

## ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO CON EPOrHu POR VIA ENDOVENOSA Y SUBCUTANEA

*C. Mansilla, L. García, R. Pérez, A. Matas, R. Huix, T. Carbonell,  
T. Ureña, C. Gradín*

Centro de Nefrología «Virgen de Montserrat». Barcelona

### INTRODUCCION

Uno de los problemas más importantes que plantea la insuficiencia renal crónica es el cuadro anémico concomitante. A dicha anemia se le reconoce clásicamente una etiología múltiple: pérdida sanguínea por causa de trombocitopenia, inhibición funcional de la médula ósea, disminución de la vida media de los eritrocitos y déficit de eritropoyetina (EPO), siendo esta última la causa principal, puesto que la producción de EPO es esencialmente renal (alrededor de] 90 % del total) (1).

La EPO es una hormona glicoproteica, con un 33 % de componente glucídico (de] que un 43 % es ácido siálico) y una cadena proteica de 165 aminoácidos. Actúa estimulando la eritropoyesis de la médula ósea. Conocida desde principios de siglo, fue obtenida por técnicas de recombinación genética en el laboratorio en 1985 (EPOrHu), a partir de cuyo momento comenzó a utilizarse clínicamente.

Desde su introducción como tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica, la EPOrHu ha demostrado su eficacia para corregir dicho problema en la mayoría de los enfermos tratados. Existe amplia experiencia en la administración endovenosa de EPOrHu a los pacientes en hemodiálisis, pero su utilización por vía subcutánea ha sido reciente (2).

Los objetivos de] presente trabajo son:

- Valorar la eficacia del tratamiento con EPOrHu en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.
- Hacer un estudio comparativo de las dos vías de administración utilizadas: subcutánea e intravenosa.
- Considerar y valorar los efectos secundarios y problemas aparecidos durante el tratamiento.

### MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado 26 enfermos divididos en dos grupos, el primero de ellos correspondiente a los 13 últimos pacientes tratados por vía endovenosa en nuestro centro (grupo A) y el segundo por los 13 primeros pacientes tratados por vía subcutánea (grupo B). Las características de los pacientes de ambos grupos se describen en la tabla 1. Todos ellos seguían tratamiento hemodialítico a razón de 3 sesiones semanales.

Por vía endovenosa (grupo A) se inició el tratamiento con 40 U/Kg/sesión incrementando las dosis en 40 U/Kg/sesión la 7 . a semana y posteriormente cada 4 semanas, si no se había alcanzado un Hct. de 30 %. La dosis máxima utilizada fue de 160 U/Kg/sesión. Una vez alcanzado el Hcto. deseado se consideraba finalizado el período de corrección, disminuyendo la dosis de EPOrHu a 30 U/Kg si el paciente estaba tratado con 40 u 80 U/Kg o al 50 % si la dosis era superior.

Por vía subcutánea (grupo B) el tratamiento se inició con 20 U/Kg antes de cada hemodiálisis. En 9 casos la pauta para corrección de la anemia consistió en aumentar la dosis en 20 U/Kg/sesión a las 6 semanas si el Hcto no se había incrementado en 3 vol. % y después cada 4 semanas si no se obtenían aumentos del Hcto superiores a 1 vol. % (grupo B1). En los 4 enfermos restantes de este grupo las dosis se incrementaron a 40 U/Kg/sesión en la segunda semana y posteriormente en 40 U/Kg/sesión con los mismos intervalos y mismas condiciones que el grupo anterior (grupo B2).

Como en el grupo A, se consideró corregida la anemia al llegar a Hcto. de 30 %. Las dosis posteriores se ajustaron para mantener dicho Hcto.

Se administró tratamiento con hierro oral o parenteral a todos aquellos pacientes que lo precisaron en función de los valores plasmáticos de ferritina.

Durante las 16 semanas que duró el estudio se tabularon las tensiones arteriales, peso ideal, necesidad de incrementar tratamiento hipotensor, problemas de acceso vascular, modificaciones en la dosis de heparina o adición de tratamiento con antiagregantes y otros posibles efectos secundarios.

## RESULTADOS

Eficacia del tratamiento. Análisis comparativo *de las vías de administración y dosis utilizadas.*

En las figuras 1 y 2 se muestra la variación del Hcto. expresado en x SD en los grupos A y B, así como la dosis de EPOrHu administrada en U/Kg/sesión. Se consiguió un incremento de los Hctos. similar en ambos grupos de pacientes. La comparación de los mismos, al inicio y en cada uno de los períodos analizados, no mostró diferencias significativas. Las dosis de EPOrHu fueron en cambio significativamente inferiores en el grupo B, de tal forma que la dosis media por Kg y sesión en el grupo A fue de 58,0 y 2,9 y en el grupo B de 29,3 y 1,7. En la figura 3 se muestra el número de pacientes en cada grupo que habían alcanzado la fase de mantenimiento al final de las 16 semanas. En el grupo A el 58,3 % y en el grupo B el 41,7 %. En la figura 4 se reflejan los incrementos de Hcto. conseguidos con las dos pautas de administración subcutánea (grupos B1 y B2). La corrección de la anemia fue significativamente más rápida en el grupo tratado con dosis altas, de manera que el 100 % de enfermos de este grupo se encontraban en fase de mantenimiento a las 16 semanas, mientras que en tan sólo el 22,2 % de los tratados con dosis bajas se había conseguido la corrección de la anemia en ese momento.

### *Tensión arterial*

Al inicio del tratamiento, 8 pacientes del grupo A y 9 del grupo B presentaban HTA y seguían tratamiento hipotensor. Durante las 16 semanas del estudio, 1 paciente del grupo A y 2 del grupo B previamente normotensos, desarrollaron HTA. Dos pacientes previamente hipertensos de cada grupo, precisaron aumento del tratamiento hipotensor.

### Otros efectos secundarios

Dos pacientes del grupo B presentaron problemas de acceso vascular. En uno de ellos implicó la pérdida del mismo. No obstante esta paciente presentaba ya una fístula de codo de precario funcionamiento. Ningún enfermo precisó aumento de la dosis de heparina. Un caso en cada grupo presentó cefaleas a consecuencia de la HTA. No se apreciaron reacciones locales en ninguno de los pacientes con la administración subcutánea y la tolerancia a esta vía de administración fue buena en todos los casos.

## DISCUSION

Los resultados del presente trabajo deben considerarse preliminares dado el corto espacio de tiempo en que se ha efectuado el estudio. No obstante permiten apreciar el comportamiento de las diferentes vías y dosis de EPOrHu administradas en la fase de corrección de la anemia.

La vía intravenosa consigue niveles plasmáticos de EPOrHu mucho más altos que la vía subcutánea. No obstante la vida media plasmática que en la administración endovenosa se ha constatado es de 8 a 12 h., se alarga considerablemente al administrarla subcutáneamente (2). Este hecho ha

inducido a pensar que con esta última vía pueden ser necesarias dosis menores de EPOrHu para obtener la misma efectividad. Nuestros resultados apoyan dicha hipótesis, demostrando que fueron necesarias dosis significativamente inferiores en el grupo tratado por vía subcutánea.

Aunque es conocida la existencia de una relación directamente proporcional entre dosis de EPOrH u administrada e incremento del Hcto., también es cierto que existe una variabilidad individual en esta respuesta. Ello obliga a establecer unas pautas iniciales de tratamiento, protocolarizadas, que deben ajustarse después en cada caso (2). No se ha establecido aún la pauta óptima en la vía de administración subcutánea. En este trabajo, aunque limitado por el escaso número de pacientes, se constata que la dosis de 20 U/Kg/sesión comporta una lenta corrección de la anemia en la mayoría de casos y por contra, cuando se administran 40 U/Kg/sesión, el ascenso del Hcto. es probablemente excesivamente rápido. Pensamos por ello que una dosis intermedia podría ser adecuada como pauta inicial.

El principal efecto secundario del tratamiento con EPOrHu es el desarrollo de HTA o el agravamiento de ésta. En nuestro estudio, casi la cuarta parte de los pacientes tratados la presentaron (7126). No obstante dicho problema se presentó con igual frecuencia en ambas vías de administración. De la misma forma otros efectos adversos del tratamiento con esta sustancia como son la trombosis de la fístula arterio-venosa y la necesidad de aumentar la dosis de heparina durante la HD fueron observados muy raramente en este grupo de enfermos, haciendo notar, que la única trombosis de fístula A-V se produjo en una paciente que ya presentaba un acceso vascular muy precario.

Aunque raramente se han descrito problemas locales en el lugar de administración subcutánea de la EPOrHu, en nuestro estudio ningún paciente las presentó, existiendo por otra parte buena tolerancia a la necesidad de repetidos pinchazos.

## **CONCLUSIONES**

- 1.- Con la administración subcutánea de EPOrHu se obtiene la misma efectividad que con la administración endovenosa pero con menores dosis.
- 2.- Pensamos que como pauta inicial, por vía subcutánea, durante la fase de corrección de la anemia deberían administrarse 30 U/Kg/dosis.
- 3.- La incidencia de desarrollo o empeoramiento de la HTA ha sido similar en ambas vías de administración.
- 4.- Los efectos secundarios relacionados con aumento de la coagulabilidad sanguínea han sido mínimos en ambos grupos.
- 5.- La tolerancia local y psicológica de los pacientes a ja vía de administración subcutánea ha sido óptima.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) FriedW. Hematologic aspects of uremia. En Nissenson A.R., Fine R.N, y Gentile D.E. ed. «Clinical Dialysis1990 pág. 391-408.
- (2) J.C. Aguilera, M.A. Rengel y Valderrábano F. Eritropoyetina. En Llach y Valderrábano ed. «Insuficiencia Renal crónica. Diálisis y transplante renal» 1990 pág. 315-334.

	Grupo A	Grupo B
Número	13	13
Sexo	7 V / 6 M	4 V 9 M
Edad	45 <sup>+</sup> ± 13.6	59.3 <sup>+</sup> ± 14.2
Peso Ideal	57.5 ± 12.9	60.1 ± 9.2
Tiempo en HD	46.3	38.1
Etiología	GNC 7	NIC 4
IRC	NIC 3 ND 1 NAS 2	GNC 2 NF 4 NAS 3

TABLA I

GNC: Glomerulonefritis crónica

NIC: Nefropatía intersticial crónica

NF: No filiada

NAS: Nefroangioesclerosis

**EPOrHu INTRAVENOSA**  
**Evolucion HCTO**

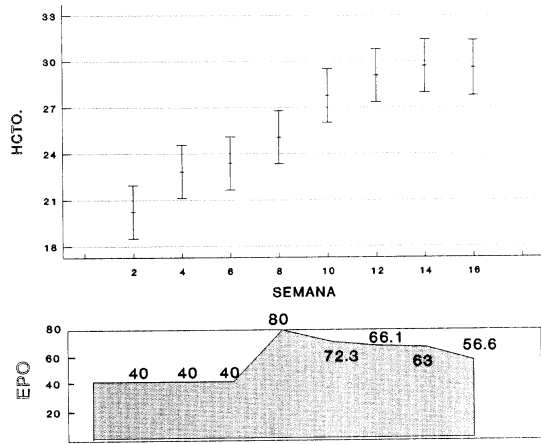


FIGURA 1 . Comportamiento Hto expresado en media ± SD y dosis de EPOrHu en grupo A





FIGURA 3. Pacientes que han finalizado la fase de corrección de la anemia en cada uno de los periodos analizados.

## EPOrHiu subcutanea

Variación Hcto segun dosis

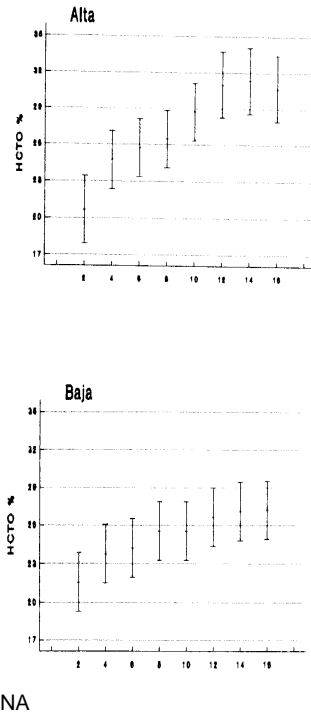


FIGURA 4. Evolución del Hcto expresado en media  $\pm$  SD en función de la dosis de EPOrHu administrada por vía subcutánea.