

UTILIDAD DE LA ERITROPOYETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA DE LOS PACIENTES CON IRC EN DPCA

V. Martínez, O. Celadilla, I. Muñoz, N. Rodrigo, C. del Olmo, B. Miranda, R. Selgas

Hospital «La Paz» Madrid

INTRODUCCION

Desde hace más de 100 años se conoce la asociación de la anemia a la IRC que constituye un gran problema y es la causante de la sintomatología de estos pacientes: astenia, anorexia, fatigabilidad, mala tolerancia al ejercicio...

La anemia en la IRC se ha atribuido a 4 procesos fundamentalmente:

1. Déficit de producción de eritropoyetina (EPO) que es la hormona encargada de regular la eritropoyesis y cuya síntesis tiene lugar en el riñón en un 90 %.
2. Acortamiento de la vida media de los hematíes debido al mal ambiente urémico.
3. Inhibición de la eritropoyesis por diversas toxinas urémicas.
4. Defectos de función plaquetaria que provocan una tendencia al sangrado.

Clásicamente se había admitido que los pacientes en CAPD mantenían mejores niveles de anemia, lo cual no es cierto para la totalidad, porque un 30 % presentan anemia severa que requiere, tratamiento de apoyo.

Se han ensayado diferentes tratamientos para intentar solucionar el problema de la anemia como:

- Administración de «andrógenos» con problemas (virilización, alteraciones hepáticas...) sin conseguir espectaculares resultados.
- «Transfusiones» que pueden producir (transmisión de enfermedades, sensibilización de FILA, supresión de la actividad de la médula ósea de estos pacientes y acúmulo tisular de hierro, con peligro de producir hemopatía y hemosiderosis).
- «Desferroxiamina» sólo indicada en pacientes con acúmulo tisular de aluminio y hierro

A partir del aislamiento en orina pura de pacientes con anemia aplásica, se consiguió averiguar la estructura de la eritropoyetina (EPO), con lo que las técnicas bioquímicas de recombinación del DNA, se ha podido sintetizar la molécula de eritropoyetina que es biológicamente activa.

El tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis (HD), en los cuales se administra por vía IV, tres veces por semana después de la sesión de HD, eritropoyetina recombinante, ha constituido todo un éxito, siendo considerados los efectos secundarios como ligeros dado el gran beneficio que se obtiene.

Entre los principales efectos secundarios que se han descrito están: la hipertensión arterial, trombosis de accesos vasculares, el incremento de las cifras de K, urea, creatinina y aumento de peso.

Dado que no está estandarizada la vía ideal de administración en los pacientes en DPCA, ni la dosificación, se diseñó un protocolo de tratamiento con eritropoyetina para este tipo de pacientes, tratando de averiguar cuáles podrían ser la vía, dosis e intervalos ideales, así como los efectos secundarios que en ellos pudieran aparecer.

MATERIAL Y METODOS

1. Pacientes: 11 pacientes con IRC, 8 mujeres y 3 varones de edades comprendidas entre 19 y 65 años, que habían sido tratados con DPCA entre 9 y 91 meses y con anemia severa ($Hb < 7,5$ gr/dl) que habían requerido tratamiento de apoyo y en los que se había descartado cualquier otra causa de anemización.

A todos los pacientes se les informó de la naturaleza del estudio y de todos se obtuvo el consentimiento para participar en el mismo.

2. Dosis y vías de administración:

A) Vía intraperitoneal (IP) con ella tenemos 5 pacientes. Se administran 3 dosis semanales de 4.000 u. cada uno por vía IP con peritoneo vacío.

Les enseñamos como hacerlo en la Unidad. Les sugerimos que el mejor momento del día podía ser el intercambio nocturno. La técnica consiste en: drenar el peritoneo, pasar el líquido de diálisis de la bolsa nueva a la de drenaje menos 150 c.c. aproximadamente, en estos 150 c.c. de dializante añadir la

eritropoyetina de la forma habitual que se añaden otras drogas; una vez preparado se tumban del lado derecho del cuerpo ya que es donde existe mayor flujo linfático, permaneciendo en esta posición 2 horas.

A las 2 horas de haberse infundido los 150 c.c. de Dianeal con la eritropoyetina, se infundirán una bolsa nueva «sin» haberse drenado nada del abdomen.

El adiestramiento de este protocolo no fue nada costoso ya que no les aportábamos técnicas nuevas.

B) Vía subcutánea con 6 pacientes que recibieron inicialmente 20 u./Kg./día.

El entrenamiento para esta nueva técnica para ellos, no les requirió mucho esfuerzo, ni tiempo por su sencillez.

3. Controles analíticos:

- Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes tuvieron registrado un estudio completo de anemia que incluía: hemograma, haptoglobina, bilirrubina, transferrina, ferritina, Fe, vitamina B₁₂, y ácido fólico sérico, además del recuento de leucocitos y plaquetas. También se evaluaron los parámetros de función peritoneal (ultrafiltración standard, MTC de urea y creatinina) adecuación de diálisis (urea, creatinina, fósforo...), nutrición, iones, test de tolerancia al ejercicio y test de calidad de vida. Así como ergometría.
- Mensualmente se evaluaron los parámetros hematológicos y bioquímicos y se fue dosificando la eritropoyetina a medida que se modificaba la hemoglobina sanguínea, disminuyendo la dosis, progresivamente cuando se alcanzaban los 10 grs/dl para que no se superaran los 11,12 grs/dl.
- A los 6 meses se evaluaron los parámetros de función peritoneal, tolerancia al ejercicio y calidad de vida.

Se guardaron sueros de los enfermos para la posterior dosificación de la eritropoyetina, antes y después de la administración de esta, tanto por vía subcutánea como intraperitoneal, a intervalos regulares de tiempo para tratar de establecer tanto la cinética de absorción, como la vida media.

4. Tratamiento estadístico.

Los datos obtenidos se introdujeron en un ordenador IBM PC y fueron tratados estadísticamente por un programa «Sigma».

Los resultados se expresaron mediante la media aritmética, como parámetro de centralización y la desviación standard como parámetro de dispersión.

Se utilizó el análisis de la varianza y el test para muestras no pareadas en la comparación de los datos obtenidos, considerándose, como significativa una $P < 0,05$.

RESULTADOS

De los 11 pacientes que iniciaron el estudio, se perdieron 3 en el seguimiento: 1 por trasplante renal, 2 por complicaciones colaterales que contraindicaron la continuación del tratamiento.

En la tabla 1 se expresaron los resultados obtenidos en el primer mes de tratamiento. Como puede observarse, la hemoglobina ascendió progresivamente de 6,5 a 10,1 gr/dl sin que se modificasen los demás parámetros hematológicos evaluados. Las necesidades de eritropoyetina descendieron de 11.975 a 5.185 u. semanales ($P < 0,01$). No se observaron en este periodo modificaciones en la kaliemia, peso corporal, tensión arterial o necesidades de medicación hipotensora. Tampoco hubo cambios en los parámetros de función peritoneal, o en los de adecuación de diálisis y nutrición.

En la tabla II se expresan los resultados obtenidos en los 2 grupos estudiados. Como puede verse el grupo de pacientes que recibió eritropoyetina por vía IP necesitaron más dosis y los que la recibieron por vía subcutánea 12.000 VS, 7.172 unidades/semanales ($P < 0,05$), además su respuesta al tratamiento fue discretamente peor (Hb al 2º mes 8,1 versus, 10,1 gr/dl; $P < 0,05$).

Complicaciones observadas: una paciente presentó hipertensión arterial severa en el primer mes de tratamiento que cedió al reducir la dosis de eritropoyetina,

Un paciente presentó hiperkaliemia discreta (secundaria a ingesta elevada que se consiguió controlar con medidas dietéticas).

En el grupo de pacientes que recibieron EPO por vía IP, se registraron 3 episodios de peritonitis, probablemente en relación con el incremento de la manipulación que supone esta vía de administración. Todos los pacientes incluidos al principio en esta vía fueron transferidos a raíz de esto a la vía subcutánea.

DISCUSION

La eritropoyetina ha venido a revolucionar el tratamiento de los pacientes con IRC en estadio terminal mejorando mucho su calidad de vida.

Aunque los pacientes en DPCA como grupo tienen anemias menos severas que los pacientes en HD, para 1/3 de ellos los niveles bajos de hematocrito constituyen un gran problema dado que son incompatibles con una vida medianamente normal.

En los pacientes que siguen tratamiento con diálisis peritoneal no están aún estandarizadas ni la dosis, ni la vía de administración, ni los intervalos idóneos.

Hemos intentado evaluar las 2 posibles vías que los pacientes en DPCA podrían utilizar dado que al ser éste un tratamiento extra-hospitalario, la vía IV habitualmente utilizada en pacientes en HD, no resulta la más idónea.

Ambas vías de administración resultaron útiles en cuanto a elevar la tasa de Hb circulante, si bien la respuesta fue algo menor cuando se administraba por vía IP. Las dosis utilizadas fueron progresivamente decrecientes en los pacientes que utilizaron la vía subcutánea, mientras que las dosis de los pacientes que utilizaron la vía IP no se pudieron disminuir.

Las complicaciones encontradas en los casos que utilizaban la vía subcutánea fueron escasas y fácilmente solucionables. El adiestramiento para la vía subcutánea no requirió apenas tiempo (utilizamos el que requiere un drenaje de bolsa).

En cuanto a los pacientes que recibieron EPO por vía IP, sufrieron más complicaciones como los 3 episodios de peritonitis por *S. epidermidis* y *S. aureus*, derivados de la manipulación que fueron tratados y no presentaron gravedad ni resistencia a los antibióticos, ni recaídas. El adiestramiento requirió un tiempo más elevado que en la vía subcutánea, pero en ningún caso superó las 2 horas.

Creemos que 3 factores pudieron influir en la aparición de los episodios de peritonitis:

1. La administración de cualquier droga por vía IP, implica un mayor riesgo de peritonitis.
2. El aumento del número de intercambios, en un corto espacio de tiempo, implica cansancio y progresivamente mayor número de errores.
3. El hecho de que uno de los intercambios aumentase en más de 2 horas su duración, fue rechazado por algunos pacientes, lo cual pudo influir en la disminución de su interés.

Conclusión: la EPO administrada por vía subcutánea resulta muy útil para tratar la anemia de pacientes en DPCA, siendo las complicaciones escasas y fácilmente reversibles.

La administración IP resulta más cara y discretamente menos eficaz y parece estar directamente relacionada con el aumento de peritonitis por lo cual debe ser investigada en mayor detalle antes de ser extendida en un grupo amplio de pacientes en DPCA.

BIBLIOGRAFIA

1. Treatment of Renal Anemie with Recombinant Human Erythropoietin. Contributions to Nephrology. Ed. by Gm Berlyne and S. Giovannetti - Karges 1988.
2. J. W. Eschbach and J. W. Adamson: Anemie of the ESRD, *Kidney Int.* 28: 1-5, 1985.
3. J. W. Eschbach: Anemie of ESRD: Physiopathology and Effects of R. Human Erythropoietin. *Kidney Int.* 35: 134-148, 1989.
4. The impact of Recombinant Human Erythropoietin. *Dialysis and Transplantation* n.º 12, 1988.

EPO DPCA

DATOS DEL CONJUNTO TOTAL

Edad: 40 ± 13,9a (19-65)
 Meses CAPD: 36,25 ± 26 (9-91)
 Sexo: 3 v. 5 m.
 Enferf. Base: 3 diabetes (1 l. 1 q. 1 NF. 1 sist.)

TABLA I. EVOLUCION

	B	1 m.	2 m.	3 m.	ANOVA
Hties.	2,26 ± 0,3	2,7 ± 0,5	3,2 ± 0,5	3,5 ± 0,6	P < 0,01
Hbna	6,5 ± 0,8	7,8 ± 1,3	9,3 ± 1,5	10,1 ± 1,7	P < 0,01
Ht°	20,2 ± 3,0	25,9 ± 4,6	29,4 ± 2,3	31,6 ± 5,0	P < 0,01
VCM	88 ± 3,7	91,7 ± 2,6	90,6 ± 5,2	90 ± 4,8	NS
HCM	28,3 ± 1,4	28,7 ± 7,9	29,2 ± 2,1	28,1 ± 1,9	»
CHCM	32,2 ± 1,8	31,2 ± 2,1	31,2 ± 2,1	31,3 ± 0,5	»
Retis/oo	24,5 ± 8,4	29,8 ± 13,9	29,1 ± 2,3	25,6 ± 11,2	»
Retis/mm ₃	59,5 ± 22,7	83,3 ± 52,6	31,2 ± 2,1	86,2 ± 38,9	»
Leucos	5,6 ± 1,4	4,7 ± 1,6	5,7 ± 1,0	6,2 ± 1,7	»
Plaq.	212,5 ± 47	237 ± 48	242,5 ± 93	243 ± 839	»
Bilirr.	0,2 ± 0,04	0,2 ± 0,07	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	»
Haptoglo.	257,3 ± 103,6	263,6 ± 70	228,2 ± 104	238 ± 101	»
Fe. séric	74,1 ± 46,1	64,2 ± 18,3	73,8 ± 27,2	58,3 ± 18,7	»
Transferr.	187,5 ± 34,2	180,4 ± 32,7	104,6 ± 35	168,1 ± 41	»
B _v	990,5 ± 256,5	1109,2 ± 385	1069 ± 441	854 ± 160	»
Folico	6,0 ± 1,8	7,6 ± 4,9	7,6 ± 5,1	7,0 ± 3,3	»
Ferritna	430,1 ± 693,5	345,6 ± 588	279 ± 385	352 ± 412	»
Dosis EPO	11,975 ± 1917,4	9,880 ± 2970	8982 ± 2704	5,185 ± 3,152	P < 0,01
Dosis Fe O.	185,8 ± 104	161,8 ± 109,8	147,8 ± 117,6	135 ± 135	»
K ⁺	5,5 ± 0,6	5,3 ± 0,5	5,2 ± 0,4	5,5 ± 0,5	»
P. To t.	6,2 ± 0,6	6,2 ± 0,5	6,4 ± 0,7	6,5 ± 0,6	»
Alb.	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,2	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,1	»
TAS	138,1 ± 21,3	137,7 ± 28,6	129,3 ± 20,4	122 ± 178	»
TAD	78,1 ± 10,6	76,6 ± 11,1	77,7 ± 9,0	76 ± 14,7	»
Peso	67,5 ± 14	65,7 ± 13,5	66,6 ± 13,9	69,1 ± 14,7	»
UF.	1943,7 ± 862,4	2016 ± 825	1859 ± 861	1990 ± 883	»
Urea	165,8 ± 32	156,6 ± 29,3	166 ± 25,6	180 ± 24	»
Creat.	14,4 ± 2,9	14,4 ± 2	15,1 ± 3,9	15 ± 1,1	»
Ca.	9,4 ± 0,8	9,8 ± 0,9	9,6 ± 1,1	9,4 ± 1,1	»
P	5,8 ± 1,2	5,5 ± 1,3	5,6 ± 2,1	5,6 ± 1,4	»
PTH	92,6 ± 74,2	57,2 ± 64,2	58,1 ± 90,7	»	»
FA.	94,3 ± 33,2	91,3 ± 16,2	89,1 ± 15,1	83,6 ± 15	»
Dosis Poct.	0,23 ± 0,3	0,25 ± 0,16	0,22 ± 14	0,23 ± 0,14	»

TABLA II.

	VIA	IP	n - 4	N = 4	VIA	S.C.
B		44,2 ± 18,9		Edad	35,7 ± 6,6	
		27 ± 20,7		mes CAPD	45,5 ± 30	
		2,1 ± 0,4		Ht.	2,4 ± 0,2	
		6,1 ± 1,0		Hb	6,9 ± 0,5	
		18,7 ± 3,3		Ht°	21,7 ± 2,2	
		595,5 ± 976		Ferrit.	264,7 ± 309	
		12000		Dosis EPO	10.395 ± 2619	
		2,5 ± 0,7		Hematies	2,9 ± 0,3	
		7,5 ± 1,7		Hb.	8,3 ± 0,8	
		23,3 ± 5,6		Ht°.	28 ± 2,5	
1 m.		525,7 ± 860		Ferritina	20,1 ± 282	
		12000		Dosis EPO	8344 ± 3,340	
2 m.		2,7 ± 0,4		Hematies	3,5 ± 0,2	
		8,1 ± 1,3		Hb.	10,06 ± 1,1	
		24,6 ± 4,0		Ht°.	32,3 ± 3,6	
		420,3 ± 614		Ferritina	195,2 ± 217	
		12000		Dosis EPO	7.172 ± 1368	