

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACION DE ERITROPOYETINA  
SUBCUTANEA A LARGO PLAZO EN PACIENTES EN D.P.C.A.  
INDICE DE EFICACIA, DIFERENCIAS EN PACIENTES DIABETICOS E  
INFLUENCIA SOBRE LOS PARAMETROS NUTRICIONALES**

*Y de Eusebio, M.J. Fernández Reyes, M.J. Castro, O. Celadilla,  
M. V Martínez, N. Rodrigo, I. Muñoz, R. Selgas*

Unidad CAPD. Hospital La Paz. Madrid

## INTRODUCCION

La utilización de eritropoyetina humana recombinante (H-R-EPO) por vía subcutánea es en el momento actual el tratamiento de elección para la anemia de los pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). H-R-EPO mejora no sólo la anemia sino también la calidad de vida y el estado nutricional, reflejado fundamentalmente por un incremento de la albúmina sérica, parámetro claramente relacionado con la morbi-mortalidad de estos pacientes. Como ha sido descrito previamente la rapidez e intensidad de la respuesta inicial depende de la dosis, frecuencia de administración y de la susceptibilidad individual.

El objetivo de este trabajo es valorar el efecto del uso continuado de H-R-EPO en estos pacientes, tanto en términos de respuesta a largo plazo como en lo referente al estado nutricional y cinética peritoneal. Si estos cambios son debidos a la mejoría de la anemia o a un efecto directo de la droga, es un objetivo secundario.

La existencia de diferente susceptibilidad individual a la H-R-EPO es un hecho conocido, cuya causa no ha sido claramente establecida hasta la fecha. Se han barajado diferentes factores causantes de resistencia, tales como el hiperparatiroidismo, la ferropenia, y otros facilitadores de su acción como el factor relacionado con la insulina-1 (IGF-1). Es nuestro proposito analizar las diferencias existentes entre aquellos de nuestros pacientes considerados como buenos y malos respondedores.

## PACIENTES Y METODOS

Se ha estudiado 28 pacientes en DPCA (19 mujeres y 9 hombres) con una media de edad de  $46 \pm 13.7$  años. El periodo de seguimiento fue de 15-35 meses. Las causas de la nefropatía fueron: diabetes mellitus tipo 1 (11 casos), nefropatía intersticial (5), glomerulonefritis (5), vascular (1), no filiada (3), otras causas (1). El tiempo que los pacientes llevaban en tratamiento con DPCA en el momento de iniciar la EPO varía desde 0 a 117 meses. La hemoglobina (Hb) en el momento de iniciar el tratamiento era menor de 9.4 gr/cil en todos los pacientes.

### Fase de inducción:

Se ha considerado como tal los primeros tres meses de tratamiento, durante los cuales la dosis de EPO no se ajusta a respuesta sino que es fijada de antemano y por protocolo.

### Fase de mantenimiento:

Se considera como tal a partir del tercer mes de tratamiento. Durante este periodo la dosis subcutánea de EPO se ajusta individualmente con el objetivo de mantener la cifra de Hb entre 10.5 y 13.5 g/dl. Generalmente se inicia con dos dosis semanales de 2000 U, cada una de ellas. Los enfermos recibieron suplementos de hierro buscando mantener un índice de saturación de transferrina (IST) superior al 20 % y una ferritina superior a 60 ngr/mi.

Inicialmente, una vez al mes, y, posteriormente, cada 4 meses se hicieron controles clínicos y analíticos.

Basalmente, y una vez al año, se midió el coeficiente de transferencia de masas (MTC) de urea y creatinina, las pérdidas proteicas peritoneales y la generación de nitrógeno uréico normalizada (NPCR),

Se ha creado el índice de eficacia de respuesta a EPO dividiendo el consumo de EPO en U/Kg/semana por el incremento de Hb para cada periodo con respecto al nivel de Hb antes del tratamiento. Este se ha evaluado durante la fase de mantenimiento.

Análisis estadístico: los resultados fueron procesados en un programa estadístico (SIGMA) que incluye test de análisis de la varianza de una vía (ANOVA 1), test de la t de Student y análisis de regresión lineal univariante.

## RESULTADOS

El incremento medio de la cifra de Hb después de la fase de inducción fue de 3.45 g/dl, partiendo de una cifra media de  $7.5 \pm 0.98$  g/dl y alcanzándose un valor medio de  $11.8 \pm 2.1$  g/dl. Para ello se empleó una dosis media de EPO de  $3918 + 1875$  u/semana, en la fase de mantenimiento.

En la figura 1 se muestran los valores medios de la hemoglobina durante todo el periodo de observación. Los valores de Hb medio a lo largo de todo el estudio fueron paralelos.

En la figura 2 se muestran los valores medios sucesivos de la dosis de EPO utilizada. Es de destacar la gran variación de la dosis empleada cuyo rango va de 500 a 10.000 u/semana. Coincidiendo con periodos de intercorrelaciones (10 pacientes en 14 estudios), las necesidades y el rendimiento de la EPO cambiaron ostensiblemente. Los valores correspondientes a estas fases también han sido promediados. Los once pacientes con tiempo de seguimiento superior a 2 años no mostraron peculiaridades en su comportamiento.

No detectamos cambios significativos a lo largo del periodo de observación en los valores medios de índices corpusculares ni en los de Fe sérico, aunque la necesidad de suplementos fue universal. No se registraron cambios significativos en las cifras medias de leucocitos ni plaquetas a lo largo del estudio (Tabla 1).

### Índice de Eficacia de la EPO:

El valor medio de este índice para toda la población y para el periodo global de mantenimiento ha sido  $59 \pm 1.7$ . Este índice no ha mostrado variaciones significativas durante el periodo de observación. Sin embargo, hemos encontrado una diferencia significativa en el valor del índice de eficacia entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos ( $14.7 \pm 10.8$  vs  $86.2 \pm 211$ , n: 69

y 113 observaciones cuatrimestrales, respectivamente,  $p < 0.001$ ), siendo la Hb media basaj de ambos grupos similar (7.4 y 7.6 respectivamente). El incremento de Hb muestra una mejor correlación polinómica con las dosis de EPO empleadas en los diabéticos (Figura 3). Entre estos dos grupos no existieron diferencias significativas en los valores correspondientes a Fe sérico, transferrina, IST ni ácido fólico sérico. Encontramos diferencias significativas entre los parámetros expuestos en la Tabla 11. Así mismo fue diferente el valor medio de -PTH a lo largo de todos los estudios entre diabéticos y no diabéticos ( $82 + 109$ ,  $n: 73$  vs  $129 \pm 143$  pg/ml,  $n: 128$   $p < 0.01$ ), existiendo una correlación significativa entre índice de eficacia y cifra de i-PTH en los diabéticos ( $r = 0.34$   $n = 63$   $p < 0.05$ ), mientras que en los no diabéticos no existió esta correlación. No encontramos diferencias en la cifra de PTH intacta respecto a diferentes incrementos de Hb sérica. Entre los pacientes no diabéticos no aparecieron aquellas diferencias a pesar de los diferentes índices de respuesta a la droga. El incremento de albúmina plasmática fue claramente superior en los diabéticos que partían de cifras más bajas.

En relación con las características funcionales peritoneales, sólo la ultrafiltración fue significativamente superior entre los diabéticos, siendo los valores de MTCs y pérdidas protéicas similares.

#### *Niveles valle de Eritropoyetina:*

Los niveles plasmáticos medios de EPO se encuentran detallados en la Figura 4. Todos ellos corresponden a niveles valle. Estos niveles no han mostrado correlación significativa alguna con la respuesta a EPO (nivel de Hb ni de índice de eficacia).

#### *Parámetros Nutricionales:*

En la figura 5 se representa el ascenso significativo de la albúmina plasmática registrado en el grupo global. Desde el punto de vista cuantitativo el cambio supone un incremento medio de 0.4 g/cli, lo que implica una normalización total de la misma. Existe correlación directa significativa para el grupo global entre albúmina plasmática y Hb. No encontramos correlación entre albúmina y dosis de EPO corregida para Kg/semana ni con el índice de eficacia calculado. Así mismo, aquellos pacientes con resistencia a la EPO mantuvieron la albúmina plasmática en niveles bajos ( $3.54 \pm 0.5$  g/di). De igual manera encontramos un ascenso de las proteínas totales ( $5.9 \pm 0.66$  a  $6.6 \pm 0.52$  basaj y 21 mes, respectivamente).

La cifra de calcio total siguió un comportamiento paralelo al de la albúmina sin modificaciones apreciables en la de calcio iónico. Los valores de NPCR y peso de los pacientes no se modificaron significativamente a lo largo del estudio.

#### *Parámetros de función peritoneal:*

Ninguno de los parámetros analizados: MTCS urea y creatinina, ultrafiltración y pérdidas protéicas peritoneales mostraron variaciones a lo largo del estudio. No encontramos correlación entre estos parámetros y las dosis de EPO ni los niveles de Hb.

## **CONCLUSIONES**

Ha sido evidente a lo largo de nuestra experiencia que la respuesta inicial es más rápida e intensa en el grupo que empleó más altas dosis (150 u/kg/semana) de EPO en pauta diaria. Durante el periodo de mantenimiento y tras dos años de tratamiento con eritropoyetina para muchos pacientes, no hemos observado ningún cambio especial en la respuesta al fármaco ni la aparición de efectos secundarios diferentes a los ya descritos.

Para poder diferenciar aquellos pacientes con buena y mala respuesta al fármaco hemos creado el denominado índice de eficacia de la eritropoyetina. Observamos una gran dispersión en el valor del índice que osciló entre 0.82 y 1269. Al eliminar del estudio aquellas observaciones con un incremento de hemoglobina inferior a uno, que son aquellas que reflejan periodos de intercurencia (infecciones graves, metrorragias importantes y pasos transitorios a hemodiálisis para descansos peritoneales) el índice oscila entre 0.82 y 103.8. Se confirmó la existencia de diferente capacidad de respuesta entre los pacientes en situación estable. En ocasiones esta pobre respuesta reflejada por el índice no es tal, sino que corresponde a la utilización de EPO en pacientes con Hb basaj alta en los que la exigencia de incremento es proporcionalmente menor. En ellos, el índice los presentaría como respondedores pobres cuando realmente la EPO está cumpliendo su misión.

Diferencias entre diabéticos y no diabéticos:

Los pacientes diabéticos responden significativamente mejor que los no diabéticos, siendo la hemoglobina basal de ambos grupos similar. La correlación que existe entre la hemoglobina y la dosis del fármaco en estos pacientes es mejor que en los no diabéticos, sugiriendo que estamos frente a un grupo más homogéneo. Este hecho apunta hacia que exista algún factor relacionado con la diabetes que facilite la respuesta a la EPO, o por el contrario que algún factor de resistencia a la droga esté ausente o en menor cuantía en estos pacientes. A favor de esta última posibilidad, nuestros resultados muestran un menor grado de hiperparatiroidismo en los pacientes diabéticos. En estos, la respuesta a la EPO se correlaciona con el nivel de PTHi y en el resto de los pacientes esta correlación no existe.

Por otro lado la mejor respuesta de los pacientes diabéticos podría deberse a la existencia de un factor facilitador. Recientemente se ha demostrado que la insulina y/o el IGF-1 actúan como potenciadores de la acción de la unidad formadora de colonias eritroide. De igual forma se ha descrito que la insulina tiene acción sinérgica con la EPO en la estimulación de la eritropoyesis. Esto sugiere que posiblemente sea el tratamiento con la insulina exógena subcutánea el que esté facilitando la respuesta en estos pacientes. Todos nuestros pacientes diabéticos usan insulina por vía subcutánea y es de esperar la existencia de hiperinsulinemia después de cada inyección.

Efectos nutricionales:

Se confirma un ascenso significativo de nivel de albúmina en los pacientes tratados con EPO, como ya describimos previamente. Es de destacar que estos pacientes pasan de una hipoalbuminemia (3.49 g/cil) a una total normalización de la misma. Dado que la albúmina es el parámetro analítico que más claramente se relaciona con la morbi-mortalidad en los pacientes en DPCA y se considera uno de los mejores datos para medir situación adecuada, será de gran importancia el incremento de los niveles de albúmina sérica que se consigue con el uso de este fármaco. El aumento de la albúmina podría deberse a una mejoría de la anemia y con ella de la nutrición, o a un efecto anabolizante directo de la droga. En contra de esta última posibilidad vemos que en aquellos pacientes que tienen una pobre respuesta a la EPO, y por tanto necesitan mayores dosis, los niveles de albúmina persisten bajos. Esto se ve corroborado por la existencia de una correlación entre la albúmina y la hemoglobina y no con la dosis de EPO. No obstante, no podemos descartar la existencia de un efecto mixto.

El valor de IMPCR no se modificó significativamente a lo largo del estudio.

Efectos sobre la función peritoneal:

La función peritoneal no varió a lo largo del estudio.

Niveles valle de Eritropoyetina:

Los niveles así determinados no muestran ninguna correlación ni con la Hb, ni con la dosis de EPO. Parece que los niveles pico si se correlacionan más con la respuesta siendo necesario un incremento de 25 mU/ml sobre los niveles basales para que esta sea eritrogénica.

Podemos concluir que la respuesta a la EPO subcutánea a medio largo plazo en pacientes en DPCA está asegurada con dosis medias de 4.000 u/semana, variables de unos pacientes a otros. Los niveles plasmáticos de eritropoyetina no resultan útiles como guía terapéutica ni predictiva. Los pacientes diabéticos tipo 1, y especialmente aquellos sin hiperparatiroidismo, presentan una respuesta especialmente favorable. Es de destacar el positivo efecto sobre el nivel de albúmina plasmática que comporta la corrección de la anemia mediante EPO.

Finalmente, no hemos encontrado efectos sobre las características funcionales del peritoneo como consecuencia de esta terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) J.R. Boelaert, M.L. Schurgers, E.G. Matthys, F.M. Belpaire, R.F. Daneels, M.J. De Cre, M.G. Bogaert: Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous and intraperitoneal routes in continuous ambulatory Perit Dial Int 9: 95-98. 1989.
- 2) L.A.M. Frenken, P.J.W. Coppens, R.G.W. Tiggeler, D.F. Struijk, R.T. Krediet, R.A.P. Koene: Clinical study of the efficacy and tolerance of recombinant human erythropoietin after intraperitoneal administration in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis, Kidney Int 36: 508. 1989.
- 3) B. Miranda, R. Selgas, C. RM6n, A. Fern And ez-Zamora no, F. Borrego, F. Ort0o, K. Lbpez-Revuelta, A. Torre, L. Sanchez Sicilia: Corrección de la anemia del paciente en DPCA con Eritropoyetina humana recombinante. Nefrologla 10 (Supl. 2): 98-103. 1990.
- 4) A. Icardi, E. Paoletti, G. Molinelli: Efficacy of recombinant erythropoietin after subcutaneous or intraperitoneal administration to patients on CAPD. Adv. Perit Dial. 6: 292-295. 1990.
- 5) R.W. Evans: Recombinant Human Erythropoietin and the Quality of Life of End-Stage Renal Disease Patients: A Comparative Analysis. Am J. Kid Dis 18: 62-70. 1991 (suppl 1).
- 6) B.P. Teehan C.R. Schleifer, J.M. Brown, M.H. Sigler, J. Raimondo: Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. Adv. Pent. Dial. 6: 181-185. 1990.
- 7) Bajo M.A. Selgas R., Fernandez Reyes MJ.: Adequacy of dialysis in patients longer than four years on CAPD. Significance of the urea kinetic model and its relationship with clinical parameters. Pent Dial Int 12 (Supl. 1): 159. 1992.
- 8) M.A. Bajo, R. Selgas, B. Miranda, A. Fernandez-Zamorano, F. Borrego, J.R. Romero, G. Caparros, C. Rinon, L. Sanchez Sicilia: Medium term response to H-R-erythropoietin in CAPD patients: the influence of erythropoietin plasmatic levels and the effects on peritoneal transport capacity. Adv. Pent. Dial. 6: 296-301. 1990.

Tabla I : Valores medios iniciales y a los 24 meses de diferentes Psirametros hematologicos y bioquimicos

	BASAL	24 MESES	
HEMATIES	2.528-500 ± 0-36	4.021.900 ± 0.74	*
HB	7-57 ± 0.98	11.83 ± 11 , 0,21	*
HTO	23-26 ± 3-04	36.41 ± 6-4	*
vCm	90-93 ± 7-5	90,8 ± 5-04	
HCM	29.66 ± 2.88	29.53 ± 1-56	
CHCM	32.55 ± 1.61	32.46 ± 1.07	
RETIC.	0.94 ± 0.48	1.83 ± 1.6	
LEUCOC	6.346 ± 2.01	6.644 ± 2.03	
PLAQ	267.464 ± 708	276-312 ± 64.5	
HAPTOGLOBINA	241-64 ± 101	'-23,9 ± 122	
HIERRO	65-81 ± 20.9	62.62 ± 24.14	
TRANSFERRINA	172-18 ± 39.96	207-68 ± 40,14	
SAT. TRANS.	33.19 ± 16.02	24.57 ± 10,08	
VIT B12	884.88 ± 407	844.63 ± 388	
AC, FOLICO	5.96 ± 1-56	5.1 ± 1.71	
FERRITINA	207.92 ± 183	210.81 ± 28Z	
PROTEINAS	5.95 ± 0.66	6.64 ± 0.52,	*
ALBUMINA	3-49 ± 0.44	3.87 ± 0.46,	*
UREA	151.78 ± 40.15	158.12 ± 47	
CALCIO	9-6 ± 0.91	10,-5 ± 0.99	*
FOSFORO	6.07 ± 1.26	6-24 ± 248	

(\* = p<0.05)

Tabla II : Valores medios de los parametros con diferencia significativa (p<Q-05) entre Pacientes diabeticos y no diabeticos.

	DIABETICOS	NO DIABETICUS
vCm	87.63 ± 6.31	92.91 ± 7.(0)4
HCM	28.73 ± 2.47	30.33 ± 2-54
PLAQ.	313.71 ± 77.64	260-39 ± 7'-,-6
VIT B12	1092.1 ± 433	827.8 ± 40ii
FERRITINA	159.29 ± 139.5	211.48 ± 238.3
POTASIO	5.29 ± 0.79	5.01 ± 0.68
CALCIO	9.80 ± 0.86	10,07 ± 0.111,4
PTHi	82.10 ± 109.7	129.08 ± 143
TRIGLICERIDOS	17-61 ± 75.5	140.76 ± 68.8
ULTRAFILTRACION	1303.3 ± 636.9	1559 4 ± 605.1

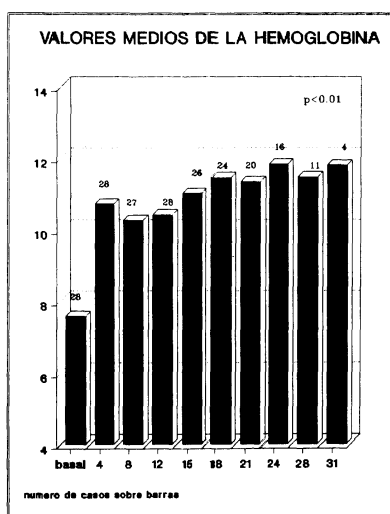


Figura 1: Valores medios de la hemoglobina durante todo el periodo de observación.

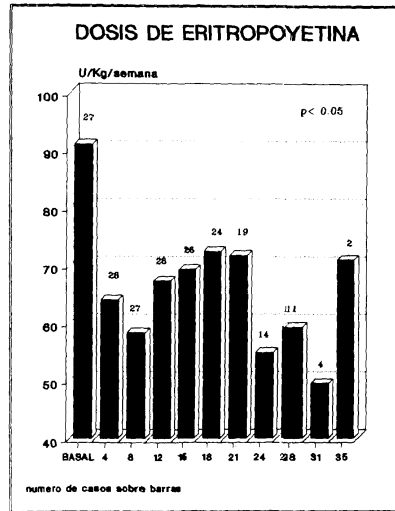


Figura 2: Valores medios sucesivos de la dosis de EPO utilizada.

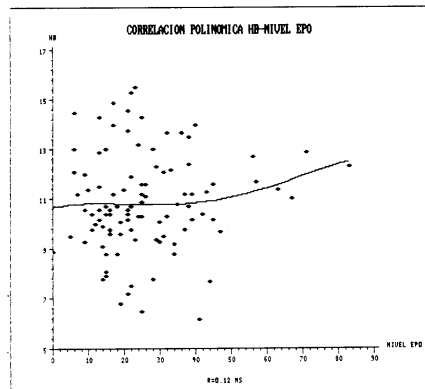


Figura3: Correlación polinómica entre incremento de Hb y dosis de EPO empleadas en diabéticos y no diabéticos.

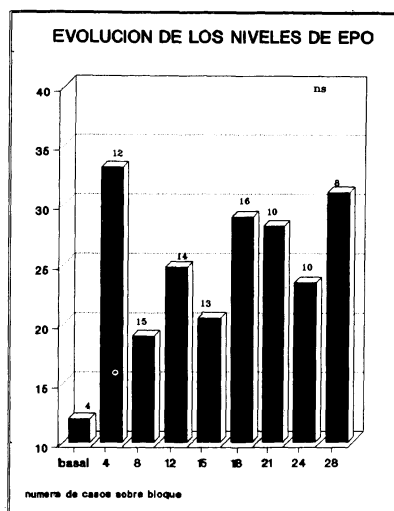


Figura 4: Niveles plasmáticos medios valle de EPO.

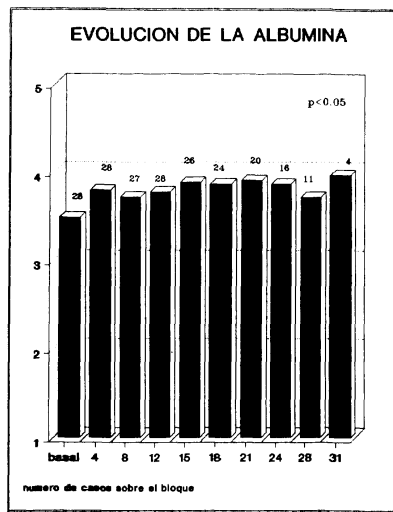


Figura 5: Evolución de la cifra de albúmina plasmática registrado en el grupo global.