

ESTUDIO COMPARATIVO DE DOS PAUTAS DE DOSIFICACIÓN DE r-HuEPO SUBCUTÁNEA EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

*B. Marco, L. Piña, C. Gago, J. Fernández, C. Gálvez, F. Soto, J. Pérez,
P. Hernando, E. Gruss*

Centro Los Llanos. Fundación Iñigo Alvarez de Toledo. Móstoles

INTRODUCCIÓN

El uso de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) en las unidades de diálisis, para tratar la anemia, ha disminuido notablemente la necesidad de transfusiones periódicas. Si bien la administración inicial de r-HuEPO se realizó por vía i.v., posteriormente diversos estudios (1) han demostrado que la vía subcutánea (s.c.), tres veces a la semana, consigue una eficacia terapéutica similar a la i.v., incluso con menos unidades semanales de r-HuEPO. Sin embargo, hay pocos estudios (2) sobre el número adecuado de dosis semanales de r-HuEPO s.c. Basándonos en estos datos, y ante las quejas de los enfermos, por el dolor que causa esta vía de administración, nos planteamos, la posibilidad de disminuir el número de dosis de r-HuEPO s.c. semanales y por consiguiente, disminuir la incidencia de hematomas, lipodistrofia y dolor local relacionados con esta vía de administración.

OBJETIVOS

1. Comparar, en dos grupos de pacientes, si la administración de r-HuEPO s.c. una o dos veces a la semana, causa cambios significativos, en las unidades/kg de r-HuEPO semanal, Hcto, Hb y ferritina.
2. Comparar, si en un mismo grupo de pacientes, el cambio de una dosis semanal a dos dosis semanales de r-HuEPO s.c. (o viceversa), produce cambios significativos en los mismos parámetros.
3. Valorar los posibles efectos secundarios, sistémicos o locales, del cambio de dosis semanal de r-HuEPO s.c.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realiza, de forma prospectiva, en un tiempo de siete meses, desde octubre de 1995 hasta abril de 1996, con 17 pacientes que se dializan en un centro satélite, estables desde un punto de vista hematológico (Hcto entre 30-33% y necesidades de r-HuEPO semanales menores de 200 U/kg). Las patologías renales de base fueron: 4 nefropatías diabéticas, 3 glomerulonefritis, 2 poliquistosis, 2 nefritis intersticiales, 3 no filiadas, 1 enfermedad de Alport y 1 amiloidosis. El tiempo medio en hemodiálisis es de 4,3 años (8 meses-11 años). Los pacientes, al inicio del análisis, se clasifican, de forma aleatoria, en dos grupos homogéneos: grupo A y grupo B. Las características de ambos grupos se presentan a continuación

	GRUPO A	GRUPO B	ESTADÍSTICA
Número	9	8	
Edad	65,5 ± 10,3	63,8 ± 9	n.s.
Hematocrito	31 ± 3,8	30,8 ± 1,5	n.s.
Hemoglobina	9,7 ± 1,2	10 ± 0,5	n.s.
Ferritina	125,3 ± 58,7	151 ± 96,7	n.s.
Saturación	18,1 ± 7,5	19,1 ± 4,9	n.s.
Dosis / Kg / Sem.	90,2 ± 46,4	101,3 ± 45,4	n.s.
TA predial.	140/72	149/77	n.s.
TA posdial.	125/67	127/71	n. s.

El estudio se divide en 2 períodos de tiempo:

1. Nov. 95 - Feb. 96. En este período, durante 4 meses, el grupo A recibe 1 dosis semanal de r-HuEPO s.c., y el grupo B 2 dosis semanales.

2. Mar. - May. 96. El grupo B pasa a recibir 1 dosis semanal de r HuEPO s.c. y el grupo A 2 dosis. En cada período se evaluó mensualmente Hcto, Hb, ferritina, sideremia, transferrina e índice de saturación con el objetivo de mantener un valor de Hcto entre 30 y 33% y unos valores de ferritina entre 150-300 mg/di. Los aportes de hierro (oral o i.v.) y las unidades de r-HuEPO/kg/semana se modificaron, de acuerdo a los resultados analíticos, una vez al mes.

Finalmente se analiza en cada grupo de pacientes la evolución, durante los 7 meses, de los parámetros descritos y su posible variación al cambiar el número de dosis semanales de r-HuEPO. Los pacientes con solo una dosis semanal de r-HuEPO s.c., recibieron hasta 14.000 unidades en una sola dosis, aunque la media fue de 5.350 unidades.

RESULTADOS

La Fig. 1 muestra la media del valor del Hcto y la media de unidades, por kg de peso, de r-HuEPO al finalizar los 4 meses del primer período, no existiendo diferencias significativas en ninguno de los dos casos, si bien tanto el Hcto como la dosis de r-HuEPO semanal son más altas en los pacientes con 2 dosis. El resto de datos evaluados se muestran en la tabla siguiente, no existiendo tampoco diferencias significativas:

	HB	FERRITINA	TA - pre	TA-pos
EP01 (GrA)	9,8 ± 1,2	251,4 ± 176	138/72	125/70
EP02 (GrB)	10,1 ± 1,1	291,8 ± 202	145/77	127/71,5
Estadísticas	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.

**VALOR DE HCTO Y DOSIS EPO SEMANALES
MEDIA DE COMPARACIÓN DE NOV-FEB 96**

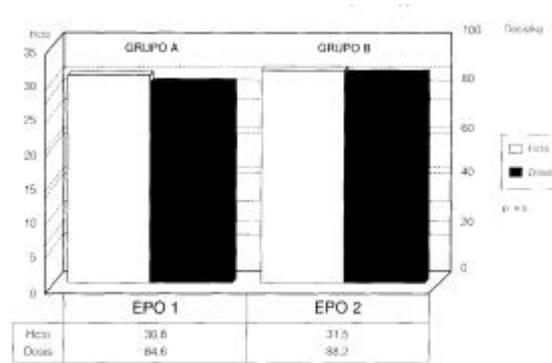


Fig. 1

En la Fig. 2 se observa, que en el segundo período de tiempo, al intercambiar las dosis de r-HuEPO (grupo A, 2 dosis y grupo B, 1 dosis) tampoco hay diferencias significativas de Hcto y dosis de r-HuEPO aunque nuevamente son más altos los valores en los enfermos con 2 dosis de r-HuEPO semanales. El resto de datos se muestran a continuación:

	HB	FERRITINA	TA - pre	TA - pos
EP01 (GrA)	10,4 ± 1	250 ± 168	141,3*/76,4	124,7*/68,6
EP02 (GrB)	10 ± 0,7	216 ± 113	154,1 */81,9	135,5*/75,5
Estadísticas	n.s.	n. s.	*p < 0,002	*p < 0,03

**VALOR DE HCTO Y DOSIS EPO SEMANALES MEDIA DE COMPARACIÓN DE
MAR-MAY 96**

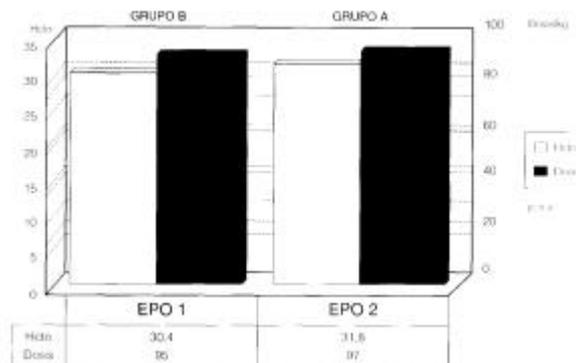


Fig. 2

Se puede observar que las diferencias de Hb y ferritina no son significativas. La tensión arterial es de forma leve, aunque significativa, más alta en los pacientes con una dosis de r-HuEPO semanal. La Fig. 3 muestra que al analizar, en cada grupo, las variaciones de Hcto, a lo largo de los 7 meses, la media del mismo es ligeramente más alta cuando los enfermos están con dos dosis, aunque la diferencia no es significativa, El resto de datos se muestran a continuación:

	HB	FERRIT. DOSIS/KG	TA - pre	TA-pos
GrA. EP01	9,8 ± 1.2	221,5	85,9 ± 44	139/75
EP02	10,4 ± 1	250,2	95 ± 63	141/76
Estadísticas	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
GrB. EP02	10,1 ± 1	261,4	88,6	149/80
EP01	10	216	97,0	154/82
Estadísticas	n. s.	n.s.	n.s.	n.s.

COMPARACIÓN HCTO EN EL MISMO GRUPO

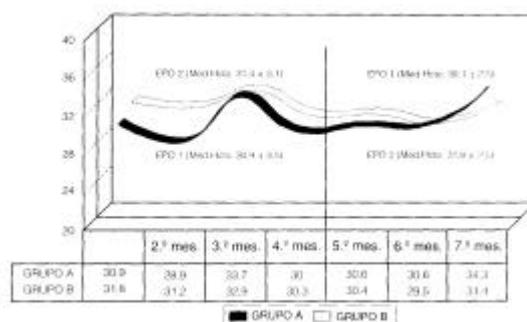


Fig. 3

DISCUSIÓN

Los primeros estudios con r-HuEPO en pacientes en hemodiálisis se hicieron, principalmente, por vía i.v. (3). Estudios de farmacocinética han indicado que la vida media de la irHuEPO i.v., es de unas 8 horas y que la concentración en suero vuelve al valor basal en 24 horas (1). Por el contrario, la vida media de la r-HuEPO s.c., es de 24-30 horas y su concentración sérica después de 55 horas puede ser de dos veces el nivel basal (1). Estudios clínicos posteriores han demostrado que la administración de r-HuEPO s.c. es tan eficaz como la i.v. pero con una reducción en la dosis de un 30-50% con el consiguiente menor gasto económico (1,4). Sin embargo, hay pocos estudios, en relación al número de dosis s.c. semanales. En nuestro trabajo, los pacientes que en un primer período de 4 meses recibieron una sola dosis de r-HuEPO s.c. presentan unos valores de Hcto y Hb similares a los de dos dosis, sin aumentos significativo de las unidades/kg/semanales de r HuEPO. Posteriormente, en los tres meses siguientes, al intercambiar, los grupos el número de dosis semanales de rHuEPC), tampoco hay diferencias de Hcto, Hb y unidades/kg/semana. Finalmente, en un mismo grupo de pacientes, el cambio del número de dosis semanales no calisa cambios significativos de Hb, Hcto y unidades/kg/semana. Sin embargo hay que

resaltar que los pacientes, cuando están con dos dosis de r-HuEPO s.c. semanales, tienen una cierta tendencia a presentar cifras más elevadas de Hcto y si bien las diferencias en la actualidad no son significativas, habrá que esperar si con más meses de seguimiento, llegan a serlo. Un estudio realizado en 1992 (2) obtiene resultados semejantes a los nuestros al comparar la administración de 1 y 2 dosis de r-HuEPO s.c., después de 12 semanas de tratamiento. Otros estudios (Granolleras) indican que la administración de r-HuEPO s.c. tres veces semanales causa una caída del Hcto, respecto a una dosis diaria.

La HTA es el efecto secundario más importante de la r-HuEPO, aunque por vía s.c. parece ser que es menor (5). En nuestro trabajo los pacientes que reciben una dosis de EPO s.c., tienen tendencia a tener TA discretamente más elevadas, aunque dentro de la normalidad. La incidencia de hematomas o quejas de los enfermos con la administración de dosis elevadas de r-HuEPO (> 6000 U.), en una sola dosis, no ha sido mayor que con dosis menores.

Por tanto, si la administración de r-HuEPO s.c., en varias dosis semanales, es tan eficaz como la i.v., y más barata, por el ahorro de unidades de r-HuEPO que causa, también es verdad que produce dolor y posibles hematomas en el enfermo, al ser necesarios pinchazos repetitivos y periódicos. Por ello merece la pena intentar administrar la r-HuEPO en una sola dosis sc semanal siempre que el control de la anemia y las unidades/kg semana de la misma, sean semejantes a la de varias dosis semanales,

CONCLUSIONES

1. La administración de una dosis semanal de r-HuEPO s.c. frente a dos dosis, no produce cambios significativos de Hcto, Hb ni ferritina, después de 7 meses de seguimiento, aunque los pacientes con dos dosis tienen cierta tendencia a tener cifras más elevadas.
2. Las unidades/kg/semana de r-HuEPO s.c. no difieren en los pacientes con una dosis semanal frente a dos dosis semanales.
3. La administración de una sola dosis de r-HuEPO s.c. semanal no causa mayores problemas sistémicos ni locales.
4. Son necesarios estudios con más enfermos y con mayor duración para confirmar la validez de la administración de una sola dosis de r-HuEPO s.c. semanal.

BIBLIOGRAFÍA

1. N. Muirhead, J. Bargman, et al.: Evidence-Based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *A J, Kidney Diseases* 26: N°2 1-24. 1995
2. SF-Lui, KC.; Wong, et al.: Once weekly versus twice weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patient. *A. J. Nephrology*, 12:55-60 1992.
3. Kinder, J.; KU Eckart, et al: Single-dose pharmacokinetics of r-HuEPO in patients with varying degrees of renal failure. *N Dialysis Transplantation*. 4:345-349. 1989.
4. PC-Lai, Wu-MS: Efficacy of IV and sc erythropoietin in patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis *Chang-Keng-IHsueh*. 17 (2) 105-112, 1994.
5. Nonnast, B.; Muirhead, et al: Correction of renal anemia by daily subcutaneous (sc) administration of EPO, An approach to avoid the induction of Hypertension XXVIIIth Congress EDTA Vienna. Sept. 1990