ERITROPOYETINA

Mesa Redonda

Experiencia con Eritropoyetina: Resultados de un estudio multicéntrico español

Dr. Miguel Mariné, Dr. Juan Carlos Aguilera
Departamento Médico CILAG

INTRODUCCION

La anemia en la insuficiencia renal crónica tiene como principal causa etiológica, el déficit de la hormona Eritropoyetina, producida en condiciones normales por el riñón.

El tratamiento de este cuadro ha sido hasta hace poco realizado mediante la administración de andrógenos y/o transfusiones sanguíneas, que no daban buenos resultados clínicos.

La síntesis de Eritropoyetina Humana Recombinante (r-HuEPO) ha supuesto un avance en este campo. Existe una amplia experiencia internacional con r-HuEPO, pero, sin embargo, hasta el momento no se había recogido de forma sistemática en nuestro país.

MATERIAL Y METODOS

Presentamos los resultados de un estudio clínico multicéntrico ralizado en España entre 1988 y 1989, en los siguientes centros: Hospital Carlos Haya, Clínica Renal, Hospital Cruces, Hospital Doce de Octubre, Hospital General de Valencia, Hospital Juan Canalejo, Hospital La Paz, Hospital Príncipes de España, Hospital Virgen de la Arrixaca y Hospital Valle de Hebrón.

> **“La síntesis de Eritropoyetina Humana Recombinante (r-HuEPO) ha supuesto un avance en este campo. Existe una amplia experiencia internacional con r-HuEPO, pero, sin embargo, hasta este momento no se había recogido de forma sistemática en nuestro país”**

El objetivo del estudio era evaluar la seguridad y eficacia de la Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica.

Previo a la realización del estudio se obtuvo permiso por parte de los Comités de Estudios Clínicos de los Centros y del Ministerio de Sanidad y Consumo. Se obtuvo asimismo el consentimiento escrito firmado por parte de todos los pacientes.

Se enrolaron en el Estudio Clínico 83 pacientes según los criterios de inclusión/exclusión citados en la tabla I.

La duración proyectada del estudio fue de 6 meses, recogiéndose información acerca de anamnesis, signos vitales y parámetros hematológicos y bioquímicos.

La r-HuEPO se administraba al finalizar cada sesión de hemodiálisis. Para ello se mantenía uno de los catéteres del paciente, una vez desconectados del sistema. En él, se introducía la dosis correspondiente y seguidamente se procedía al lavado del mismo con 10-20 cc de suero fisiológico, en 1-2 minutos.

El objeto del tratamiento era alcanzar una Hb $\leqslant$10 gr/dl. Para ello se iniciaba el tratamiento con 50 Ui/Kg tres veces en semana. Cada tres semanas se incrementaba la dosis en 25 Ui/Kg si no se había alcanzado la Hb objetivo. Una vez lograda, se ajustaba la dosis para mantener la Hb entre 10-12 gr/dl hasta finalizar el estudio. Si se superaban los 12 gr/dl, se suspendía el tratamiento hasta remitir la hemoglobina a los valores objetivo, reiniciándose el mismo con la mitad de dosis con la que se habían superado los 12 gr/dl.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Insuficiencia renal crónica y hemoglobina inferior a 9 gr/dl.
- Hemodiálisis dos o tres veces por semana.
- Edad entre 15 y 70 años.
- Consentimiento informado por escrito.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Anemia carencial: Ferropénica, ácido fólico, vitamina B_{12},...
- Anemia no originada por déficit de Eritropoyetina.
- Hipertensión no controlada.
- Diabetes no controlada.
- Intoxicación por aluminio.
- Hiperparatiroidismo secundario grave.
- Adicción a drogas o alcohol.
- Función hepática alterada.

Tabla I.

DESCRIPCION DE LA MUESTRA

Los pacientes evaluados fueron 81. La edad media fue de 45,25 años. El tiempo medio en diálisis fue de 69,8 meses. La distribución por sexos fue de 37 (45,7%) mujeres y 44 (54,3%) varones.

La historia de la enfermedad renal se describe en la tabla II, donde se destaca la presencia de hipertensión asociada a la enfermedad renal en el 56,8% de los pacientes.

PATOLOGIA RENAL DE BASE	%
ENFERMEDAD GLOMERULAR/VASCULAR	26
ENFERMEDAD TUBULAR/INTERSTICIAL	11
RIÑON POLIQUISTICO	5
NEFROESCLEROSIS	9
NEFROPATIA POR ANALGESICOS	2
HIPERTENSION	58
ENFERMEDAD METABOLICA	4
INJERTO NO FUNCIONANTE	37
OTROS	29
NEFRECTOMIA BILATERAL	11
DESCONOCIDA	20

Tabla II.

“La dosificación de r-HuEPO ha de hacerse más que por unas pautas prefijadas, según las necesidades individuales de cada paciente”

La etiología más frecuente causante de la IRC fue la enfermedad glomerular/vascular presente en un 24,7% de los pacientes.

El grado de anemia al inicio del estudio fue de 7,2 gr/dl de hemoglobina, 21,9% de hematocrito y 2,34 x 10^6 hematíes por mm^3.

RESULTADOS

Como era esperado, tanto la hemoglobina como el hematocrito y el número de hematíes aumentaron hasta los valores considerados como objetivo (hemoglobina = 10 gr/dl). La dosis media con la que se alcanzó esta hemoglobina, fue 103 U/Kg 3 veces a la semana. La dosis media al finalizar el estudio fue sensiblemente inferior a ésta, en torno a 68 U/kg, 3 veces por semana.

Alcanzar los niveles de hemoglobina prefijados supuso una media de 9 semanas.

Una vez alcanzados los valores prefijados, 41 (50,6%) pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por Hb $>$ 12 gr/dl, durante una media de 3,3 semanas.

Durante el tratamiento con r-HuEPO, 42 (52%) de pacientes requirieron un ajuste en la medicación antihipertensiva. De estos, 38 (47%) tenían antecedentes de hipertensión y 4 (4,9%) no tenían.

En 3 (4%) casos se objetivaron coágulos en los sistemas de diálisis. Dos (2,5%) fueron en los filtros de hemodiálisis que se resolvieron ajustando la heparinización. Un total de 28 (34,6%) de pacientes necesitaron ajuste en su dosis de heparina.

> **“Durante el tratamiento con r-HuEPO puede ser necesario un ajuste de las dosis de heparina que reduce a un pequeño porcentaje el riesgo de incidencia de problemas de coágulos en el sistema”**

En 5 casos hubo problemas con el acceso vascular/fístula. Dos (2,5%) fueron trombosis del Shunt y en uno (1,2%) sólo se objetivó una disminución del flujo en la fístula arteriovenosa. En los 2 (2,5%) restantes se observó trombosis de la fístula, siendo considerado uno de ellos no secundario a la administración de r-HuEPO. Un total de 12 (14,8%) pacientes recibió terapia antiagregante de forma profiláctica.

En 14 (17,3%) pacientes se reseñó febrícula post-admiministración de r-HuEPO, que nunca fue superior a un grado, y que tuvo una duración media de 1-2 horas.

DISCUSION

La r-HuEPO es un tratamiento seguro y eficaz en la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica. Dado las características de este estudio, en el que se partía de dosis de r-HuEPO pre-fijadas, que se ajustaban según respuesta hasta llegar a alcanzar los niveles de hemoglobina deseados, se pueden distinguir dos etapas. Un periodo de inducción con dosis medias más altas hasta que se llega a una hemoglobina igual o superior a 10 gr/dl, y un periodo de mantenimiento de este nivel de hemoglobina entre 10-12 gr/dl que requiere una dosis menor. Siguiendo esta pauta, la respuesta (hemoglobina $\geqslant$ 10 gr/dl) se produjo en la novena semana y una vez alcanzada ésta, la mitad de los pacientes tuvieron que suspender temporalmente su administración. Esto parece indicar que la dosificacion de r-HuEPO ha de hacerse más que por unas pautas prefijadas, según las necesidades individuales de cada paciente.

El 90% de pacientes que requirió ajuste en la medicación antihipertensiva, tenían antecedentes hipertensivos. Esto sugiere que los pacientes con historia de hipertensión deben ser monitorizados más cuidadosamente, aunque la hipertensión controlada no supone una contraindicación para el tratamiento con r-HuEPO.

Aquellos pacientes con antecedentes de problemas de fístula y/o con Shunt fueron los más propensos a desarrollar complicaciones, si bien la incidencia de problemas en el acceso vascular/fístula fue sólo en un 5% del total de pacientes.

Unicamente se reseñaron 3 casos de coágulos en el sistema si bien 28 pacientes requirieron el ajuste en su heparinización. Esto nos indica que durante el tratamiento con r-HuEPO puede ser necesario un ajuste de las dosis de heparina que reduce a un pequeño porcentaje el riesgo de incidencia de problemas de coágulos en el sistema.

La incidencia de febrícula post-administración de r-HuEPO, fue un problema que se limitó a las primeras semanas de tratamiento y nunca supuso un problema dada la escasa duración y el mínimo incremento de la temperatura.

CONCLUSIONES

La r-HuEPO es un tratamiento eficaz en la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica.

La dosificación de la r-HuEPO debe de hacerse según las necesidades individuales de cada paciente.

La hipertensión controlada no supone una contraindicación para el tratamiento con r-HuEPO, debiendo monitorizarse más cuidadosamente los pacientes con historia de hipertensión previa.

La incidencia de problemas en el acceso vascular/fístula es muy baja teniendo importancia el estado previo del mismo.

Durante el tratamiento con r-HuEPO puede ser necesario un ajuste de las dosis de heparina, que reduce al mínimo el riesgo de coágulos en el sistema.

La incidencia de febrícula post-administración, es un problema menor limitado en el tiempo.

> **“La hipertensión controlada no supone una contraindicación para el tratamiento con r-HuEPO, debiendo monitorizarse más cuidadosamente los pacientes con historia de hipertensión previa”**