

## Buenas prácticas clínicas para el empleo de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en 2011

Nefrología 2011;31(3):361-2

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Apr.10797

### Sr. Director:

Le agradecería, como coordinador del Programa de Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante, que dé difusión a esta «Carta» y señalar algunas consideraciones personales al respecto del empleo seguro de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) y así contribuir al debate sobre su uso óptimo, sujeto a debate en estos momentos<sup>1</sup>.

Considero que la introducción a la práctica clínica de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu) y de los AEE constituye uno de los más importantes avances en el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en estadio V tras la inclusión en diálisis de sustitución, y son el mejor ejemplo de la aplicación exitosa de la biotecnología como terapéutica clínica al lograr la corrección de la anemia grave vinculada con la ERC, pese a los resultados adversos señalados por los últimos ensayos prospectivos y controlados<sup>2</sup>. No obstante, no debemos olvidar que para ello empleamos dosis suprafisiológicas de eritropoyetina con efectos no hematopoyéticos que pueden explicarlos<sup>3</sup>.

El porqué de los resultados con mayor riesgo de eventos negativos, mortalidad y cáncer de estos estudios nos hace reflexionar sobre importantes interrogantes, no totalmente resueltos:

1. ¿La población con hemoglobinas más elevadas y peores resultados no marcará otros efectos de la EPOrHu y es susceptible de un análisis homogéneo?
2. ¿Está claro qué dosis máxima del EPOrHu debe emplearse para cada nivel de la hemoglobina deseado?
3. ¿Hemos tomado conciencia de no incrementar la dosis de EPOrHu para alcanzar un nivel de hemoglobina cualquiera?

Hasta el momento, no se han establecido de forma generalizada los márgenes terapéuticos según la técnica de determinación utilizada. Recientemente, el Hospital Universitario de Colorado ha hecho un intento de adaptación de estos márgenes terapéuticos<sup>13</sup>. Debido a que los niveles obtenidos mediante Architect<sup>®</sup> son superiores, ha incrementado el margen de 3-8 ng/ml (con HPLC) a 4,5-13 ng/ml (con Architect<sup>®</sup>).

La mayor limitación de nuestro estudio es el bajo número de determinaciones incluidas, muestra que no puede ampliarse debido al cese de comercialización de reactivo IMx<sup>®</sup> por parte de Abbott Laboratories<sup>®</sup>. No obstante, nuestro estudio es el que incluye a un mayor número de pacientes trasplantados renales hasta el momento.

Nuestro estudio confirma que es aconsejable que los laboratorios que determinan niveles de sirolimus informen de si realizan algún cambio en el inmunoensayo empleado, así como lo que esto puede implicar. Esta información es de suma importancia para los ajustes posológicos adecuados. Asimismo, esta información debe tenerse en cuenta cuando se realicen estudios clínicos o comparaciones entre diferentes centros hospitalarios. De igual forma, sería conveniente que se consensuaran márgenes terapéuticos de sirolimus para cada una de las técnicas.

1. Stenton SB, Partovi N, Ensom MH. Sirolimus: the evidence for clinical pharmacokinetic monitoring. Clin Pharmacokinet 2005;44(8):769-86.
2. Johnson RN, Sargon R, Woollard G, Davidson J. An evaluation of the Abbott IMx sirolimus assay in relation to a high-performance liquid chromatography-ultraviolet method. Ann Clin Biochem 2005;42(5):394-7.
3. Zochowska D, Bartłomiejczyk I, Kaminska A, Senatorski G, Paczek L. High-performance liquid chromatography versus immunoassay for the measurement of sirolimus: comparison of two methods. Transplant Proc 2006;38(1):78-80.
4. Morris RG, Salm P, Taylor PJ, Wicks FA, Theodossi A. Comparison of the reintroduced MEIA assay with HPLC-MS/MS for the determination of whole-blood

sirolimus from transplant recipients. Ther Drug Monit 2006;28(2):164-8.

5. Scholer A, Von Rickenbach R, Faffa G, Vetter B. Evaluation of a microparticle enzyme immunoassay for the measurement of sirolimus in whole blood (Abbott IMx sirolimus). Clin Lab 2006;52(7-8):325-34.
6. Bargnoux AS, Bonardet A, Chong G, Garrigue V, Deleuze S, Dupuy AM, et al. Evaluation of an immunoassay (Abbott-IMX Analyzer) allowing routine determination of sirolimus: comparison with LC-MS method. Transplant Proc 2006;38(7):2352-3.
7. Kahan BD, Napoli KL, Kelly PA, Podbielski J, Hussein I, Urbauer DL, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. Clin Transplant 2000;14(2):97-109.
8. Holt D, Jones K, Johnston A. An immunoassay for measurement of sirolimus. Clin Chem 1998;44(Suppl):A94.
9. Courtais C, Dupuy AM, Bargnoux AS, Pageaux GP, Fegueux N, Mourad G, et al. Evaluation of two sirolimus assays using the ARCHITECT-i1000((R)) CMIa or RxL((R)) ACMIa methods in comparison with the IMx((R)) MEIA method. Clin Chem Lab Med Jul 29.10. [http://www.bioanalytics.co.uk/pt/pt\\_informaton.html](http://www.bioanalytics.co.uk/pt/pt_informaton.html) (accessed 01 July 2010).
11. Schmid RW, Lotz J, Schweigert R, Lackner K, Aimo G, Friese J, et al. Multi-site analytical evaluation of a chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay (CMIa) for sirolimus on the Abbott ARCHITECT analyzer. Clin Biochem 2009;42(15):1543-8.
12. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/ps/alt\\_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/rapamune\\_4\\_hpc-cps-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/ps/alt_formats/pdf/medeff/advisories-avis/prof/2009/rapamune_4_hpc-cps-eng.pdf) (accessed 1 September 2010).
13. [http://www.uch.edu/docs/pdf/2009-11-13 Test Update - Immunosuppressant Tests.pdf](http://www.uch.edu/docs/pdf/2009-11-13%20Update%20-%20Immunosuppressant%20Tests.pdf) (accessed 1 September 2010).

**M. Marín-Casino<sup>1</sup>, M. Crespo<sup>2</sup>,**

**J. Mateu-de Antonio<sup>1</sup>, J. Pascual<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona.

**Correspondencia:** M. Marín-Casino

Servicio de Farmacia Hospitalaria.

Hospital del Mar. Parc de Salut Mar.

Passeig Marítim, 25-29. 08025 Barcelona.

[mmarin@hospitaldelmar.cat](mailto:mmarin@hospitaldelmar.cat)

4. ¿Los pacientes con eventos adversos y dosis de AEE más elevadas no representarán a los enfermos, con aceptada «aterosclerosis acelerada», que realmente tienen problemas clínicos o subclínicos condicionantes de peores resultados en términos de mortalidad que se expresan previamente como una hiporrespuesta a los AEE (estado férrico realmente deficitario o disminución de su disponibilidad desde los depósitos, inflamación aguda o microinflamación crónica, alteraciones de hiperparatiroidismo secundario, entre otros factores)?

Recientemente culminamos y estamos en proceso de análisis, un ensayo clínico prospectivo, fase IV, multicéntrico, abierto, no controlado, para valorar la efectividad la EPOrHu cubana. Se evaluaron los niveles de hemoglobina y la dosis empleada de EPOrHu durante 12 meses, el tipo de respuesta en el tiempo (variabilidad), así como los eventos adversos. Se incluyeron 617 pacientes de 15 servicios de nefrología del país<sup>4</sup>.

Este estudio pone de relieve problemas en el manejo de los niveles de hemoglobina y dosis de la EPOrHu semejantes a los detectados en otros estudios internacionales<sup>5</sup>.

Mi opinión en función de las evidencias actuales, como estrategia para garantizar el empleo eficaz de los AEE, con un mínimo de riesgos, y como expresión de una buena práctica clínica, se resume en los siguientes puntos:

1. Evitar las transfusiones sanguíneas.

2. Iniciar el tratamiento con EPOrHu en pacientes con una anemia renal con hemoglobina de 10 g/dl.
3. Mantener niveles mínimos de hemoglobina no inferiores a 11,5, sin sobrepasar los 13 g/dl.
4. Nunca buscar la anterior con el empleo de dosis crecientes de EPOrHu.
5. Cuestionarse el emplear dosis de EPOrHu superiores a 8.000 U semanales.
6. Empleo del mejor derivado de hierro intravenoso del que se disponga, según los elementos del metabolismo del hierro en cada enfermo.
7. Incrementar el método clínico, la búsqueda científica y rigurosa de los factores de falta de respuesta asociados con el empleo de los AEE, emprender acciones enérgicas y eficaces sobre éstos, y sobre aquellos factores de mortalidad bien identificados para los pacientes con ERC en estadio V.

En resumen, hay que ser prudentes en nuestra prescripción e individualizar el riesgo-beneficio de cada nivel de hemoglobina según las características y necesidades de cada enfermo. Debemos considerar la falta de una adecuada respuesta a la EPO, o su empleo a dosis elevadas, como un marcador del riesgo para la mortalidad.

No hay que olvidar que, cada vez más, los pacientes con ERC en estadio V son una población más heterogénea en los aspectos epidemiológico y clínicos, así como en las enfermedades comórbidas asociadas.

1. De Bakris G, Singh A. Managing anemia in CKD-new insights on a challenging problem.

Medscape Nephrology, December 2010. <http://www.medscape.com/viewarticle/733117>

2. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al., Trial to Reduce Cardiovascular Events with Arasnep Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;362(12):1146-55.
3. Ortega LM, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina (EPO) y de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la incidencia de malignidad, trombosis e hipertensión: más allá de la anemia. *Nefrología* 2009;29(4):288-94.
4. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Robinson BM, Fukuhara S, Akiba T, et al. Changes in anemia management and hemoglobin levels following revision of a bundling policy to incorporate recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* Published online 20 October 2010.
5. Pérez-Oliva DJF. Effectiveness and Safety of ior EPOCIM in patients with Chronic Renal Failure on dialysis methods. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Reference Number: 24-076-07-B. Secondary Identifying Numbers: IIC RD-091. <http://registroclinico.sld.cu/> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

### J.F. Pérez-Oliva Díaz

Dirección de Atención al Programa de Enfermedad Renal. Diálisis y Trasplante Renal. Instituto Nacional de Nefrología Dr. Abelardo Buch López. La Habana (Cuba).

### Correspondencia: J.F. Pérez-Oliva Díaz

Dirección de Atención al Programa de Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto Nacional de Nefrología Dr. Abelardo Buch López.

26 y Boyeros. 10600. La Habana, Cuba.

[jfpolivd@infomed.sld.cu](mailto:jfpolivd@infomed.sld.cu)

[insnef@infomed.sld.cu](mailto:insnef@infomed.sld.cu)

## B) CASOS CLÍNICOS BREVES

### **Listeria monocytogenes: una causa infrecuente de peritonitis en diálisis peritoneal**

*Nefrología* 2011;31(3):362-5

doi:10.3265/Nefrología.pre2010.Sep.10631

### Sr. Director:

Las infecciones peritoneales representan una complicación grave en diálisis peritoneal, y pueden afectar al estado clínico del paciente y a la viabilidad de la técnica<sup>1</sup>. Los gérmenes más frecuentemente involucrados son las bacterias grampositivas (*Staphylococcus coagulasa-negativos* [40-60%], *Staphylococ-*

*cus aureus* [10-20%] y *Streptococcus* [10-20%]). Los organismos gramnegativos suponen el 5-20% de todas las peritonitis. Otros gérmenes, que representan menos del 5% de los casos, son otras bacterias, hongos y protozoos<sup>1</sup>.

No existen en la bibliografía muchos casos de peritonitis originadas por