

# Mayor eficacia de la vía subcutánea en el tratamiento con eritropoyetina en hemodiálisis

B. Ramos, A. Ruiz, G. Martín, J. Fernández, A. Valera y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital Regional de Málaga.

## RESUMEN

En este trabajo se compara la eficacia del tratamiento con eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis según la vía de administración intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.). Se estudiaron 21 pacientes en fase estable de tratamiento con eritropoyetina (EPO) por vía i.v. tras su paso a vía s.c. con una dosis inferior a la que venían recibiendo por vía i.v. El tiempo de seguimiento con la vía s.c. fue de cinco meses. La dosis se redujo inicialmente a un 40% y se hicieron ajustes posteriores en la misma para mantener unas cifras de Hb y Hcto similares a las que se habían alcanzado con la vía i.v. Tras cuatro meses de tratamiento por vía s.c. y utilizando una dosis del 60% la Hb y Hcto, pasaron de su nivel previo al cambio de vía,  $9,25 \pm 0,84$  y  $28,59 \pm 2,84$ , respectivamente, a  $9,02 \pm 0,77$  g% y  $27,39 \pm 2,51$ %. Al quinto mes, y con una reducción en la dosis al 70%, la Hb y Hcto pasaron a  $9,96 \pm 0,72$  g% y  $30,58 \pm 2,41$ %, respectivamente. Concluimos que en el tratamiento con EPO la vía s.c. es más eficaz que la vía i.v., puesto que permite una reducción en la dosis de un 30-40% sin desventajas para el paciente.

Palabras clave. **Eritropoyetina. Hemodiálisis. Vía subcutánea.**

## IMPROVED EFFICACY OF THE SUBCUTANEOUS ROUTE FOR ERYTHROPOIETIN TREATMENT ON HAEMODIALYSIS PATIENTS

### SUMMARY

The purpose of this study was to compare the efficacy of subcutaneous (SC) versus intravenous (IV) administration of recombinant erythropoietin (EPO) on haemodialysis. We studied 21 patients in the steady state phase of treatment with EPO on IV route and during 5 months after the change to the subcutaneous route with dose reduction. The dose was initially reduced to 40% and after, dosage adjustments were done to maintain constant Hb and Hct levels. The Hb and Hct levels on IV administration were  $9.25 \pm 0.84$  g% and  $28.59 \pm 2.84$ % respectively. Four months after SC administration with a dosage reduction to 60% the Hb and Hct levels were  $9.02 \pm 0.77$  g% and  $27.39 \pm 2.51$ % respectively. Five months after SC application with a dosage reduction to 70% the Hb and Hct levels raised to  $9.96 \pm 0.72$  g% and  $30.58 \pm 2.41$ % respectively. We conclude that, for EPO treatment, subcutaneous route is more efficient than IV administration because a 30-40% dose reduction can be obtained without additional side effects.

Key words: **Erythropoietin. Haemodialysis. Subcutaneous route.**

## Introducción

Tras más de cuatro años de utilización de la eritropoyetina humana recombinante (EPO) en el tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica, su eficacia clínica ha sido ampliamente demostrada<sup>1-5</sup>.

Restan aún por definir ciertos puntos clave para el tratamiento con EPO a largo plazo y de manera generalizada: el nivel de hemoglobina óptimo a mantener, la pauta de dosificación al inicio y la vía de administración ideal.

La diferencia en el perfil farmacocinético de la droga según que la ruta de administración sea intravenosa (i.v.) o subcutánea (s.c.)<sup>6-9</sup> ha conducido a proponer la vía subcutánea como la más efectiva y rentable desde el punto de vista económico, aspecto nada desdeñable teniendo en cuenta el alto costo de este medicamento.

Los estudios clínicos comparando las dos vías de administración en pacientes en hemodiálisis (HD) realizados hasta la fecha han ofrecido resultados dispares, puesto que mientras que unos<sup>10-13</sup> encuentran mayor eficacia en la vía subcutánea, otros no consiguen encontrar ventaja alguna en su utilización, en comparación con la vía intravenosa<sup>14</sup>.

Con objeto de aportar algunos datos más a esta balanza de detractores-defensores de la vía subcutánea en el tratamiento con EPO, se planteó el siguiente estudio de valoración de eficacia por esta vía en enfermos previamente tratados con EPO por vía intravenosa en fase de mantenimiento, tras su cambio a vía subcutánea con una dosis menor que la utilizada previamente.

## Material y métodos

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes en tratamiento con hemodiálisis periódicas (tres de ellos a domicilio) que venían recibiendo tratamiento con EPO por vía intravenosa. Estos pacientes fueron seleccionados de un grupo mayor tras descartar del estudio a aquellos que por procesos infecciosos, pérdidas hemáticas o déficit de hierro severo pudieran interferir la respuesta al tratamiento con EPO. También se descartaron los pacientes que no habían llegado a alcanzar una fase de mantenimiento con cifras estables de Hb y Hcto a dosis constantes de EPO.

Las características clínicas de los pacientes se encuentran representadas en la tabla I. Los pacientes se dializaban cuatro horas tres veces por semana con dializador de Cuprophan de 8 micras y superficie de 1 a 1,8 metros (excepto dos pacientes con PAN de 1,2 metros). Todos los pacientes recibían suplemento intravenoso de vitaminas y ácido fólico oral pos-HD. Los pacientes con niveles normales de ferritina reci-

**Tabla I.** Características clínicas de los pacientes

	Valor
Edad media (años) .....	38,8
Rango .....	14-71
Sexo:	
• Varones .....	10
• Mujeres .....	11
Tiempo en diálisis (meses) .....	57,9
Rango .....	8-138
Causa de insuficiencia renal:	
• Glomerulonefritis crónica .....	5
• Poliquistosis renal .....	3
• Nefropatía tubulointersticial .....	3
• Nefroangioesclerosis .....	2
• LED .....	1
• Schönlein-Henoch .....	1
• Nefronoptosis .....	1
• Enfermedad de Alport .....	1
• No filiada .....	4
Necesidades transfusionales previas:	
• > 1 cada 2 meses .....	15
• < 1 cada 2 meses .....	6

bían suplementos de hierro oral previo al tratamiento con EPO y en todos ellos hubo que aumentar la dosis de hierro. En los pacientes que desarrollaron a lo largo del tratamiento déficit de hierro, medido por los niveles de ferritina o hierro sérico, se les suministró terapia marcial. El tiempo medio de tratamiento con EPO por vía intravenosa fue de 5,7 meses (rango 3,5-9).

### Protocolo de tratamiento con EPO

El protocolo utilizado en nuestro centro tiene como característica principal el de ser individualizado para cada paciente, dependiendo de la situación clínica y de los factores de riesgo cardiovascular. La hemoglobina óptima a alcanzar se fijaba para cada paciente y oscilaba entre 9 a 10 g%. La dosis de inicio del tratamiento con EPO por vía intravenosa, que inicialmente fue de 50 U/kg, se disminuyó posteriormente a 25 U/kg por objetivar una respuesta excesiva en muchos pacientes. Las modificaciones de la dosis de EPO se hacían muy lentamente y en el caso de que hubiera respuesta, aunque fuera tan escasa como una subida en la Hb del 10% en las 3-6 primeras semanas, se mantenía la dosis inicial.

### Protocolo de cambio a vía subcutánea

Una vez que los enfermos llegaban a una fase de mantenimiento se cambió la ruta de administración de la EPO a vía subcutánea pos-HD, reduciendo la dosis inicialmente a 1/3-1/2 de la que se le venía administrando previamente por vía intravenosa. Con posterioridad se hicieron ajustes en la dosis con la finalidad de mantener unas cifras de Hb y Hcto similares a las previas por vía intravenosa.

### Controles analíticos

Mensualmente se realizaron controles de Hb y Hcto. Igualmente se realizaron a lo largo de todo el estudio determinaciones mensuales de ferritina y hierro sérico.

La eritropoyetina utilizada en el estudio procedía de Laboratorios Cilag.

### Resultados

Los valores de los niveles de Hb y Hcto, así como las dosis de EPO administradas por vía intravenosa durante la fase de mantenimiento y tras el paso a vía subcutánea se encuentran representados en las figuras 1 y 2.

Tras el paso a vía subcutánea con reducción de la dosis a un 40% de la que se venía administrando por vía intravenosa la cifra de Hb pasó de  $9,25 \pm 0,84$  a  $8,95 \pm 0,91$  g% en el primer mes y a  $8,80 \pm 0,75$  g% en el segundo mes. El Hcto igualmente pasó de  $28,59 \pm 2,84$  a  $27,73 \pm 2,68$  en el primer mes y a  $27,07 \pm 1,91$  en el segundo mes.

Tras los ajustes posteriores de la dosis, con reducción a un 60 y 70% de la dosis previa por vía intravenosa, la Hb ascendió a  $9,02 \pm 0,77$  en el cuarto mes y a  $9,96 \pm 0,72$  g% en el quinto mes. El Hcto igualmente ascendió a  $27,39 \pm 2,51$  y a  $30,58 \pm 2,41$  en el cuarto y quinto mes, respectivamente.

### Discusión

Los estudios de farmacocinética de la EPO pusieron de manifiesto ciertas diferencias en el comportamiento de esta droga dependiendo de la vía de administración, intravenosa o subcutánea<sup>6-9</sup>. La administración intravenosa da lugar a niveles plasmáticos en

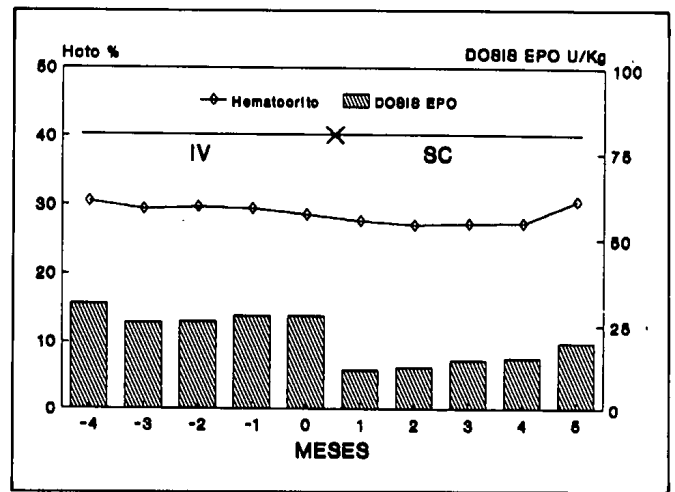


Fig. 2.—Niveles de Hcto y dosis de EPO a lo largo del tratamiento por vía intravenosa y subcutánea. EPO: eritropoyetina, IV: intravenosa, SC: subcutánea.

pico muy elevados ( $> 1.000$  mU/ml), pero con descenso rápido de su concentración en plasma. Estos niveles tan elevados no parecen ser necesarios para estimular la médula ósea, como se desprende del estudio realizado en trasplantados renales donde los niveles de EPO endógena eficaces para la corrección de la anemia oscilan alrededor de 25 mU/ml<sup>15</sup>. Por la vía subcutánea, sin embargo y en primer lugar, los niveles plasmáticos máximos de EPO que se alcanzan oscilan entre un 5 a 10% de los niveles alcanzados tras la administración intravenosa<sup>6, 9</sup>, y por lo tanto son parecidos a los niveles de EPO tras el trasplante renal. En segundo lugar, la vida media de la droga es más prolongada cuando se utiliza la vía subcutánea en lugar de la intravenosa debido a su absorción lenta<sup>6, 7</sup>. La biodisponibilidad de la EPO por vía subcutánea, si bien es baja en comparación con la vía intravenosa, sólo un 23-25%, queda contrarrestada por su nivel mantenido y duradero en plasma. Incluso en pacientes en CAPD se recomienda la vía subcutánea frente a la intraperitoneal, dada la baja biodisponibilidad de la EPO por esta ruta de administración de sólo de un 3%<sup>16</sup>.

Los primeros resultados de la utilización de la vía subcutánea en pacientes en hemodiálisis, si bien preliminares y a corto plazo, proceden del grupo de Bommer<sup>10</sup>. En siete pacientes consiguen mantener una cifra de Hb estable tras el cambio a vía subcutánea, con una reducción del 50% en la dosis de EPO. Posteriormente MacDougall<sup>11</sup> consigue un resultado similar tras el cambio a la vía subcutánea con la mitad de la dosis que venía utilizando intravenosa, si bien la Hb sufrió un ligero descenso. En pacientes en CAPD, Stevens<sup>17</sup> consigue alcanzar la misma cifra de Hb utilizando la mitad de la dosis por vía subcutánea que la de los pacientes en HD por vía intravenosa.

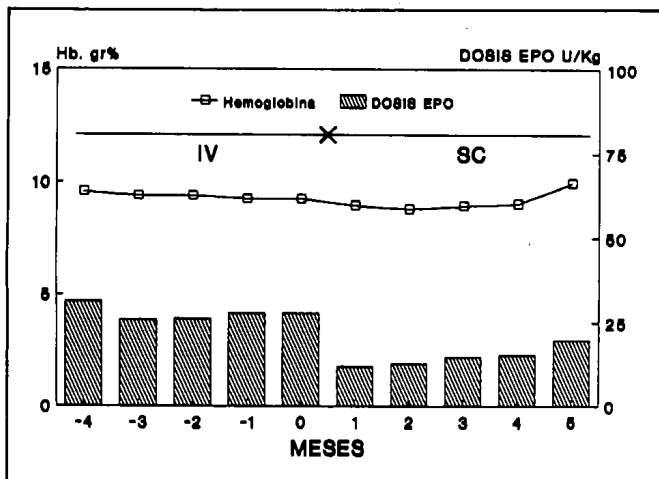


Fig. 1.—Niveles de Hb y dosis de EPO a lo largo del tratamiento por vía intravenosa y subcutánea. EPO: eritropoyetina, IV: intravenosa, SC: subcutánea.

Con posterioridad y simultáneamente se han presentado los resultados de diversos grupos de trabajo comparando la efectividad de las dos rutas de administración de la EPO, pero llegando a resultados contrarios.

En un estudio ya a más largo plazo, Bommer<sup>12</sup> sigue constatando la mayor eficacia de la vía subcutánea con disminución de la dosis de EPO a un 50-55% y manteniendo el mismo nivel de Hb durante cuatro meses, y tras cambiarlos de nuevo a vía intravenosa vuelve a necesitar incrementar la dosis a los valores previos para continuar manteniendo estable la cifra de Hb.

Mayor reducción en la dosis de EPO consigue Granolleras<sup>13</sup> con la administración de la EPO subcutánea diariamente. En un estudio con cuatro pacientes durante cinco meses consigue reducir hasta un 30% de la dosis previa intravenosa.

El grupo de Graf<sup>14</sup> no encontró ninguna ventaja en la utilización de la vía subcutánea sobre la intravenosa. Sin embargo, como crítica a este estudio habría que señalar que por una parte se compararon las dos vías de administración en dos grupos diferentes de pacientes y no sobre el mismo grupo, y por otra parte, el ensayo se realizó en la fase de inicio del tratamiento con un tiempo corto de seguimiento y no en la fase de mantenimiento.

Recientemente, en un estudio de Eschbach en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis también constata una mayor eficacia de la vía subcutánea, ya que si bien eran dos grupos diferentes de pacientes, la respuesta inicial al tratamiento con EPO es semejante utilizando 150 U/kg por vía intravenosa que 100 U/kg por vía subcutánea<sup>18</sup>.

Nuestros resultados nos permiten afirmar que la vía subcutánea para la administración de la EPO consigue una disminución en la dosis de un 30 a un 40% sin disminuir su eficacia terapéutica y manteniendo los mismos intervalos de dosis que por vía intravenosa. Esta reducción de dosis redundará igualmente en una disminución del gasto económico en un 30-40% sin que existan desventajas clínicas para el paciente; no hay reacción local alguna y la aceptación por parte de los pacientes es buena.

## Bibliografía

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2:1175-1178, 1986.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987.
3. Bommer J, Alexiou C, Müller-Bühl U, Eifert J y Ritz E: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients - dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 2:238-242, 1987.
4. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295:1017-1020, 1987.
5. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of Rh-EPO. *Kidney Int* 35:134-148, 1989.
6. Egrie JC, Eschbach JW, McGuire T y Adamson JW: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) administered to hemodialysis patients. *Kidney Int* 33:262 (abstr.), 1988.
7. Wikstrom B, Salmonson T, Grahnen A y Danielson BG: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 3:503 (abstr.), 1988.
8. Neumayer HH, Brockmöller J, Fritschka E, Roots I, Scigalla P y Wattenberg M: Pharmacokinetics of long-term recombinant human erythropoietin (rHuEpo) therapy in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transpl* 5:477 (abstr.), 1989.
9. Stockenhuber F, Loibl U, Jahn C, Manker W, Meissl F y Balcke P: Intravenous versus subcutaneous application of erythropoietin in patients on Regular Dialysis Treatment and CAPD. *Nephrol Dial Transpl* 5:478 (abstr.), 1989.
10. Bommer J, Weinreich R, Bommer G y Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 2:406, 1988.
11. MacDougall IC, Roberts DE, Coles GA y Williams JD: Intraperitoneal erythropoietin. *Lancet* i:1389, 1989.
12. Bommer J, Weinreich T, Ritz E, Zeier M y Bommer G: Efficacy of SC or IV rHuEPO therapy in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 5:471 (abstr.), 1989.
13. Granolleras C, Branger B, Deschodt G, Alsabadani B y Sheldon S: Daily self-administered subcutaneous EPO. The optimal form for ESRD patients. *Nephrol Dial Transpl* 5:473 (abstr.), 1989.
14. Graf H, Barnas U, Loibl U, Meisl F, Watzinger U y Mayer G: Subcutaneous versus intravenous administration of rHuEPO: a prospective study of effectiveness and side effects. *Nephrol Dial Transpl* 5:473 (abstr.), 1989.
15. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N y Lee DBN: Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 321:151-157, 1989.
16. MacDougall IC, Roberts DE, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA y Williams JD: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* i:425-427, 1989.
17. Stevens JM, Strong CA, Oliver DO, Winearls CG y Cotes PM: Subcutaneous erythropoietin and peritoneal dialysis. *Lancet* i:1388-1389, 1989.
18. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI y Adamson JW: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321:158-162, 1989.