NEFROLOGIA. Vol. XII. Núm. 1. 1992

Corrección de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con dosis única semanal de eritropoyetina humana recombinante por vía subcutánea

A. Caridad, F. Maduell y F. Sigüenza
Servicio de Nefrología. Hospital Lluis Alcanyis, de Xátiva.

RESUMEN

La rHuEPO se ha demostrado como un tratamiento eficaz en la corrección de la anemia de la IRCT en HD. Las dosis intravenosas iniciales utilizadas para aumentar el Htc hasta el 30 % han sido de 50 UI/kg/tres veces a la semana. Dicho tratamiento no está exento de complicaciones, siendo el control de la hipertensión arterial y la encefalopatía hipertensiva los más preocupantes.

Con objeto de evitar complicaciones y hacer más cómoda y simple la terapéutica hemos utilizado 4.000 UI de rHuEPO por vía subcutánea en dosis única semanal posdiálisis.

Se estudiaron 10 pacientes en programa crónico de HD, seis varones y cuatro hembras, con una edad media de 57 ± 18 años, que presentaban anemia moderada o severa. Previo al estudio, y durante cuatro meses, se valoraron parámetros hematométricos, ferrocinéticos, bioquímicos, sintomatología y complicaciones.

Todos los pacientes mejoraron clínicamente y presentaron aumentos lentos pero progresivos del Htc (24,6 ± 3,6 vs. 30,6 ± 3,0 %) a los cuatro meses, así como de la Hgb (8,5 ± 1,2 vs. 10,6 ± 0,7 g/dl). Al finalizar el estudio, ocho de los 10 pacientes (80 %) tenían un Htc entre 30-35 % y dos (20 %) un Htc entre 28-30 %. Ningún paciente precisó transfusión sanguínea ni presentó complicaciones clásicas como crisis hipertensiva ni trombosis de la fístula arteriovenosa. Tampoco fue preciso aumentar las dosis de hipotensores.

En conclusión, la administración subcutánea unisemanal de rHuEPO es una vía cómoda, eficaz y económica para el tratamiento de la anemia de la IRCT en HD.

Palabras clave: ***Hemodiálisis. Anemia. Eritropoyetina subcutánea.***

ANEMIA CORRECTION IN DIALYSIS PATIENTS WITH ONCE A WEEK SUBCUTANEOUS RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

Recombinant Human Erythropoietin (rHuEPO) has been shown to be effective in correcting anemia of uremic patients. In the literature, the initial intravenous dose to raise

Recibido: 13-V-91.
En versión definitiva: 1-VII-91.
Aceptado: 30-VIII-91.

Correspondencia: Dr. A. Caridad Monforte.
Servicio de Nefrología.
Hospital de Xátiva.
46800 Xátiva (Valencia).

the hematocrit to a target level of 35 % was 50 IU/kg body weight or above. Elevation of blood pressure and hypertensive encephalopathy are most frequent severe complications.

In order to minimize complications and increase comfort and efficiency we studied the use of 4,000 IU of rHuEPO subcutaneous once weekly after dialysis.

We studied ten patients on regular hemodialysis, six males and four females with a mean age af 57 ± 18. During four months we studied monthly: blood counts, ferrokinetics and biochemical parameters as well as symptoms and complications.

All patients responded to treatment and presented a slow but regular increase in Hct (24.6 ± 3.6 vs. 30.6 ± 3.0) and Hb (8.5 ± 1.2 vs. 10.6 ± 0.7).

At the end of the study eight of ten had Hct between 30 and 35 % and two between 28 and 30 %.

Treatment was well tolerated without severe side effects. No hypertensive encephalopathy, thrombosis or seizures were observed. It was not neccesary to increase antihypertensive medication.

In summary, the administration of 4,000 IU of rHuEPO subcutaneously once weekly is a safe, efficient and comfortable way of treating anemia during hemodialysis.

Key words: ***Anemia. Chronic renal failure. Dialysis. rHuEPO.***

Introducción

La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) se acompaña casi invariablemente de anemia. La mayoría de autores consideran el déficit relativo o absoluto de eritropoyetina (EPO) como la causa principal del desarrollo de la misma[1,2]. Otros factores de consideración en dicha anemia son: la disminución de la supervivencia de los hematíes[3], la retención de factores inhibidores de eritropoyesis[4], pérdidas sanguíneas gástricas o de otros orígenes asociadas a alteraciones en las plaquetas[5], y en el caso de los pacientes en diálisis periódica, factores como sangre residual en el dializador, inhibición eritroide por toxicidad alumínica, hiperparatiroidismo secundario severo y ocasionalmente hemodiálisis aguda o crónica[2].

Desde los primeros ensayos clínicos en 1985 en Seattle[6] y en 1986 en Londres[7] y de los estudios multicéntricos de Estados Unidos[8], Europa Occidental[9] y Japón[11], así como los resultados de pacientes con IRCT que todavía no estaban en hemodiálisis (HD), apoyan la idea de que la EPO es la primera causa responsable de la anemia renal[12,13].

Estudios multicéntricos en diversos países[8,9,11] mostraron que la respuesta en el incremento del hematócrito era dosis-dependiente. En casi todos los pacientes se alcanzaron los valores objetivo a las ocho-doce semanas de tratamiento.

Se observó falta de respuesta en aquellos que presentaban complicaciones médicas añadidas, tales como déficit de hierro, osteítis fibrosa, infecciones o neoplasias.

Los estudios practicados en pacientes con IRCT predialisis muestran resultados similares a los pacientes en HD[13].

Aun cuando la experiencia con la vía subcutánea (SC) es limitada, los resultados indican que el uso de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) puede ser tan efectivo y requerir menores dosis que la vía intravenosa (IV), aun cuando queda por precisar las cantidades mínimas necesarias y la frecuencia de administración[14-16].

Tras administración IV, Egrie y cols.[18] encontraron una disminución exponencial de EPO plasmática y una vida media inferior a diez horas, mientras que por vía SC se consiguió un pico plasmático de ocho a doce horas con niveles que se mantuvieron de veinticuatro a treinta y seis horas. Asimismo se ha observado que la rHuEPO dio lugar a una respuesta más rápida del Htc cuando se administró tres veces semanales en vez de una o dos veces[9,10].

Cabe preguntarse, sin embargo, sobre la necesidad de una respuesta rápida al tratamiento, con los efectos secundarios acompañantes que conlleva, o si, por el contrario, es suficiente un incremento lento pero mantenido para mejorar paulatinamente y con menos efectos secundarios la anemia de estos enfermos.

Por ello, con este trabajo pretendemos valorar la eficacia de dosis subcutáneas de rHuEPO, administradas en dosis única semanal, y valorar su eficacia y tolerancia en el tratamiento de la anemia renal.

Material y métodos

Hemos realizado el estudio en 10 pacientes con IRCT en HD, seis varones y cuatro hembras, con edades comprendidas entre los dieciocho-setenta y siete años, con una edad media de cincuenta y siete años.

Su patología nefrológica original era variada y todos ellos estaban anémicos, con hematócritos (Htc) entre 16-30 % (media: 24,6 ± 3,6). Ninguno presentaba déficit de hierro (Fe) antes de iniciar el tratamiento, ya que todos tenían niveles de ferritina (Fer) superiores a 100 ng e inferiores a 1.000 ng (media: 321 ± 268 ng), un índice de saturación de transferrina (IST) superior al 20 % e inferior al 50 % (media: 26,1 ± 7,8). No había en el momento del

inicio del protocolo ningún paciente conocido con infecciones crónicas o neoplasias.

El seguimiento del estudio fue de cuatro meses, durante los cuales se les administraron 4.000 UI de rHuEPO SC posdiálisis en dosis única semanal. Se les administró gluconato férrico, 65 mg (Ferlecit), en dosis i.v. única semenal posdiálisis de modo general, salvo aquellos pacientes que, de acuerdo con los estudios ferrocinéticos, precisaron mayor cantidad (Fer: <100; IST: <20) o se suprimía en aquellos pacientes que superaron los valores límites establecidos (Fer: >1.000; IST: >50).

Durante el período de estudio se valoraron factores generales como peso, EPO/kg, tensión arterial y frecuencia cardíaca; se practicaron preestudio y mensualmente controles analíticos de Htc, hemoglobina (Hgb), hematíes (He), leucocitos, plaquetas, VCM, CO_3H, reticulocitos, Fe, IST, ferritina, urea, creatinina, Na y K. Se hizo un seguimiento de los siguientes parámetros: bienestar, fuerza, apetito, molestias de pinchazo, reacción, abandono, transfusiones, trombosis de la fístula y tratamiento hipotensor.

Todos ellos llevaban el tratamiento habitual de pacientes en diálisis, como quelantes del fósforo, complejos vitamínicos y ácido fólico.

Se estableció como objetivo mantener Htc entre 30-35 y/o Hgb entre 10-12. En caso de alcanzarse el máximo se reducía la dosis a 2.000 UI SC semanal en dosis única.

Método estadístico

Los resultados se expresan como la media aritmética ± desviación estándar. La comparación estadística se realizó utilizando el test de la *t* de Student (datos pareados).

Resultados

A todos los pacientes se les administraron 4.000 UI subcutáneas de rHuEPO en dosis única semanal posdiálisis. Ello supuso, para una media de peso de 59,3 ± 9,3, una dosis media de 68,8 ± 10,9 UI/kg a la semana, que equivale, en pauta habitual de tres días semanales, a una dosis de 22,9 ± 3,3 UI/kg/día, lo que supone dosis bajas de administración.

La tabla I muestra la evolución de los parámetros fundamentales del estudio a lo largo de los cuatro meses del mismo.

Cabe destacar que se alcanzaron los objetivos fundamentales del estudio: Htc = 30 %; Hgb = 10 g/dl de media a los tres meses del estudio (en seis de los 10 pacientes [60 %] a los tres meses, y en ocho de 10 pacientes, a los cuatro meses [80 %]). Los dos restantes, aunque habían ido mejorando sus valores, no habían alcanzado todavía estas cifras. Los incrementos de Hgb (pre, 8,5 ± 1,2, y post, 10,5 ± 1,1 g/dl), Htc (pre, 24,6 ± 3,6, y post, 30,0 ± 3,2 %) y He (pre, 2,6 ± 3,7, y post, 3,1 ± 0,5 millones) tienen un carácter significativo. La figura 1 muestra

Tabla I. Parámetros hematológicos

	Preestudio	4 meses	Significación
Htc	24,0 ± 3	30,6 ± 3,0	p 0,001
Hgb	8,5 ± 1,2	10,5 ± 1,1	p 0,001
He	2,6 ± 3,7	3,2 ± 0,5	p 0,001
Ret	8,6 ± 4,1	14,5 ± 5,0	NS
VCM	95,1 ± 4,0	95,5 ± 6,6	NS
Plaq	215 ± 80	238 ± 126	NS
Leucoc	5.239 ± 3.491	6.516 ± 1.525	NS
Fe	62,5 ± 9,4	40,0 ± 15,0	NS
IST	26,1 ± 7,8	39,7 ± 18,0	NS
Fer	321 ± 268	266 ± 59	NS

Htc = hematócrito (%); Hgb = hemoglobina (g/dl); He = hematíes (millones); Ret = reticulocitos (%); VCM = volumen corpuscular medio (fl); Plaq = plaquetas (por mil); Leucoc = leucocitos (por mil); Fe = hierro (ng/dl); IST = índice de saturación de transferrina (%); Fer = ferritina (ng/ml); NS = no significativo.

su evolución. Durante los tres primeros meses, el incremento medio de Htc con esta pauta fue de 2,0 ± 0,4 %, y la Hgb, de 0,70 ± 0,21 g/dl. No hubo variaciones significativas a los cuatro meses en lo que respecta al resto de los parámetros estudiados.

No se produjeron modificaciones ni en el número de fármacos hipotensores ni en el número de tomas de los mismos.

Tampoco se observó ninguna reacción frente a la administración del fármaco ni ningún abandono en el tratamiento. No se observó ningún cuadro de encefalopatía hipertensiva, trombosis de fístula o cuadro *flue-like*. La tensión arterial varió desde 152/83 a 155/87 mm, sin carácter significativo.

Las molestias del pinchazo se redujeron a prurito mo-

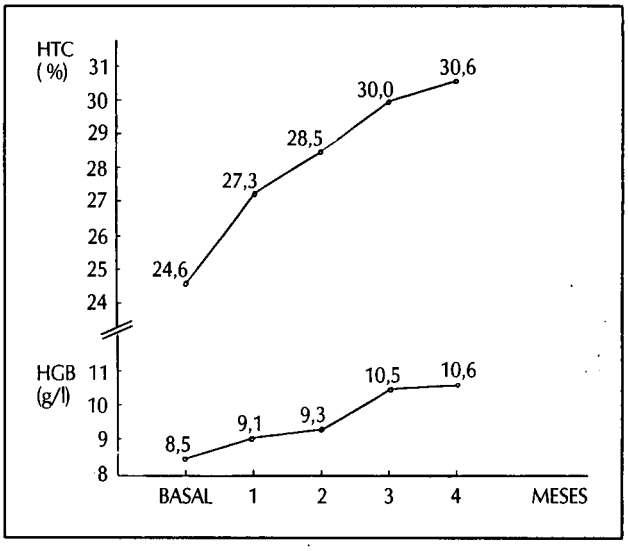

Fig. 1.—Evolución del hematócrito y la hemoglobina de los pacientes en hemodiálisis periódica tratados con 4.000 UI de rHuEPO subcutánea en dosis única semanal.

derado y localizado en alguna ocasión (10 %), que cedió solo y no obligó a la suspensión del tratamiento.

Al mes, siete de los pacientes (70 %) habían notado mayor bienestar, más fuerza y más apetito. A los tres meses, todos los pacientes (100 %) señalaban mejoría en estos parámetros.

A los tres meses, todos se mantenían con 4.000 UI. A los cuatro meses, dos pacientes (20 %) precisaron dosis de 2.000 UI semanales de rHuEPO al sobrepasar los objetivos previstos.

Discusión

Han sido múltiples los factores que se han considerado involucrados en la anemia de la IRCT en HD[2-5]. No obstante, se considera que el déficit de EPO es la causa fundamental de la misma[6-9, 11].

Diversos estudios multicéntricos han observado que la respuesta en el incremento del Htc es dosis-dependiente[8, 9, 11], alcanzándose los valores objetivo a las ocho-doce semanas de tratamiento.

Asimismo se ha observado una vida media más larga en la administración por vía subcutánea, así como una respuesta más rápida cuanto mayor era el número de dosis semanales[18].

Hemos pretendido en este trabajo valorar si, a pesar de una dosis aparentemente baja, por vía subcutánea, y a intervalos largos, se podía obtener un resultado positivo en cuanto a la mejoría de la anemia que, aunque lento, fuera suficiente a los tres meses para mejorar su situación anémica y a la vez evitar alguna de las complicaciones descritas generalmente con la administración intravenosa tres veces a la semana de rHuEPO en dosis habituales (50 UI kg/día). Aun cuando se ha observado que la administración una o dos veces por semana era menos efectiva que una dosis única, nuestros resultados sugieren que es una opción terapéutica válida[9, 10, 21, 22].

Dado que la mayoría de pacientes en IRCT en HD presentan déficit de hierro[6], hemos hecho especial hincapié en dar suplementos de hierro i.v. para mantener IST superiores al 20 %.

La biodisponibilidad de la rHuEPO en administración SC, aun cuando sólo es absorbida en un 20 %, permite niveles efectivos de dos-tres días (cuarenta y ocho-setenta y dos horas), frente a las ocho-doce horas de efectividad de la vía intravenosa[16, 20]. Compartimos, asimismo, la opinión de MacDougall[21, 22] en cuanto a la falta de necesidad de los elevados picos de rHuEPO conseguidos tras administración intravenosa.

En resumen, consideramos que la administración de rHuEPO subcutánea unisemanal es una alternativa eficaz, cómoda, sin efectos secundarios y económica en el tratamiento de la anemia de la IRCT en HD.

Bibliografía

1. Adamson JW, Eschbach J y Finch CA: The kidney and erythropoiesis. *Am J Med* 44:725-733, 1968.
2. Eschbach J y Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 28:1-5, 1985.
3. Chaplin H Jr y Mollinson PL: Red cell life-span in nephritis and in hepatic cirrhosis. *Clin Sci* 12:351-360, 1953.
4. McGenigle RJ, Wallin JD, Shadduck R y Fischer K: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:437-444, 1984.
5. Castaldi PA, Rotemberg MC y Stewart: The bleeding disorder in uremia. A quantitative platelet defect. *Lancet* 2:66-69, 1966.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of Phase I and II. Clinical Trial. *N Eng J Med* 316:73-78, 1987.
7. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MP y Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA in the anemia of patients mantained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2:1175-1178, 1986.
8. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano MD, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Lundin P, Nissenson AR, Ogden DA, Paaganini EP, Rader B, Rutsky EA, Stivelman J, Stone WJ, Teschan P, Van Stone JC, Van Wyck DB, Zuckermann K y Adamson JW: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: Results of a phase III, multicenter clinical trial. *Ann Int Med* 111:992-1000, 1990.
9. Bommer J, Kagel M, Schoeppe W, Brudhorst R, Samtleben W, Bramsiepe P y Sgigalia P: Dose related effects of rHuEPO: results of a multicenter trial in patients with end stage renal disease. Treatment of renal anemia with rHuEPO. *Contr Nephrol* 66:85-93, 1988.
10. Muirhead N, Keown PA, Slaughter D y Mazabesi R: Recombinant human erythropoietin in the anemia of CRF: A pharmacokinetic study. *Nephrol Dial Transp* 3:499, 1988.
11. Akizawa T y Koshiva S: Clinical effect of rHuEPO on anemia associated with chronic renal failure. A multi-institutional study in Japan. *Int J Art Org* 11:343-350, 1988.
12. Lim VS, Degowin RL, Zavala D, Kichner PT, Abels R, Perry P y Fangman J: Recombinant human erythropoietin treatment in pre- dialysis patients. *Ann Int Med* 110:108-114, 1989.
13. Eschbach JW, Kelly MR, Halley NR, Abels RI y Adamson JW: Correction of anemia in progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *New Eng J Med* 321:158-163, 1989.
14. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G y Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 2:406, 1986.
15. Granolleras C y Staldom S: Experience with daily subcutaneous rHuEPO in HD patients maintained on iv rHuEPO thrice weekly. *Contr Nephrol* (in press), 1989.
16. Frenken LAM y Koene MAP: Recombinant human erythropoietin and the effects of different routes of administration. *Nefrología* (Suppl. 2):33-38, 1990.
17. MacDougall IC, Roberts DE, Neubort P, Dharmena D, Coles GA y Williams JD: Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal and subcutaneous recombinant erythropoietin in patients in CAPD. *Contr Nephrol* 76:118, 1989.
18. Egrie JC, Eschbach JW, McGuire T y Adamson JW: Pharmacokinetics of rHuEPO administered to HD patients. *Kidney Int* 33:262, 1988.
19. MacDougall IC, Roberts DE, Neubert P, Douglas A, Gerald A, Coles J y Milliams D: Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal and subcutaneous recombinant erythropoietin in patients in CAPD. *Contr Nephrol Erythropoietin: From Molecular Structure to Clinical Application* 114, 1990
20. Barnas U, Watzinger U, Peer G, Mayer G y Graft H: Subcutaneous versus intravenous administration of human recombinant erythropoietin in patients in chronic hemodialysis. *Nefrología* X (Suppl. 2):116-121, 1990.
21. MacDougall IC, Neubert P, Coles GA, Roberts DE, Dharmasena AD y Williams JD: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients in continuos ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1:425-427, 1989.
22. MacDougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA y Williams JD: Recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia: An update. *Nefrología* X (Suppl. 2):23-32, 1990.