

# TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE (EPO-R) EN PACIENTES EN HEMODIALISIS (HD): RESULTADOS Y COMPLICACIONES

*R. Calvo la Parra, C. Melero Soriano, A. Marco, M. L. Cañas Martínez,  
M. J. Duque Trigueros y J. Martínez Guadalajara*

Unidad de Hemodiálisis. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

## INTRODUCCION

La anemia es sin duda una de las mayores y más frecuentes complicaciones de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Sólo un 3 % de los enfermos tratados con hemodiálisis tienen un hematocrito normal, un número mayor presenta una anemia severa y entre un 25-30 % de los enfermos requieren transfusiones periódicas por anemia sintomática. La etiología de la anemia asociada a insuficiencia renal, tiene un origen multifactorial. La disminución de la síntesis de eritropoyetina es el factor más importante si bien otras causas como son las pérdidas sanguíneas durante la hemodiálisis, extracciones para la realización de analíticas, pérdidas gastrointestinales o vaginales, déficit de hierro, toxicidad por aluminio, o hemólisis por hiperesplenismo, cloraminas, hiperfosforemia o diversas drogas, son asimismo factores frecuentes e importantes en la etiología de la anemia en diálisis. Tradicionalmente se reconocen cuatro mecanismos en la patogenia de la anemia: 1) Déficit de eritropoyetina. 2) Disminución de la vida media de los hematíes. 3) Inhibición de la eritropoyesis por toxinas urémicas. 4) Pérdidas sanguíneas por mal funcionamiento plaquetario.

El tratamiento etiológico de las distintas causas de la anemia en diálisis, no ha evitado hasta el momento las complicaciones de la anemia crónica, y tampoco la necesidad de transfundir periódicamente a muchos pacientes. La aparición de la eritropoyetina, puede suponer un paso definitivo en el tratamiento de la anemia en diálisis.

Con el presente estudio, pretendemos evaluar la eficacia del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante, así como las complicaciones del mismo.

## MATERIAL Y METODOS

El grupo de estudio ha estado constituido en un principio por 12 pacientes, 7 varones y 5 hembras, con una edad media de 32,6 años (19-59) (error estandar  $\pm$  4,13), un tiempo medio en hemodiálisis de 46,2 meses (8-94) (error estandar 10,30), en todos los casos con un ahemoglobina menor o igual a 8 gr/dl al iniciar el tratamiento y con unas necesidades superiores de al menos a tres transfusiones anuales. Los pacientes recibieron EPO-R a dosis de 50-125 unidades Kg. tres veces en semana. Ningún paciente tiene evidencias de pérdidas sanguíneas, hemólisis, toxicidad por aluminio, o tratamiento con anabolizantes o inmunosupresores.

La evaluación del estudio se realizó mediante:

- a) Determinaciones mensuales de Hb, Htc, hematíes, VCM, reticulocitos y estudio de ferrocínica.
- b) Biopsia con aspiración medular, tiempo de sangría y niveles de EPO R al comienzo y al final del estudio.
- c) Evaluación de la TA con determinación de la TA media de forma continuada reseñando la nueva instauración o PI incremento del tratamiento hipotensor.
- d) Ganancia de peso interdiálisis.
- e) Variaciones de las necesidades de heparina en diálisis.
- f) Síntomas intradiálisis.
- g) Trombosis de la fístula arterio-venosa y del circuito extracorpóreo.
- h) Variaciones de la calidad de vida de los pacientes en los seis meses de tratamiento, con contestación a una encuesta común que recoge datos sobre grado de bienestar, actividad física, fuerza o energía, trabajo, actividad social y sueño.

## RESULTADOS

De los 12 enfermos inicialmente incluidos en el estudio, dos fueron excluidos: uno por éxitos secundario a una neoplasia y el otro por presentar un cuadro infeccioso de dos meses de duración. La corrección de la anemia, mediante el tratamiento con EPO-R así como algunos datos del estudio ferrocínico

se muestran en la tabla 1. En la figura 1 se aprecia la corrección de los valores de hemoglobina y hematocrito a lo largo del tiempo. Desde el inicio del tratamiento no fue preciso la realización de nuevas transfusiones sanguíneas en ninguno de los pacientes del protocolo.

La tabla II muestra el incremento de la TA media a lo largo del estudio, no siendo estadísticamente significativo dicho incremento. En cuatro pacientes, fue preciso incrementar o añadir nuevas drogas al tratamiento hipotensor, y en dos fue preciso instaurar tratamiento con Minoxidil.

El aumento de peso interdiálisis y las necesidades de heparina, se muestra en las tablas III y IV. Los cambios en estas dos variables tampoco son estadísticamente significativos. No existiendo correlación entre el incremento de la TA media peso interdiálisis o necesidades de heparina con las cifras de hemoglobina o hematocrito. No se produjo ninguna complicación tromboembólica de la FAV o cortocircuito extracorpóreo a lo largo del estudio, no apreciándose tampoco cambios en el número de síntomas durante la diálisis.

El gráfico 2 corresponde a los datos de la encuesta realizada sobre los cambios de la calidad de vida de los enfermos.

## DISCUSION

La eritropoyetina se está convirtiendo en el tratamiento de elección de la anemia de muchos enfermos con insuficiencia venal crónica. Además, la obtención de la misma a través de técnicas de recombinación genética tiene múltiples ventajas. En primer lugar se pueden obtener grandes cantidades, hecho que presumiblemente disminuya su costo; además, es poco probable que se formen anticuerpos frente a la droga por parte del organismo que puedan disminuir su eficacia. Por otro lado, la utilización de eritropoyetina recombinante evita las necesidades de transfusiones en estos enfermos disminuyendo los requerimientos de los bancos de sangre de los hospitales y evitando una serie de complicaciones de las transfusiones sanguíneas como transmisión de hepatitis E, hepatitis no-a no-B y virus de la inmunodeficiencia humana, formación de anticuerpos frente a los antígenos de histocompatibilidad HLA en pacientes que pueden ser trasplantados, supresión de la médula ósea (de modo que no se logre disminuir las necesidades transfusionales del paciente), sobrecarga de hierro (hecho frecuente en pacientes politransfundidos), etc.

En nuestro estudio hemos encontrado una mejoría espectacular de las cifras de hemoglobina y hematocrito. Como se ha comentado, la hemoglobina varió desde unos niveles  $7,2 \pm 0,2$  gr/dl hasta  $12,3 \pm 0,3$  gr/dl y el hematocrito de  $21,5 \pm 1,2$  a  $38,9 \pm 0,8$  %. El aumento de las cifras de hemoglobina y hematocrito fue evidente de un modo precoz, y se mantuvo a lo largo del tiempo del estudio. Incluso en una paciente fue necesario suspender la medicación al tener una cifra de hemoglobina de 14 gr/dl, sin embargo fue necesario reiniciar el tratamiento posteriormente.

La mejoría de los parámetros analíticos evitó la realización de transfusiones sanguíneas en todos los pacientes.

Sin embargo, aunque la eritropoyetina es una droga muy eficaz para tratar la anemia, ya desde los primeros momentos de su utilización, se observaron ciertos efectos secundarios relacionados con la misma.

En primer lugar existe una tendencia a la elevación de las cifras de TA. En nuestros enfermos, la TA no se modificó en el 50 % de los casos. Sin embargo, en el resto objetivamos una tendencia ascendente en las cifras de TA media, que obligó a instaurar medicación hipotensora en algunos o a aumentar la medicación en otros. De hecho, en dos pacientes fue necesario utilizar Minoxidil por hipertensión arterial de difícil control.

Cabe reseñar, no obstante, que los pacientes que presentaron hipertensión tenían antecedentes previos de HTA, y que en cualquier caso, una vez instaurado el tratamiento no se produjeron elevaciones estadísticamente significativas de la TA a lo largo de los meses en que duró el estudio.

Por lo tanto podemos concluir que en nuestra experiencia, aproximadamente la mitad de los enfermos tienen hipertensión desencadenada o agravada por el tratamiento con eritropoyetina, pero que en todos ellos se puede alcanzar un buen control de la misma con medicación hipotensora.

Otro problema debatido por los distintos autores es la mayor tendencia que existe en los enfermos tratados con eritropoyetina a la trombosis de los accesos vasculares o del sistema extracorpóreo durante la diálisis. Incluso en algún estudio se ha llegado a estimar que el porcentaje de trombosis de acceso vascular es de un 10 % de los enfermos. Esto constituye, sin duda, uno de los principales problemas teóricos del tratamiento con eritropoyetina. Sin embargo, en nuestros pacientes, no hemos observado ningún episodio de trombosis de la fístula arterio-venosa ni de coagulación del sistema extracorpóreo, aunque reconocemos que el período del estudio ha sido corto, y que eventualmente pueden producirse estas complicaciones en un futuro.

Se ha especulado que la eritropoyetina provoca, a través de un aumento del hematocrito una hipercoagulabilidad sanguínea. En nuestros pacientes no observamos una elevación significativa de las necesidades de heparina a lo largo del periodo de estudio, lo cual no apoya esta hipótesis.

Como la eritropoyetina aumenta la eritropoyesis, es lógico pensar que los depósitos de hierro descendan en nuestros pacientes. De hecho se ha observado un descenso espectacular de la ferritina sérica en la mayoría de ellos, y esto obliga a resolver el problema de la reposición de hierro. Clásicamente se han utilizado preparados orales, que fueron los utilizados por nuestros pacientes. Aunque en alguno de ellos se objetivaron problemas, fundamentalmente derivados de intolerancia digestiva, la ferritina se ha mantenido en unos niveles aceptables y de momento no hemos tenido necesidad de utilizar ferroterapia por vía parenteral. Probablemente en algunos enfermos, después de un tratamiento más prolongado con eritropoyetina, debamos utilizar esta modalidad terapéutica.

Además a todos se le administraron suplementos de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub>, de modo profiláctico, para evitar el posible componente carencial en la génesis de la anemia.

Por otro lado también estudiamos las variaciones en la ganancia de peso interdiálisis. Algunos trabajos han demostrado un aumento de este parámetro, fundamentalmente relacionado con la mayor ingesta dependiente de una mejoría en el estado general de los pacientes. Sin embargo, no hemos observado modificaciones en la ganancia de peso interdiálisis, ni tampoco aumento significativo en su peso seco, lo cual sugiere que la ingestión de alimentos se ha mantenido estable durante el periodo de estudio.

El aspecto fundamental del estudio fue el analizar la situación subjetiva de cada paciente. Para ello se utilizó un cuestionario en el que evaluamos ciertos parámetros de bienestar.

Se objetivó una mejoría importante, en la sensación de bienestar, aumento de la energía y de la actividad física y psíquica. No obstante, hemos de tener precaución en la interpretación de estos datos por el componente subjetivo individual y el posible efecto placebo de la medicación.

En resumen, aunque reconocemos que la eritropoyetina recombinante es un medicamento con un coste muy elevado, su utilización se ha revelado como prometedora en el tratamiento de la anemia relacionada con la insuficiencia renal crónica. Además su producción mediante técnica de recombinación genética, probablemente abarate sus costes en los próximos años, y nos da la impresión de que su utilización se va a generalizar en pacientes con insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, diálisis peritoneal, etc.

## CONCLUSIONES

1. La utilización de eritropoyetina recombinante produjo una mejora espectacular en las cifras de hemoglobina y hematocrito al cabo de seis meses en el grupo de pacientes.
2. Durante el estudio los pacientes no precisaron transfusiones sanguíneas.
3. Existió una tendencia no estadísticamente significativa a tener unas cifras de tensión arterial media más elevadas. En aproximadamente el 50 % de los pacientes hubo que instaurar tratamiento hipotensor o aumentar la dosis del tratamiento hipotensor que ya recibían, controlándose bien la hipertensión.
4. No observamos ningún episodio de trombosis del acceso vascular, ni aumento de la coagulación en el sistema de diálisis.
5. Las necesidades de heparina durante la diálisis no se modificaron en el periodo de estudio.
6. La ganancia de peso interdiálisis en nuestros pacientes fue similar durante el periodo de estudio que durante los meses anteriores.
7. Todos los enfermos necesitaron suplementos de hierro por vía oral debido al descenso que provocó la eritropoyetina sobre los depósitos de hierro (ferritina sérica), Además todos recibieron suplementos de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.
8. En todos los pacientes mejoró la calidad de vida, tolerancia al ejercicio, capacidad de trabajo y bienestar psíquico y físico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Erythropoietin comming of age (editorial. N. Eng. J. Med. 316: 101-103, 1987).
2. Josebach, W., Eschbach, J. W.: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of the recombinant erithropoietin. Kidney Int. 35: 134-148, 1989.

3. Eritropoyetina humana recombinante. *Anales Medicina Interna*, junio 1988.
4. Eschbach, J. W., Adamson, W.: Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am, J Kidney Dis.* 11: 203-209, 1988.
5. S. Eschbach, J. W., Egrie, J, C., Downing, M. R., Browne, J. K., Anarson, J. W., Correction of the anemia on end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin, *N Eng. J Med.* 316: 73-78, 1987.
6. Evans, R. W., Rade, B., Egrie, J, C.: Correction of the anemia with recombinant human erythropoietin enhances the quality of life of hemodialysis. *Kidney Intern* 35: 246, 1989.

**TABLA I.** Corrección de la anemia

	Hb	Ht°	VCM	Retic.	Plaq.	Ferritina
Basal	7,2	21,5	91,8	20,8	233	215
1 mes	8,5	26,3	94,0	24,5	274	130
2 mes	10,5	31,2	91,3	16,6	282	73
4 mes	11,6	34,5	87,0	12,5	271	49
5 mes	12,4	38,9*	90,0	32,1**	272	42*

**TABLA II.** Incremento de la tensión arterial media (mmHg)

	TAM	S.D.	E.S.	RANGO
Basal	86,5	15,80	5,0	63 – 110
1 mes	89,6	18,05	5,7	65 – 120
2 mes	95,7	24,10	7,6	65 – 140
4 mes	93,7	18,20	5,7	73 – 120
5 mes	93,0	20,50	6,4	68 – 113

**TABLA III.** Necesidades de heparina (U/Kg)

	HEPARINA	S.D.	E.S.	RANGO
Basal	73,1	15,2	4,7	51 – 102
1 mes	74,7	15,4	4,8	51 – 103
2 mes	75,1	17,4	5,5	45 – 104
4 mes	79,8	21,5	6,8	44 – 111
5 mes	80,7	20,9	6,6	45 – 111

**TABLA IV.** Variaciones de peso interdiálisis (Kg)

	PESO	S.D.	E.S.	RANGO
Basal	1,74	0,61	0,19	1,0 – 2,6
1 mes	1,60	0,57	0,18	0,8 – 2,7
2 mes	1,70	0,77	0,24	0,9 – 3,2
4 mes	1,79	0,79	0,25	0,6 – 2,9
5 mes	1,68	0,57	0,18	0,7 – 2,7

