



Optimización del uso de EPO en hemodiálisis

J. M. Cruz

Hospital La Fe. Valencia.

INTRODUCCION

La mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento de hemodiálisis (HD) desarrollan diversos grados de anemia normocítica y normocrómica debida, fundamentalmente, a un déficit de producción de eritropoyetina, aunque otros factores también pueden contribuir en su desarrollo.

El tratamiento de la anemia en la IRC esencialmente trata de:

- Minimizar el empleo de transfusiones de sangre o de glóbulos rojos en los pacientes.
- Eliminar los síntomas derivados de la anemia y mejorar la calidad de vida.
- Minimizar los efectos secundarios de la anemia en otros órganos o sistemas, como el cardiovascular, la función mental y las funciones endocrinas.

Existen evidencias incontestables sobre la eficacia del tratamiento de esta anemia cuando se utiliza epoetina (EPO), pero a la vez conviene recordar que es una medicación de alto precio por lo que, en su uso, siempre debe estar presente la ecuación eficacia/coste y por consiguiente la idea de optimización del tratamiento.

El presente trabajo trata de dar respuesta a esas ideas para lo que se ha dividido en tres apartados:

- * Diagnóstico de situación de la anemia y justificación terapéutica.
- * Monitorización de depósitos de hierro y su terapéutica.
- * EPO en los pacientes en hemodiálisis.

La base de las recomendaciones que se plantean aquí, derivan de dos documentos:

- * Dialysis Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guidelines (NFK-DOQI), ampliamente conocidos y difundidos¹, y
- * Draft European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure (DEG) más novedosos y, en fase final de publicación, en el momento presente².

En el capítulo dedicado a la anemia, las DOQI se extienden en 28 guías que recogen 27 recomendaciones basadas en evidencias y 32 basadas en opinión del grupo de expertos. Son guías elaboradas en 1996 y recogían, por tanto, la actitud americana en la mitad de los años 90. Se basaron en la revisión crítica de 2.836 publicaciones e incorporaron a su texto 349 citas bibliográficas.

En octubre de 1997, tomando como base un documento inicial del European Advisory Board de Janssen-Cilag que había revisado cuidadosamente las Doqi reinterpretándolas y adaptándolas a la práctica en Europa, se constituyó un grupo de trabajo, presidido por el Dr. Cameron, con participación de la EDTA/ERA, y todas las Sociedades Nacionales de la Unión Europea (incluida la española) y algunas de la Europa Central y del Este. Como resultado de su trabajo surgieron las DEG, que comprenden 19 guías y 3 apéndices.

Se encuentran, actualmente, en fase de publicación y se basaron en una nueva revisión crítica de todas las publicaciones sobre las que se construyeron las Doqi, además de otras 190 aparecidas desde el final del 95 hasta el 98, incorporando en su texto 521 citas bibliográficas.

En estas guías europeas se hacen recomendaciones basadas en tres niveles de evidencia, siguiendo las normas de la US Agency for Health Policy and Research³, cuales son:

- *Evidencia A*: Obtenida del meta-análisis de varios ensayos controlados y randomizados o al menos de un estudio con este diseño (controlado y randomizado).
- *Evidencia B*: Obtenida de estudios bien conducidos pero no randomizados.
- *Opinión C*: Obtenida de informes y opiniones de comités de expertos.

Las DEG recogen 6 recomendaciones basadas en evidencia A, 24 basadas en evidencia B y 16 basadas en opinión C.

DIAGNOSTICO DE SITUACION DE LA ANEMIA EN LOS PACIENTES EN HEMODIALISIS

Lo incorporan las guías 1-4 de DOQI y 1-5 de DEG. Su análisis no forma parte esencial del cuerpo de este trabajo y lo tratarán otros autores en esta publicación.

Correspondencia: Dr. José Miguel Cruz
Servicio de Nefrología
Hospital General La Fe
Valencia

De todas formas, conviene decir que, el tratamiento de la anemia en diálisis, no puede ser considerado separadamente de otros aspectos esenciales, como la nutrición de los pacientes o la calidad de la hemodiálisis proporcionada. De manera que, se estima, que un 15% de los pacientes en hemodiálisis alcanzan Hb >10 g/dl «solo» con buena diálisis, buen estado de nutrición y suplementos de hierro⁴. *Evidencia B.*

Pero, junto a esto, también cabe decir que muy pocos pacientes en HD pueden mantener Hb >12 g/dl sin EPO. *Evidencia B.*

Nivel mínimo de Hemoglobina para iniciar tratamiento

Asumiendo que se ha hecho un correcto estudio de la anemia, que se proporciona una buena diálisis, que el estado nutricional es correcto (aspectos que yo no tocaré aquí) y que se encuentran adecuadamente repletos los depósitos de hierro (tema que se desarrollará más adelante), se debe considerar el tratamiento con EPO cuando la Hb < 11 g/dl (Hto. 33%), aunque ésta siempre debe de ser una decisión individualizada. *Opinión C.*

O dicho de otra manera, el nivel mínimo para iniciar el tratamiento se debe situar, según el grupo europeo de trabajo, en una Hb de 11 g/dl.

Once g/dl representa el 80% de los valores medios de la mujer adulta sana y un 71% de los valores medios del hombre adulto sano y de la mujer post-menopáusica⁵ y existe suficiente evidencia, que incluye estudios prospectivos y randomizados, en el ámbito de la calidad de vida, de la morbilidad cardiovascular, de la capacidad para el ejercicio, de las funciones endocrinas, inmunes y sexuales⁶⁻¹⁶, así como de índices de hospitalización^{17,18}, que indican que todos ellos mejoran cuando la Hb se sitúa por encima de esta cifra e incluso, algunos datos retrospectivos, que correlacionan bien la severidad de la anemia y la supervivencia de los enfermos dializados¹⁹ (aunque no exista ningún dato prospectivo todavía sobre esta materia). Esta cifra de 11 g/dl, recomendada por la guía europea, es un mínimo para todos los pacientes lo que significa que, para una población de pacientes no seleccionada, la media (o mediana) se situará entre 12 y 12,5 g/dl. *Evidencia B.*

Nivel óptimo de hemoglobina

Otro tema es el nivel óptimo y aquí las recomendaciones se limitan a referir que, siempre que esté por encima de 11 g/dl de Hb. o 33% de Hematocrito, la cifra a alcanzar se encuentra todavía por definir y debe de ser individualizada en cada paciente. El grupo de trabajo de las DEG, al menos para esta primera edición, ha preferido no propor-

cionar recomendaciones para el límite superior en espera de nuevos datos más definitivos. *Evidencia B.*

Para pacientes con co-morbilidad cardiovascular (desde el estudio AMGEN)²⁰ el grupo sugiere que las concentraciones altas de Hb podrían ser inapropiadas en algunos enfermos con enfermedad cardiovascular severa y que, probablemente, hasta que existan nuevas evidencias estos enfermos deberían mantenerse con Hb entre 11-12 g/dl salvo que síntomas severos aconsejen otros niveles. *Evidencia A/B.*

En los pacientes con anemia «sickle cell» homocigotos se recomiendan niveles considerablemente más bajos de Hb para que la concentración de Hb F sea máxima sin que haya aumentos importantes en la concentración de Hb S²¹ (que induce las crisis sickle) y esto junto con la administración de otros tratamientos como Hidroxiurea. *Evidencia B.*

Los pacientes con hipoxemia pulmonar crónica deberían ser mantenidos, hasta que haya datos más evidentes, con Hb entre 11 y 12 g/dl. En tanto que, para los que viven en alturas superiores a los 1.500 m, este dato es aún desconocido. *Opinión C.*

ESTADO DE LOS DEPOSITOS DE HIERRO

Metabolismo del hierro

Una correcta interpretación del metabolismo del hierro es capital para conseguir unos resultados óptimos en el tratamiento con EPO de la anemia de los pacientes en hemodiálisis por lo que ha parecido oportuno hacer una referencia, aunque sea somera, al mismo.

El hierro se deposita en las células del Sistema Retículo-Endotelial y en los glóbulos rojos pero se encuentra disponible biológicamente a través del compartimento de hierro de la transferrina (que representa solamente el 0,1%).

El *Diagrama nº 1* muestra la manera de como el hierro depositado en la célula retículo-endotelial y en los glóbulos rojos es extraído del compartimento plasmático del hierro transferrina, de manera que la concentración plasmática del hierro expresa un balance transitorio entre la velocidad de extracción del hierro del plasma y la velocidad de flujo desde el sistema retículo-endotelial y otras fuentes.

Y así las deficiencias de hierro se han catalogado en ABSOLUTAS (cuando los depósitos de hierro están exhaustos y la Ferritina por debajo de 20 ng/l)²² o FUNCIONALES (cuando la ferritina es normal pero no hay suficiente hierro para cubrir las necesidades de incremento de la eritropoyesis)^{23,24} y, para su detección y catalogación, disponemos de tres parámetros esenciales en la clínica práctica: la Ferritina sérica, el % de saturación de la transferrina (TSAT) y el % de glóbulos rojos hipocrómicos²⁵⁻²⁸.

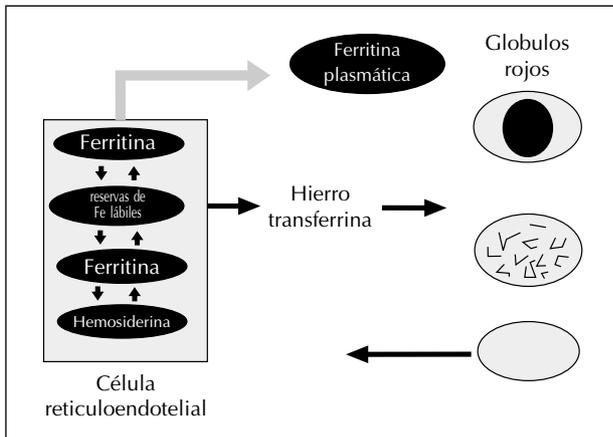


Diagrama 1.

Cada uno de estos parámetros, de forma aislada, tiene sus limitaciones²⁹.

Así la ferritina sérica cuando se encuentra disminuida, es un claro indicador de déficit de hierro (pero solamente para pacientes en estado de equilibrio); en tanto que valores «normales» o altos no resultan ser un indicador útil en presencia de déficit funcional de hierro.

El TSAT es un indicador del contenido de hierro de la Transferrina pero tiene el inconveniente de la alta fluctuación diurna de sus dos componentes.

El % de glóbulos rojos hipocrómicos es, quizá, el mejor índice para detectar una eritropoyesis carente de hierro, por cuanto refleja el aporte de hierro al eritrón. Su inconveniente es que precisa para su determinación de tecnología solo disponible en el 50% de los centros de Europa (Autoanalizadores Bayer H-1, H-2 ó H-3).

En la figura nº 1 se recoge bien la relación entre los tres parámetros en pacientes bajo tratamiento EPO. Se aprecia como con buenas ferritinas, el TSAT desciende y el % de GR hipocrómicos asciende sin cambios significativos en el nivel de hemoglobina. Y es cuando se administra hierro i.v. que el TSAT se eleva, desciende vertiginosamente el % de GR hipocrómicos y se eleva drásticamente el nivel de Hb.

En todo caso, existen otros métodos de control del estado del hierro de los que solo voy a hacer una mera enunciación por su escasa utilidad en la clínica práctica. Son: Hb. de los reticulocitos, ferritina eritrocitaria, receptor sérico de la transferrina, protoporfirina eritrocitaria o la protoporfirina Zn (PPZ).

Alcanzar y optimizar los depósitos de hierro

Al estado de los depósitos de hierro y su terapéutica las DOQI dedican las guías 5-10 y las DEG las guías 6-8.

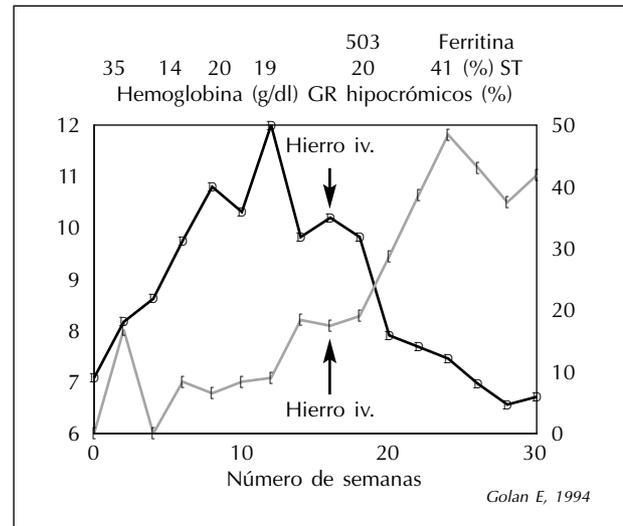


Fig. 1.

El primer objetivo terapéutico es alcanzar y optimizar los depósitos de hierro de manera que, los pacientes en HD, estén en balance y puedan disponer de suficiente hierro para alcanzar y mantener Hb de, al menos, 11 g/dl (Hto > 33%). Evidencia B.

Conviene recordar que, en los pacientes en HD, los depósitos de hierro (normalmente de 800-1.200 mg) están generalmente bajos como consecuencia de pérdidas de sangre y de pobre absorción del Fe^{20,30}. En adición, las pérdidas de sangre en las diálisis y las muestras para análisis, se han estimado en unos 2.500 ml en estos pacientes³¹, lo que representa la pérdida de unos 1.000 mg de hierro cada año a los que hay que añadir las pérdidas intestinales (de 1 mg/día) que pueden estar aumentadas en la uremia.

De otra parte, hay que recordar también, que las demandas del hierro disponible aumentan cuando se introduce la EPO, de manera que, se ha estimado, que en los tres primeros meses de tratamiento con EPO, se necesitan unos 1.000 mg de hierro suplementario de los cuales unos 400 mg son solo para reemplazar las pérdidas sanguíneas.

Resulta evidente que los requerimientos de hierro en estos pacientes son realmente elevados por lo que debe administrarse suficiente hierro para alcanzar Ferritinas mayores de 100 ng/l y % GR hipocrómicos < 10% (o TSAT > 20% si es este el parámetro utilizado)³², incluso antes de iniciar tratamiento con EPO. Evidencia B aunque, en la práctica, los niveles óptimos hay que situarlos en:

Ferritina entre 200-500 ng/l y GR hipocrómicos < 2,5% (o TSAT entre 30-40% con este parámetro) para optimizar los depósitos de hierro. Evidencia B.

Con estas ideas básicas, hay algunas situaciones que merece la pena comentar:

En los pacientes con Ferritina sérica >100 ng/l y GR hipocrómicos < 10% pero que no alcancen Hb de 11 g/dl, o en aquellos otros que requieran grandes dosis de EPO para mantener Hb de 11-12 g/dl, se deben investigar pérdidas de sangre oculta en heces y detectar inflamaciones (que propicien el hecho de que, aunque la ferritina y el % de GR hipocrómicos sean normales, el hierro no esté disponible) mediante la investigación de la Proteína C-reactiv. *Evidencia B.*

Solo si ambos parámetros son normales se procederá a incrementar la dosis de EPO un 50%. *Evidencia B.* En tanto que, si el % GR hipocrómicos es > 10% (o TSAT < 20%) lo que procede es administrar un suplemento adicional de, por ejemplo, 1.000 mg de hierro i.v. *Evidencia B.*

De todas formas las aportaciones de hierro, obviamente, no son ilimitadas de manera que, los pacientes en HD, son incapaces de responder al hierro con nuevos incrementos en el nivel de Hb y/o nuevas reducciones en la dosis de EPO requerida para una Hb determinada si: el % GR hipocrómicos es < 2,5% (TSAT > 50%) y/o la ferritina es > 800 ng/l y se entra en riesgo de sobredosificación. *Evidencia B.*

Monitorización de los depósitos de hierro

Optimizados los depósitos de hierro, hay que monitorizarlos³³ y, nuevamente, es a través de la Ferritina sérica y el % GR hipocrómicos (o TSAT) el procedimiento para ello. *Evidencia B.*

Las DEG recomiendan que, en pacientes con Hb estable, no tratados con EPO y con Ferritina sérica > 100 ng/l y % GR hipocrómicos < 10% (o TSAT > 20%), los depósitos se investiguen cada 3-6 meses. *Opinión C.*

Durante el inicio de la terapia EPO o incrementos de EPO para elevar el nivel de Hb, los depósitos se investiguen cada 4-6 semanas si no reciben hierro i.v. (por el riesgo de inducir ferropenia) y, al menos, cada 3 meses si reciben hierro i.v. (el riesgo de ferropenia es menor). *Opinión C.*

Cuando se ha alcanzado la Hb deseada, los depósitos de hierro se investigan cada 3-6 meses al menos. *Opinión C.*

Un comentario no obvio es el de que la terapia i.v. de hierro debe ser interrumpida, al menos, una semana antes de realizar la investigación de los depósitos de hierro. *Evidencia B.*

No deben superarse, repetidamente, ferritinas > 800 ng/l o TSAT > 50% para evitar toxicidad. *Evidencia B.*

Suplementos de hierro

Nuevamente insistir, y esta es una recomendación basada en nivel de *Evidencia A*, en la necesidad de administrar suplementos de hierro para prevenir su déficit y mantener adecuados los depósitos, de manera que los pacientes puedan alcanzar y mantener Hb > 11 g/dl con o sin terapia EPO.

El debate hierro oral ó i.v. prácticamente está cerrado desde los trabajos de MacDougall³⁴ comparando la respuesta de la Hb (considerablemente mayor cuando la administración del Fe fue i.v. que si esta era oral ó no se proporcionaba hierro) *Figura nº 2*. O los niveles de Ferritina, que solo se conseguía mantener estables con hierro i.v. (y no con hierro oral o sin hierro) *Figura nº 3*. O los requerimientos de EPO considerablemente menores cuando se administró hierro i.v. (que cuando la administración fue oral o no se administró) *Figura nº 4*.

Y es una recomendación con nivel de *Evidencia A* que, casi todos los enfermos en HD requieren hierro i.v., al menos una dosis cada 2 semanas para alcanzar y mantener Hb > 11 g/dl (Hto. > 33%)³⁵.

De manera que se puede afirmar, con un nivel de *Evidencia B*, que la mayoría de los enfermos en HD con ferritina > 200 ng/l y % GR hipocrómicos < 10% (TSAT > 20%), alcanzarán o excederán Hb de 11 g/dl.

Nuevamente debe recordarse que, para evitar sobredosificación, en los pacientes con ferritina > 800 ng/l y/o % GR hipocrómicos < 2,5% (TSAT > 50%), el hierro i.v. debe ser suspendido por 3 meses *Evidencia B*. Y cuando se reanude, solo cuando la ferritina sea < 800 ng/l y el % GR hipocrómicos < 10% (o TSAT < 50%) debe hacerse con prudencia, a dosis 1/3 o 1/2 de la previa. *Evidencia B.*

Alcanzada la Hb óptima y adecuados depósitos de hierro, la dosis i.v. se sitúa entre 25-100 mg/semana en los pacientes en HD y los depósitos se investigan cada 3 meses *Opinión C.*

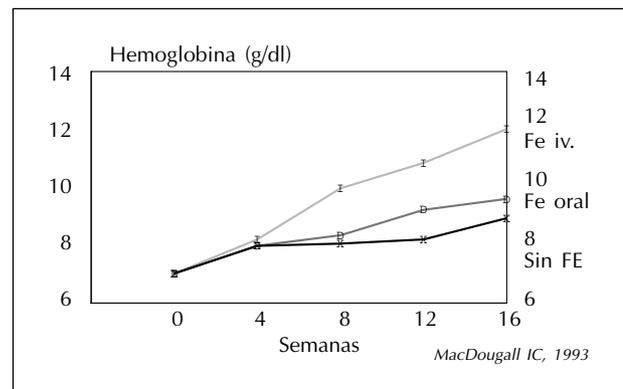


Fig. 2.—Respuesta de la hemoglobina a la administración de hierro.

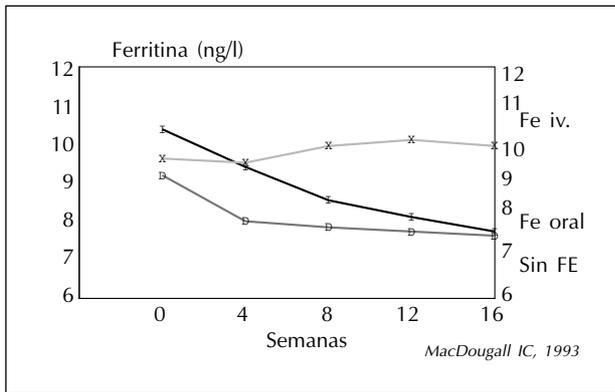


Fig. 3.—Niveles de ferritina sérica con la administración de hierro.

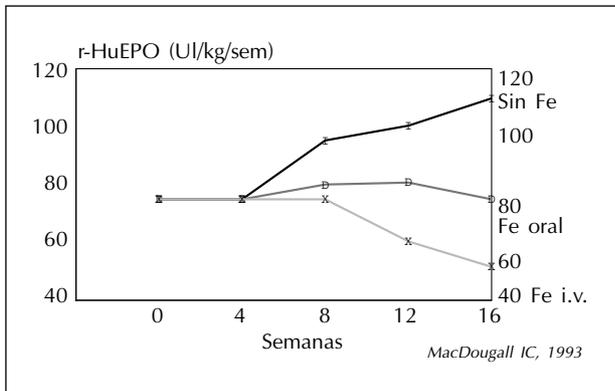


Fig. 4.—Requerimientos de r-HuEPO con la administración de hierro.

Los preparados disponibles de Hierro para uso i.v. difieren de unos países a otros dentro de los siguientes:

- Gluconato sódico de hierro.
- Hidroxisacarato de hierro.
- Hierro dextrano.
- Hierro dextrino (polimaltosa).

Las dosis máximas recomendadas de hierro i.v. en una administración única se establecen en:

- Gluconato sódico de hierro, 125 mg.
- Hidroxisacarato de hierro, 200-300 mg.
- Hierro dextrano, 1.000 mg *Opinión C*.

De otra parte, puede razonablemente decirse que, el hierro oral en pacientes en HD. que reciben dosis de mantenimiento de Fe i.v. es SUPLERFLUO *Evidencia B*.

ADMINISTRACION DE EPO EN LOS PACIENTES EN HEMODIALISIS

Las DOQI lo recogen en las Guías 11-19 y las DEG lo hacen en las Guías 9-14.

Vía de administración

La primera disyuntiva se sitúa todavía en si la administración de EPO debe ser por i.v. o s.c.

Al comienzo de su utilización, la EPO se administró siempre por vía i.v. fue a partir de los trabajos de Bommer³⁶ *Figura n° 5* que mostraban que podía ser efectiva cuando se administraba por Vía s.c. y que esta vía podía tener una farmacocinética más favorable que permitiera, para iguales efectos, reducciones en los alrededores del 25% de la dosis, cuando se comenzó a utilizar la vía s.c.

Hasta el momento presente existen alrededor de 50 publicaciones comparando la vía s.c. con la i.v.^{37,38}, pero el n° de pacientes en la mayoría de estos estudios, (incluyendo algunos ensayos randomizados), es pequeño, presentan problemas metodológicos y de su análisis conjunto es difícil hacer recomendaciones firmes.

Eschbach *Figura n° 6*, mostró resultados en la misma línea de que se alcanzaban efectos similares en el valor hematocrito pero con dosis menores por vía s.c.

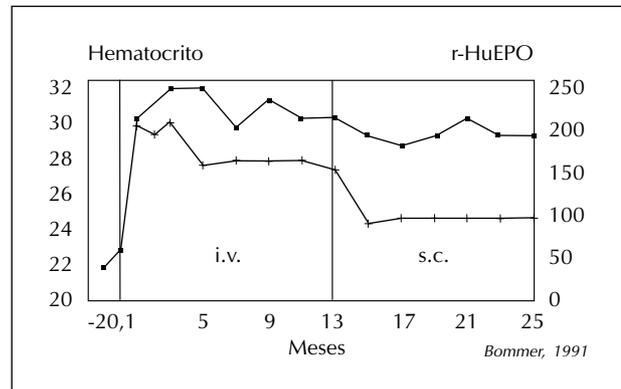


Fig. 5.—Cambio de administración de r-HuEPO i.v. por s.c.

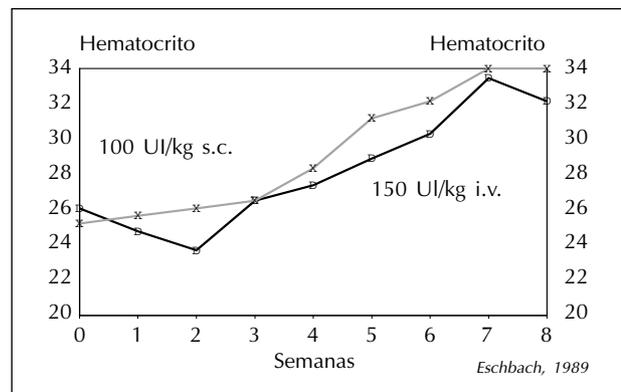


Fig. 6.—Respuesta del Hto. a la administración de rHuEPO vía i.v. o s.c. (tres veces/semana).

E incluso algún trabajo discordante, como el de Taylor³⁹ *Figura nº 7*, en que no observa esta reducción de la dosis.

De todas maneras, los datos disponibles, tienden a demostrar que, efectivamente, pueden obtenerse iguales niveles de Hb utilizando la vía s.c. con una reducción de la dosis en los alrededores del 21%, por lo que la recomendación que puede hacerse en esta línea es que, de acuerdo con las características y preferencia de los pacientes en HD, la EPO puede ser administrada tanto por vía s.c. como por vía i.v. y que la vía s.c. requiere dosis menores *Evidencia A*.

Personalmente opino que, siendo esto así, no es lo fundamental en el adecuado uso de la EPO, salvo que previamente no haya duda alguna del correcto uso del hierro i.v.

Si se decide utilizar la vía s.c. se debe rotar el lugar de la inyección y, si es posible, se la deben inyectar los propios enfermos de manera similar a la insulina con los pacientes diabéticos *Opinión C*.

Administración inicial de EPO

La dosis inicial se sitúa en rango de 50-150 U/kg/semana (típicamente de 4.000-6.000 U/semana).

Cuando se utiliza la vía s.c. se debe elegir la dosis del rango inferior (4.000 U/semana) en 2-3 dosis/semana⁴⁰.

Cuando se utiliza la vía i.v. se debe elegir la dosis del rango superior (6.000 U/semana) en 3 dosis /semana *Evidencia B*.

Los pacientes obesos tienden a necesitar dosis de EPO por kg. más bajas que los no obesos.

Por razones no aclaradas todavía los pacientes pediátricos⁴¹ con menos de 5 años de edad pueden requerir dosis iniciales considerablemente más elevadas (300 U/kg/semana) *Evidencia B*.

Obviamente, en algunas ocasiones (grados de anemia más severa o por complicaciones derivadas de la misma), pueden utilizarse dosis iniciales mayores *Opinión C*.

Monitorización de la terapéutica

Con las dosis recomendadas previamente, cabe esperar incrementos en la Hb entre 0,2 y 0,5 g/dl y semana⁴¹ y para comprobarlo se requiere monitorización de la concentración de Hb durante el tratamiento EPO *Opinión C*.

De manera que debe medirse cada 1-2 semanas tras el inicio de la terapia o tras incrementos o disminuciones de las dosis de EPO hasta que se hayan alcanzado Hb y dosis EPO estables comprobando que, efectivamente, los incrementos de Hb se sitúan entre 1-2 g/dl/mes *Opinión C*.

Alcanzada la Hb y dosis EPO óptimas, se debe monitorizar la Hb cada 4-6 semanas salvo enfermedades o incidencias intercurrentes que justifiquen modificaciones en la dosis EPO *Opinión C*.

Si, tras la dosis EPO inicial o tras un incremento de la dosis para elevar la Hb, el ascenso de ésta es < 0,7 g/dl (Hto. < 2%) en un período de 2-4 semanas, AUMENTAR LA DOSIS EPO UN 50% *Opinión C*.

Por lo mismo, si tras la dosis EPO inicial o tras incrementos en la dosis para elevar la Hb, el ascenso de ésta es muy acelerado (> 2,5 g/dl o Hto > 8%), SE DEBE REDUCIR LA DOSIS EPO UN 25-50%, como prevención de efectos adversos *Opinión C*.

La dosis media s.c. de EPO, en una población de pacientes en HD no seleccionada, es inferior a 125 U/kg/semana⁴²⁻⁴⁴. *Evidencia B*.

La dosis efectiva más baja de EPO se ha situado alrededor de 50 U/kg/semana *Evidencia B*.

EPO, normalmente, no debe ser interrumpida bajo situaciones de cirugía, enfermedades intercurrentes o en los casos que requieran transfusión por pérdidas agudas de sangre. En algunas de estas circunstancias las dosis pueden requerir incrementos puntuales *Opinión C*.

DATOS PROPIOS

Finalmente quiero mostrar nuestros propios datos, no como un ejemplo a seguir, sino como experiencia personal en un contexto, que nos parece razonablemente juicioso, del empleo del hierro i.v. y EPO i.v.

Sucesivos cortes transversales, a lo largo de dos años (98 vs. 96) para una población de 158 pacientes estables, bajo tratamiento EPO, en una Unidad periférica de HD, evidencian un incremento del Hto. medio desde 33,8% (a comienzos de 1996) hasta 36,5% (a comienzos de 1998) que represen-

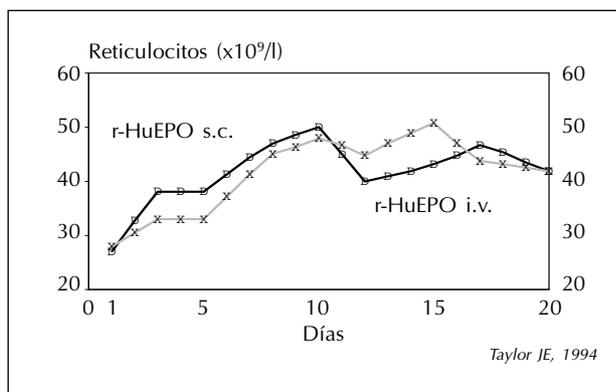


Fig. 7.—Variación del recuento absoluto de reticulocitos rHuEPO por vía i.v. o s.c.

taban en esas fechas el 73% vs. 70% de todos los enfermos. Por lo mismo la Hb media se elevó de 11,1 hasta 12,3 g/dl *Figura nº 8*.

Planteado en % de pacientes según grado de Hto:

– Con Hto < 30% en el 96 había un 12,5% de los pacientes y en el 98 ningún enfermo.

– Con Hto 30-38%, en el 96 se encontraban un 79,4% de los enfermos y el 98, 7,5 puntos porcentuales por encima.

– Con Hto > 38%, en el 96 se encontraban un 8% de los pacientes y en el 98, 5 puntos porcentuales más *Figura nº 9*.

La pregunta es: este ascenso medio del valor Hto. en casi 3,5 puntos ¿con que dosis de EPO se ha conseguido?

Y la respuesta: con un descenso medio de la dosis EPO de un 34% (desde 5.800 U/paciente/semana a 3.700 U/paciente/semana) *Figura nº 10*.

O lo que es lo mismo, pasando de un coste de EPO por tratamiento de hemodiálisis en paciente tratado de 2.900 pts. (o 20 \$), a 1.700 pts. (o 12 \$) *Figura nº 11*.

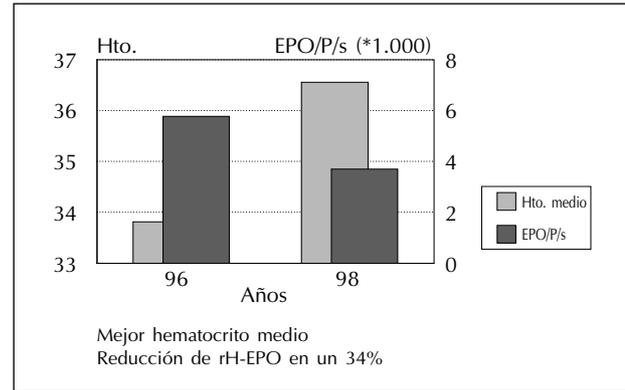


Fig. 10.—Evolución del consumo de rH-EPO.

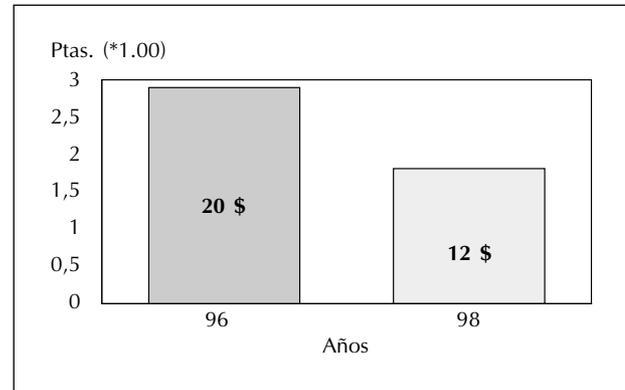


Fig. 11.—Evolución del coste del tratamiento por sesión de hemodiálisis.

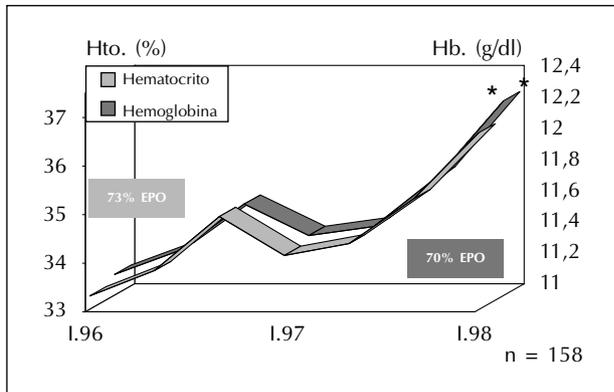


Fig. 8.—Anemia.

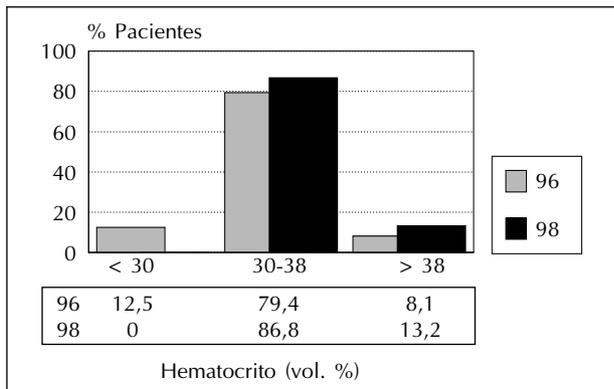


Fig. 9.—Evolución de hematocrito.

BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation-DOQI: Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Clinical Practice Guidelines* 1997.
2. Draft European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure 1998 (in press).
3. US Department of Health and Social Services, Public Health Service and Agency for Health Care Policy and Research: Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Rockville, Maryland: Agency for Health Policy and Research (AHCPR publication 92-0038), 1992.
4. Charles G, Lundin AP, Delano BG, Brown C, Friedman EA: Absence of anemia in maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 4: 277-279, 1981.
5. Appendix A, in Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN (eds): *Red Cell Manual* (5th ed) Philadelphia, PA, F.A. Davis Company, pp 24, 1985.
6. Valderrábano F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 50: 1373-1391, 1996.
7. Walls J: Haemoglobin - is more better? *Nephrol Dial Transplant* 10: 56-61, 1995.
8. Consensus Development Conference Panel: Morbidity and mortality of renal dialysis: An NIH consensus statement. *Ann Intern Med* 121: 62-70, 1994.

9. Silberberg J, Racine N, Barre P, Sniderman AD: Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6: 1-4, 1990.
10. Jones MA, Kingswood JC, Dallyn PE, Sharpstone P: Haemodynamic changes measured by transthoracic bioimpedance during treatment with recombinant erythropoietin. *Clin Exp Hypertens* 18: 51-64, 1996.
11. Lim P-S, Yeh C-H, Hung T-S: Effects of recombinant erythropoietin on echocardiographic findings in elderly dialysis patients. *Nephrology* 3: 149-54, 1997.
12. Meierhenrich R, Jedicke H, Voigt A, Lange H: The effect of erythropoietin on lactate, pyruvate and excess lactate under physical exercise in dialysis patients. *Clin Nephrol* 45: 90-7, 1996.
13. Díez J, Iglesias P, Sastre J, Méndez J, Selgas R, Gómez-Pan A: Growth hormone responses to growth hormone-releasing hormone and clonidine before and after erythropoietin therapy in CAPD patients. *Nephron* 74: 548-54, 1996.
14. Lawrence IG, Price DE, Howelett TA, Harris KPG, Feehally J, Walls J: Erythropoietin and sexual function. *Nephrol Dial Transplant* 12: 741-7, 1997.
15. Birmingham DJ, Shen XP, Hartman JA, Dillon JJ, Hebert LA: Effect of chronic human recombinant erythropoietin therapy on antibody response to immunization in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 50: 543-9, 1996.
16. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Herrero JA, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Amer J Kidney Dis* 29: 541-8, 1997.
17. Churchill DN, Muirhead N, Goldstein M, Posen G, Fay W, Beecroft ML, Gorman J, Wayne Taylor D: Effect of recombinant human erythropoietin on hospitalisation of hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 43: 184-188, 1995.
18. Morduchowicz G, Boner G: Hospitalizations in end-stage renal failure patients. *Nephron* 73: 413-6, 1996.
19. Madore F, Lowrie E, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, Owen WF: Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 8: 1921-9, 1997.
20. Goodkin D: Data from the Amgen randomized controlled study of 1233 haemodialysis patients with vascular disease, half of whom were given a normal range haemoglobin and half an average of 11 g/dl. Presented to the 2nd European Epoetin Symposium, Aghia Pelaghia, Crete April 18/19th, 1998 (RCT).
21. Rodgers GP, Dover GJ, Uyesaka N, Noguchi CT, Schechter AN, Nienhuis AW: Augmentation by erythropoietin of fetal-hemoglobin response to hydroxyurea in sickle cell disease. *N Engl J Med* 328: 73-80, 1993.
22. Jacobs A, Worwood M: Ferritin in serum: Clinical and biochemical implications. *N Engl J Med* 292: 951-956, 1975.
23. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A: Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: Assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 57: 175-182, 1991.
24. Fishbane S, Lynn R: The efficacy of iron dextran for the treatment of iron deficiency in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 44: 238-240, 1995.
25. MacDougall IC, Cavill Y, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD: Detection of functional iron deficiency during erythropoietin treatment: A new approach. *Br Med J* 304: 471-472, 1992.
26. Schaefer RM, Schaefer L: The hypochromic red cell: A new parameter for monitoring of iron supplementation during rhEPO therapy. *J Perinat Med* 23: 83-88, 1995.
27. Braun J, Lindner K, Schreiber M, Heidler RA, Horl WH: Percentage of hypochromic red blood cells as predictor of erythropoietic and iron response after i.v. iron supplementation in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dialysis Transpl* 12: 1173-81, 1997.
28. Olmer M, Fossat Ch, Bouchouareb D, Purgus R: Hypochromic red cells as a marker of iron deficiency in uremic dialyzed patients receiving rH-EPO treatment. *J Am Soc Nephrol* 8: 206A, 1997 (abstrac).
29. Sunder-Plassman G, Spitzauer S, Horl WH: The dilemma of evaluating iron status in dialysis patients. Limitations of available diagnostic procedures. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1575-809, 1997.
30. Council on Food and Nutrition: Committee on Iron Deficiency: Iron deficiency in the United States. *JAMA* 203: 119-124, 1968.
31. Longnecker RE, Goffinet JA, Hendler DE: Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 20:1 35-141, 1974.
32. Druecke TB, Barany P, Cazzola M, Eschbach JW, Grutzmacher P, Kaltwasser JP, MacDougall IC, Pippard MJ, Shaldon S, van Wyck D: Management of iron deficiency in renal anemia guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. *Clin Nephrol* 48: 1-8, 1997.
33. Kooistra MP, Marx JJM. The management of iron metabolism in recombinant human erythropoietin treated dialysis patients by Dutch Nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 12: 879-83, 1997.
34. MacDougall IC, Tucker B, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG: A randomized study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50: 1694-1699, 1996.
35. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI: An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 48: 34-40, 1997.
36. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G, Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* ii: 406 (letter), 1998.
37. De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt AM, van Loo A, van der Goten J, Duym P, Vanholder R: The haemopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients is independent from the administration mode (iv or sc). *J Am Soc Nephrol* 8: 155A (abstract), 1997.
38. Kaufman J, Reda D: Subcutaneous (sc) versus intravenous (iv) administration of recombinant erythropoietin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 8: 196A (abstract), 1997.
39. Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG: Regular, low-dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1079-1083, 1996.
40. Lago M, Pérez-García R, García de Vinuesa MS, Anaya F, Valderrábano F: Efficiency of once-weekly subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin versus three times a week administration in hemodialysis patients. *Nephron* 72: 723-4, 1996.
41. Scigalla P: Effect of recombinant human erythropoietin treatment on renal anemia and body growth of children with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 88: 201-211, 1991.
42. Bommer J, Kugel M, Schoeppe W, Brunkhorst R, Samtleben W, Bramsiepe P, Scigalla P: Dose-related effects of recombinant human erythropoietin on erythropoiesis. Results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 66: 85-93, 1988.
43. Nissenson AR, Korb S, Faber M, Burkart J, Gentile D, Hamburger R, Mattern W, Schreiber M, Swartz R, Van Stone J, Watson A, Zimmerman S: Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1517-1529, 1995.
44. Bennett WM: A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1: 990-998, 1991.