



Corrección de la anemia con r-H-eritropoyetina en pacientes en diálisis peritoneal

R. Selgas*, M. A. Bajo** y A. Aguilera**

*Hospital Universitario de La Princesa. **Hospital Universitario La Paz. Madrid.

INTRODUCCION. LA TRASCENDENCIA DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR DEL PACIENTE UREMICO

Los pacientes en diálisis están afectados por una alta incidencia de problemas cardiovasculares (CV) que constituyen la principal causa de fallecimiento. Los factores asociados con esta morbi-mortalidad CV en pacientes en DP están descritos en la tabla I.

La anemia es considerada como uno de los más importantes ya que es factor de riesgo independiente¹, la función cardíaca diastólica depende de la cifra de Hb² y la corrección de la misma mejora la supervivencia de los pacientes en DP con más alto riesgo CV³. Un análisis postmortem del corazón de pacientes urémicos recientemente publicado, ha revelado un desajuste entre miocitos y soporte capilar (longitud/número) en pacientes urémicos con hipertrofia ventricular izquierda. Este desajuste fue más desfavorable en urémicos que en hipertensos y ambos que en controles⁴. Los autores se preguntan si la corrección temprana de la anemia con Epo podrá neutralizar la tendencia a este desajuste.

Tabla I. Morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes en DP. Factores asociados

- Anemia.
- Arritmias.
- Hipertensión arterial.
- Malnutrición/hipoalbuminemia/inadecuación de diálisis.
- Hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- Arterioesclerosis/isquemia.
- Trastornos valvulares.
- Cardiomiopatía urémica.

Correspondencia: Dr. R. Selgas
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de La Princesa
Diego de León, 62
28006 Madrid

POTENCIALMENTE LA ANEMIA ES CORREGIBLE CON ERITROPOYETINA EN TODOS LOS PACIENTES EN DP

Desde su introducción en DP en 1988, la Epo ha demostrado su efecto corrector de la anemia con carácter generalizado. Las excepciones han podido ser explicadas por la existencia de factores limitantes y sino existieron, la corrección se ha logrado incrementando las dosis.

La necesidad de transfusiones de sangre persiste en la era de a Epo según un estudio muy reciente⁵. Este requerimiento es inferior en DP que en HD (0,19 vs 0,47 unidades/mes, para el 41% vs 53% de los pacientes).

HEMOGLOBINA-HEMATOCRITO OBJETIVO

Aunque en hemodiálisis (HD)⁶ un reciente estudio intenta poner límite en la normalización de la cifra de Hb en pacientes cardiopatas, no existe un estudio similar en pacientes en DP.

Por extrapolación de circunstancias y condiciones, podría admitirse que en cardiopatas en DP se limitará la normalización hasta una cifra de Hb de 12 g/dl, por simple prudencia. En el resto de pacientes no existen datos que obliguen a no normalizar la cifra (Hb13 g/dl, de promedio).

Se ha recomendado que no alcanzar estas cifras con mucha celeridad en general evita la mayoría de los efectos secundarios.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A EPO EN PACIENTES EN DP

La dosis

El régimen de dosificación propuesto para DP fue inicialmente heredado del propuesto en HD. Múltiples publicaciones han demostrado que han

sido probadas casi todas las opciones. Sin embargo sólo unos pocos estudios han abordado el problema desde un punto de vista de coste-eficacia.

La alternativa: dosis altas (10-12.000 u/semana) vs. dosis bajas (4-6.000 u/sem).

Un estudio multihospitalario aleatorio contra placebo⁷ ha confirmado seis años después que la Epo es eficaz en DP. Asimismo comprobó que la dosis de 12.000 u/semana era eficiente (aunque estaba dividida en tres dosis). Es de destacar la gran variedad de requerimientos que se detecta (24.000 u/sem-4.000 u/2 sem.).

Piccoli⁸ revisando desde el punto de vista de farmacoeconomía los datos de un estudio multihospitalario japonés⁹ confirma que la mejor estrategia coste-efectividad es una dosis inicial de 6.000 u/sem vía sc. Ajustando 2-3 semanas después. Si no hubiera buena respuesta, la dosis a utilizar será de 12.000 u/sem, dosis única. Dosificaciones intermedias retrasan la mejora de la cifra de Hb y por tanto añaden tiempos de poca utilidad del fármaco (tiempos que podrían considerarse inútiles). Destacan que los efectos secundarios registrados son similares en cualquiera de las tres dosificaciones empleadas: 6.000, 9.000 y 12.000 u/sem.

Estos autores insisten en la idea de no dosificar por Kg de peso y utilizar envases completos para evitar restos del fármaco que se acaban perdiendo.

Algunos pacientes en nuestra experiencia, sin ninguna de las razones admitidas como de resistencia a la Epo, han mostrado falta de respuesta a dosis de 10-12.000 u/sem. Es interesante señalar que finalmente lo hicieron (Hb alrededor de 10 g/dl) con dosis de 20-40.000 u/sem. Esta dosis fue sólo para iniciar la respuesta porque posteriormente pudieron bajar a niveles más habituales. Hay que señalar que este tipo de pacientes precisa periódicos relanzamientos con dosis altas.

El intervalo de dosificación

La cuestión es si repartir o no la dosis recomendada. ¿Tiene efectos sobre la razón coste/efectividad? ¿Qué es más apropiado multisemanal, unisemanal o quincenal?

En DP el estudio de Namoto se realizó ya con administración unisemanal. Nuestra experiencia^{10,11} confirmó desde el principio que un paciente normal o buen respondedor lo hace a dosis semanales.

Otros estudios¹²⁻¹³ comparan una dosis de inicio y mantenimiento con la misma repartida en tres veces y comprueban efectos similares.

En resumen quedan pues pocos casos en los que la Epo en DP deba administrarse más frecuentemente que una vez por semana. No se debe olvidar considerar que algunos pacientes mantendrán la respuesta con una administración quincenal, aunque esta no debe ser la forma de inicio.

La vía de administración

El estudio de Nissenson⁷ confirmó de manera poco cuestionable la utilidad de la vía subcutánea (sc.) que era la que mayoritariamente se había usado en estos pacientes hasta la fecha de su publicación. El resto de estudios mencionados hasta ahora utilizaron esta vía de administración.

La administración iv. no se considera en DP por el carácter extrahospitalario del tratamiento de estos pacientes.

La vía intraperitoneal (ip.) ha sido objeto de múltiples análisis de rendimiento y prácticamente sólo ha quedado para ser considerada en niños¹⁴.

Nuestra experiencia con cuatro pacientes¹⁰ demostró que se requiere un 40-50% más de dosis (atrapamiento o falta de absorción en peritoneo)¹⁵, sólo mejorable por su administración con peritoneo «seco»¹⁶. Además puede facilitar la aparición de contaminaciones peritoneales, como fue nuestra experiencia.

Los coadyuvantes

– Suplementar *hierro* es muy frecuentemente necesario también en DP. La experiencia general y una muy recientemente publicada, demuestran la poca utilidad del Fe oral¹⁷. Al igual que los pacientes en HD, los de DP muestran defectos severos en la ferrocínica intestinal que limitan profundamente su absorción.

– *Andrógenos*: utilizados por algunos como alternativa a la Epo, se han sugerido como coadyuvantes. No hay datos en DP.

– *Folatos*: deben ser suplementados en casos de deficiencia. Su utilidad para reducir el nivel de homocisteína plasmática puede generalizar su uso en los pacientes en DP.

– *Carnitina*: su utilización en el tratamiento de la anemia de origen renal está discutida.

– *Insulina Subcutánea*: un estudio realizado por nuestro grupo ha mostrado diferencias en la respuesta a Epo en pacientes con Diabetes tipo I usando insulina sc. Mientras los controles precisaron un promedio de 55,8 u/kg/g de incremento de Hb, los diabéticos tipo I necesitaron 13,8 u/kg/g de Hb incrementada. La regresión logística confirmó la aso-

ciación entre diabetes y menor índice de resistencia a Epo (OR 0,05, CI 0,0022-0,27, $p = 0,006$). Este fenómeno no sucedió con los diabéticos tipo II. Se especuló con que una acción coadyuvante de la hiperinsulinemia inducida pudiera ser el factor diferenciador. La falta de respuesta en diabéticos tipo II estaría explicada por la conocida resistencia a la acción de la hormona¹⁸.

– *Interleuquina-3*: en fase experimental, como estimulante de la célula madre-progenitora eritroide.

Influencias negativas en la Respuesta a la Epo en DP

La tabla II describe la serie de influencias negativas descritas para el efecto de la Epo. Son aplicables a cualquier tipo de paciente y por ello no específicas, según la situación de diálisis del mismo.

CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES DEL EMPLEO DE EPO EN PACIENTES EN DP

Efectos sobre morbi-mortalidad cardiovascular

Un estudio publicado por nuestro grupo³ muestra datos sugestivos de que los pacientes calificados de alto riesgo cardiovascular (CV) mejoran su alta incidencia de morbi-mortalidad cuando su anemia se corrige con Epo.

42 pacientes con Epo se compararon con 113 controles históricos, haciendo dos subgrupos en cada uno según el alto y bajo riesgo CV. El análisis multivariante para morbilidad CV reveló tres variables significativas:

Tratamiento con Epo, OR 0,27 (CI 0,1-0,72, $p = 0,009$) (protectora), riesgo CV previo, OR 4,4 (CI 1,96-9,9, $p = 0,0001$) y edad, OR 1,06 (CI 1,02-1,09, $p = 0,0001$). Estos datos permiten sugerir que el tratamiento con Epo protege a toda la población, independiente de su edad y riesgo previo, de eventos CV subsecuentes.

Tabla II. Influencias negativas en la respuesta a la Epo en DP

- IECA.
- ARA-II?
- Déficit funcional de Fe o pérdidas sanguíneas.
- Trastornos de M. Osea (PTH, fibrosis, infiltración).
- Intoxicación por aluminio.
- Malignidad.
- Actividad inflamatoria declarada o silente (elevación de Prot C React)
- Diálisis inadecuada (Kt/V de urea semanal < 1,8)

El análisis de mortalidad CV mediante supervivencia actuarial y modelo de Cox, mostró que el riesgo CV previo es un factor de predicción de muerte CV en el grupo de alto riesgo control histórico, pero no lo es en el grupo equivalente que realiza tratamiento con Epo.

Un reciente estudio multicéntrico italiano¹⁹ realizado en 44 unidades con 5.302 pacientes concluye que la Epo protege contra la morbi-mortalidad CV en pacientes en DP y HD.

Sin embargo, datos de un estudio retrospectivo sobre vasculopatía periférica en diabéticos tratados con DP sugiere una relación entre la Epo y la acentuación del problema. Es un análisis retrospectivo con 55 pacientes en Epo y 30 controles similares, incluso para antecedentes CV. La Epo se asoció a un riesgo relativo de enfermedad vascular periférica nueva o agravada de 4,53 (CI 1,09-18,89, $p = 0,038$)²⁰.

Efectos de la Epo sobre la presión arterial (PA) de los pacientes en DP

Desde nuestra experiencia inicial^{10,11} hemos detectado una generalizada tendencia al incremento de la presión arterial. Este incremento es más acentuado cuando se requieren dosis elevadas (> 20.000 u/semana).

La tasa de aparición de hipertensión en normotensos o empeoramiento en hipertensos en DP ha sido calculada en un 50%²¹. Se han descrito niveles elevados de endotelina plasmática en la población en DP (aunque menos que en HD) correlacionados con la PA ($r: 0,45$, $p < 0,05$). Esta correlación es mayor en los pacientes que usan Epo^{22,23}. Es conocido que la Epo estimula la proliferación endotelial y la producción de endotelina-1 *in vitro*²⁴.

Efectos de la Epo sobre el estado de coagulación

Existen datos contradictorios sobre los efectos sobre el sistema de coagulación en pacientes en DP. Unos autores no observan cambios en niveles de proteína plasmática C, proteína S y antitrombina-III²⁵. Sin embargo, otros²⁶ observan asociación con aumento de fibrinógeno, factor VIII y agregación plaquetaria). Recientemente se ha encontrado disminución de proteína S libre²⁷.

Datos de nuestro grupo todavía no publicados sugieren efectos sobre la célula endotelial, caracterizados por aumento de t-PA post-oclusión venosa, de Trombomodulina y de NO pre-oclusión.

CONSECUENCIAS NUTRICIONALES DEL USO DE ERITROPOYETINA

Nuestros primeros datos mostraron que con la corrección de la anemia, los pacientes en CAPD tendían a mostrar un incremento significativo de la albúmina plasmática¹¹.

Este hecho ha sido posteriormente confirmado²⁸. El aumento se acompaña de un incremento simultáneo de fósforo plasmático, contaje linfocitario, apetito y peso corporal. Todo ello es sugestivo de que el estado de desnutrición secundario a la anemia que presentaban algunos pacientes en DP es corregible con Epo. Esto debe interpretarse como la neutralización de uno de los componentes de la desnutrición en DP, pero no de su totalidad.

CONSECUENCIAS EN LA FUNCION CEREBRAL DEL USO DE ERITROPOYETINA

La corrección de la anemia con Epo se acompaña de cambios favorables en las mediciones electrofisiológicas y psicométricas cerebrales, como sucede en pacientes en DD²⁹.

CONSECUENCIAS EN LA FUNCION PERITONEAL DEL USO DE ERITROPOYETINA

Aunque racionalmente pudiera haber dudas sobre los efectos de un aumento de Hb sobre el transporte peritoneal de agua y solutos, la preocupación por ello existió desde el principio. En 1989 un grupo describió un aumento de la UF como consecuencia del aumento de Hcto³⁰. Estudios posteriores no han encontrado ningún cambio en estos transportes^{11,31,32}, excepto uno que comunica asociación con una disminución del transporte de creatinina³³.

En el estado de conocimiento actual de la fisiología del transporte peritoneal de agua y solutos se le reconoce poco papel al flujo sanguíneo peritoneal en condiciones habituales. Es pues mucho más racional pensar que un aumento paulatino y crónico de la Hb sanguínea no influya sobre las características de este transporte.

EL FUTURO DE LA ERITROPOYETINA EN DP

Siguiendo las ideas de Eschbach, expresadas hace tres años³⁴, se hace necesario mayor conocimiento científico sobre predictores de respuesta, posibles defectos del receptor de Epo, efectos sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo y posibilidad y ne-

cesidad de una corrección completa de la anemia en cada paciente.

Desde el punto de vista farmacoeconómico es obligatorio huir de las dosis de baja utilidad y mantener la protocolización y su vigilancia mientras el fármaco tenga su precio actual.

La posibilidad de transfectar células con el gen de la Epo o de encontrar alternativas menos costosas permanece en expectativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD y cols.: The impact of anemia on Cardiomyopathy, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 28: 53-61, 1996.
2. Weiss G, Lhotta K, Reibnegger G y cols.: Divergent effect of Hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on cardiac diastolic function. *Perit Dial Int* 17: 353-359, 1997.
3. Bajo MA, Selgas R y cols.: Epo treatment decreases cardiovascular morbidity and mortality in CAPD patients. *Perit Dial Int* 17: 129-135, 1997.
4. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G: Myocyte/Capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 9: 1018-1022, 1998.
5. House AA, Ba'Pham, Pagé DE: Transfusion and recombinant human erythropoietin requirements differ between dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1763-1769, 1998.
6. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoietin. *N Eng J Med* 339: 584-590, 1998.
7. Nissenson A, Korbet S, Faber M y cols.: Multicenter Trial of Erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1517-1529, 1995.
8. Piccoli A, Puggia RM, Fusaro M y cols.: A decision analysis comparing three dosage regimens of subcutaneous epoietin in CAPD. *Pharmacoeconomics* 7: 444-456, 1995.
9. Namoto Y, Kawaguchi Y, Kubota M y cols.: A multicenter study with once a week or once every two weekshigh dose subcutaneous administration of rHuEpo in CAPD. *Perit Dial Int* 14: 56-60, 1994.
10. Miranda B, Selgas R, Riñón MC: Treatment of anemia with rHuEpo in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 6: 296-301, 1990.
11. Bajo MA, Selgas R, Miranda B: Medium-term response to rHuEpo in CAPD patients: the influence of erythropoietin plasmatic levels and the effects on peritoneal transport capacity. *Adv Perit Dial* 7: 296-300, 1991.
12. Frifeltl JJ, Tredgaard F, Bruun K y cols.: Efficacy of rHuEpo administered subcutaneously to CAPD patients once weekly. *Perit Dial Int* 16: 594-598, 1996.
13. MacDougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Treating renal anemia with recombinant human erythropoietin: practical guidelines and a clinical algorithm. *BMJ* 300: 655-659, 1990.
14. Reddingius RE, Schroeder CH, Monnens LA: Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Pediatr* 151: 540-542, 1992.
15. Bargman JM, Jones JE, Petro JM: The pharmacokinetics of intraperitoneal erythropoietin administered undiluted or diluted in dialysate. *Perit Dial Int* 12: 369-372, 1992.

16. Ateshkadi A, Johnson CA, Oxton LL, Hammond TG, Bohenek WS, Zimmerman SW. Pharmacokinetics of intraperitoneal, intravenous, and subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 21: 635-642, 1993.
17. Koostra MP, Marx JJM. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2578-2582, 1998.
18. Fernández Reyes MJ, Selgas R, Bajo MA y cols.: Increased response to subcutaneous erythropoietin on type I diabetic patients on CAPD: is there a synergistic effect with insulin? *Perit Dial Int* 15: 231-235
19. Locatelli F, Conte F, Marcelli D: The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity-the experience of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1642-1644, 1998.
20. Wakeen M, BSN, CNN, Zimmerman SW: Association between human recombinant EPO and peripheral vascular disease in diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 32: 488-493, 1998.
21. Balaskas EV, Melamed IR, Gupta AM y cols.: Influence of erythropoietin on blood pressure in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis patients. *Perit Dial Int* 13 (Supl.2): S553-S557, 1993.
22. Lebel M, Grose JH, Kigma I, Langlois S: Plasma endothelin levels and blood pressure in hemodialysis and in CAPD patients. Effect of subcutaneous erythropoietin replacement therapy. *Clin Exp Hypertens* 16: 565-575, 1994.
23. Bode-Boger SM, Boger RH, Kuhn M, Radermacher J, Frolich JC: Recombinant human erythropoietin enhances vasoconstrictor tone via endothelin-1 and constrictor prostanoids. *Kidney Int* 50: 1255-1261, 1996.
24. Nagai T, Akizawa T, Nakashima S, Kohjiro S, Nabeshima K, Kanamori N, Takayama K, Kinugasa E, Koshikawa S: Effects of rHuEpo on cellular proliferation and endothelin-1 production in cultured endothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1814-1819, 1995.
25. Lai KN, Yin JA, Yuen PM, Lui SF: Effect of subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin on plasma protein C, protein S, and antithrombin III levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs* 15: 264-270, 1992.
26. Huraib S, Gader AM, Al-Momem AK, Abu-Aisha H, Al-Wakeel, Memon NA: One-year experience of very low doses of subcutaneous erythropoietin in continuous ambulatory peritoneal dialysis and its effects on haemostasis. *Haemostasis* 25: 299-304, 1995.
27. Jaar B, Denis A, Viron B, Verdy E, Chamma F, Siohan P, Mignon F: Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on Physiologic Inhibitors of Coagulation. *Am J Nephrol* 17: 399-405, 1997.
28. Balaskas EV, Melamed IR, Gupta AM y cols.: Effects of erythropoietin treatment on nutritional status of patients in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 13 (Supl. 2): S544-S549, 1993.
29. Temple RM, Deary IJ, Winney RJ: Recombinant erythropoietin improves cognitive function in patients maintained on chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1733-1738, 1995.
30. Steinhauer HB, Lubrich-Birkner I, Dreyling KW, Horl WH, Schollmeyer WH: Increased ultrafiltration after erythropoietin-induced correction of renal anemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 53: 91, 1989.
31. Hutchinson AJ, Ofsthun NJ, Howarth D, Gokal R: The effect of hemoglobin concentration on peritoneal mass transfer and drain volumes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 12: 230-233, 1992.
32. Burkart JM, Freedman BI, Rocco MV: The effect of increasing hematocrit on peritoneal transport kinetics. *J Am Soc Nephrol* 4: 1726-1732, 1994.
33. Korbet SM, Vonesh EF, Firanek CA: The effect of hematocrit on peritoneal transport. *Am J Kidney Dis* 18:573-578, 1991.
34. Eschbach JW: The future of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 2): 96-109, 1995.