.; Nissenson, A.R.; Ogden, D. A.; Paganini, E. R.; Rader, B.; Rutsky, E. A.; Stivelman, J.; Stone, W. J.; Teschan, P.; Van Stone, J. C.; Van Wyck, D. B.; Zuckerman, K.; Adarrison, J. W.: Recombinant Human Erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of a phase 111, multicenter clinical trial. Ann. Int. Med. 111:992-1000, 1990.
- 8) Bommer, J.; Kugel, M.; Schoeppe, W.; Brunkhorst, R.; Santieben, W.; Bramsiepe, P.; Scigalla, P.: Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis: Results of a multicenter trial in patients with endstage renal disease. Treatment of Renal Anemia with Recombinant Human Erythropoietin. Contr. Nephrol. 66:85-93, 1988.
- 9) Akizawa, I.; Koshikawa, S.; Takaku, F.; Urabe, A.; Akiyama, N.; Mimura, N.; Otsubo, O.; Nihei, H.; Suzuki, H.; Kawaguchi, Y.; Ota, K.; Kubo, K.; Marumo, F.; 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.

TABLA - 1 : Parámetros Hematométricos.

	PRETRATAMIENTO	5 MESES	SIGNIFICACION
HEMATOCRITO (%)	23,40±2,0	30,27±2,8	< 0,001
HEMOGLOBINA (g/dl)	7,46±0,5	9,76±0,9	< 0,001
HEMATIES (x million)	2,26±0,3	3,23±0,4	< 0,001

FIGURA-1: Evolución Hematocritos  
Tratamiento con rHuEPO, dosis bajas

