

ORIGINALES

Tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica en prediálisis con eritropoyetina humana recombinante autoadministrada en dosis única semanal subcutánea

A. Caridad, F. Sigüenza y F. Maduell

Servicio de Nefrología. Hospital Lluís Alcany. Xàtiva.

RESUMEN

Hemos estudiado 22 pacientes, 12 varones y 10 hembras, afectados de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en tratamiento ambulatorio, a los que hemos administrado 4.000 UI de rHuEPO subcutánea en dosis única semanal durante seis meses. Todos ellos presentaban anemia renal con hematocritos (Htc) entre 20-27%, con una media de $23,2 \pm 2,1$ y sin déficit de hierro ni enfermedades inflamatorias crónicas o neoplasias. Se valoran factores generales como peso, tensión arterial, evolución renal y complicaciones, así como parámetros hematométricos y bioquímicos. Todos ellos seguían una dieta de 40 g de proteínas, y eran tratados con suplementos de hierro y medicación específica en cada caso. El objetivo de alcanzar HTC superiores a 30 se alcanzó a los tres meses (M: $23,2 \pm 2,1$ vs $31,6 \pm 5,7\%$). No hubo deterioro significativo de la función renal ni variaciones significativas de la tensión arterial ni de las dosis de hipotensores.

En nuestra opinión, el tratamiento de la IRCT con rHuEPO subcutánea ambulatoria en dosis única semanal es un tratamiento eficaz, cómodo, económico, exento de complicaciones y que permite una mejor calidad de vida al paciente con IRCT.

Palabras clave: **Insuficiencia renal crónica terminal. Eritropoyetina subcutánea. Unidosis semanal.**

TREATMENT OF THE ANEMIA IN END STAGE RENAL DISEASE BEFORE DIALYSIS WITH SUBCUTANEOUS RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN SELF ADMINISTERED ONCE-A-WEEK

SUMMARY

We have studied 22 patients, 12 male and 10 female, affected of ESRD under ambulatory treatment. They have received 4.000 u.i. rHuEPO subcutaneously once-a-week during six months. All of them had renal anemia with haematocrits between 20-27% (M: 23.2 ± 2.1), without iron deficiency nor chronic inflammatory disease or neoplasia. We have studied general parameters, like weight, blood pressure, and the evolution of renal function, as well as ferrokinetics and biochemical parameters and clinical complications. All patients had a 40 g protein diet and iron supplementation as well as specific

Correspondencia: Dr. Antonio Caridad Monforte.
Servicio de Nefrología.
Hospital Lluís Alcany.
46800 Xàtiva (Valencia).

medication in each case. We try to achieve HTC over 30%. All the patients responded to treatment and presented a slow but regular increase in HTC during the first three months (23.3 ± 2.1 vs $31.6 \pm 5.7\%$) and after they maintained stable. There was no significant deterioration of renal function nor significant variations in blood pressure or antihypertensive medication.

We think that treatment of ESRD patients with a single once-a-week subcutaneous ambulatory dose of rHuEPO is an efficient, comfortable, cheap and without complications treatment that gives a better quality of life to this patients.

Key words: *End stage renal disease. Subcutaneous Erythropoietin.*

Introducción

La insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) cursa casi invariablemente con anemia¹. Entre los factores que contribuyen a esta anemia se incluyen: el déficit absoluto o relativo de eritropoyetina^{2,3}, la disminución de la supervivencia de los hematíes⁴, así como el efecto de la retención de los inhibidores de la eritropoyesis⁵.

La anemia de la IRCT ha sido tratada con notable éxito con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) desde su aparición⁶⁻⁷⁻⁸. En un principio se administró a pacientes con IRCT en hemodiálisis (HD), y la vía de administración fue la intravenosa en dosis variables. Tras estudios farmacocinéticos en función de la vía de administración⁹, dio comienzo en pacientes en HD la administración subcutánea (SC) y los estudios comparativos de vías¹⁰⁻¹³. A la vista de los resultados obtenidos hay cada vez más evidencias de las ventajas de la vía subcutánea tanto en lo que se refiere a la disminución de las dosis como a la menor presencia de efectos secundarios¹⁴⁻¹⁶.

Por otra parte, los pacientes con IRCT que todavía no han entrado en HD comienzan a desarrollar anemia cuando el aclaramiento de creatinina disminuye por debajo de 25 ml/min. Los buenos resultados obtenidos con rHuEPO en HD han dado lugar a múltiples estudios de administración de rHuEPO a pacientes con IRCT en prediálisis (IRCTP) por diferentes vías de administración y con diferentes pautas¹⁷⁻²¹.

En nuestro trabajo hemos estudiado la respuesta de los pacientes con IRCTP a una pauta de administración subcutánea original respecto a la habitual, pero que ha dado buenos resultados en los pacientes en HD²². Dadas las características ambulatorias crónicas de estos pacientes, pretendemos valorar si la autoadministración subcutánea unisemanal de 4.000 UI permite una mejora aceptable de su hematocrito (Htc) y de su estado general, con ausencia de efectos adversos importantes, con una pauta cómoda a la par que económica de tratamiento.

Material y métodos

Hemos realizado el estudio en 22 pacientes con IRCTP con aclaramiento de creatinina < 25 ml/min en tratamien-

to ambulatorio, 12 varones y 10 hembras, con edades comprendidas entre los 54 y 75 años, con una edad media de $65 \pm 6,9$ años y un peso entre 42 y 73 kg (M: $56,9 \pm 9,0$).

Su patología nefrológica original era variada. Todos ellos presentaban anemia renal con hematocritos (Htc) entre 20 y 27% (M: $23,2 \pm 2,1$). Ninguno presentaba déficit de hierro (Fe) antes de iniciar el tratamiento, ya que establecimos como condición niveles de ferritina (Fer) superiores a 100 ng/ml (M: 221 ± 184) y un índice de saturación de transferrina (IST) superior al 20% (M: $20,6 \pm 20,4$). No había en el momento de inicio del protocolo ningún paciente conocidas con infecciones crónicas o neoplasias.

El seguimiento del estudio fue de seis meses en un principio, aunque dados los buenos resultados obtenidos se continuaron los tratamientos, siendo en la actualidad varios los pacientes que superan el año de seguimiento.

Se les administró hierro en forma de sulfato férrico (Tardyferon), un comprimido diario durante todo el tratamiento, salvo a aquellos que o bien no alcanzaban el mínimo establecido de ferritina y/o IST, a los cuales se les suplementaba con gluconato férrico 65 mg intravenoso, un día a la semana, junto con dos comprimidos vía oral hasta alcanzar dichos valores, o bien, en caso de exceder las cifras máximas (IST > 50% Fer > 1.000 ng/ml), se les suprimía el Fe (no hubo ningún caso). En los pacientes que previo al estudio no alcanzaban los valores mínimos se estableció la misma pauta inicial de reposición de Fe previo al inicio de tratamiento con eritropoyetina.

Durante el período de estudio se valoraron factores generales como peso, EPO/kg, tensión arterial y frecuencia cardíaca. Se practicaron controles analíticos mensuales de Htc, hemoglobina (Hgb), hematíes (He), leucocitos (Leuc), plaquetas (Plaq), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), índice de saturación de transferrina (IST), ferritina (Fer), reticulocitos (Ret), así como parámetros bioquímicos básicos como urea (U), creatinina (Cr), sodio (Na) y potasio (K). Se calculó la curva de deterioro de la IRC con la inversa de la $Cr \times 100$ ($1/Cr \times 100$). Asimismo se les pidió una valoración subjetiva sobre una escala del uno al cinco de parámetros subjetivos como fuerza, apetito, bienestar, molestias del pinchazo o reacción local al mismo. También fueron motivo de valoración los abandonos del tratamiento que se pu-

dieran producir y la cantidad de hipotensores y número de tomas que consumían.

Todos ellos llevaban dieta de 40 g de proteínas, complejo polivitamínico y Fe oral, variando según analíticas la terapéutica a base de quelantes del fósforo o vitamina D.

Se estableció como objetivo el mantenimiento de Htc entre 30-35 %. Si se sobrepasaba dicha cifra, se reducía la dosis de rHuEPO a 2.000 UI retirándose la misma si con dicha cantidad seguía con cifras superiores en el siguiente control mensual. Por el contrario, se volvía a reanudar con 4.000 UI tan pronto como el Htc disminuía por debajo del 35 %.

Todos ellos acudían mensualmente a las consultas externas de Nefrología, donde habíamos establecido un día a la semana para la unidad de eritropoyetina, a la cual estaban asignados de modo fijo un nefrólogo y un diplomado en enfermería que se encargaban del seguimiento del protocolo, y donde, a la vez que se les realizaban los controles analíticos pertinentes, se les entregaba la rHuEPO para su administración domiciliaria subcutánea por el ATS de zona.

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

Resultados

La dosis de 4.000 UI de rHuEPO por vía subcutánea (un vial) en dosis única semanal representaba para una media de peso de $56,9 \pm 9,0$ kg una dosis media de $71,8 \pm 11,5$ kg/semana.

La tabla I muestra la evolución de los parámetros ge-

nerales y bioquímicos del estudio al comienzo, así como a los tres meses y al finalizar el mismo. No se produjeron variaciones significativas en dichos parámetros, con la única excepción de la urea a los seis meses. Se observó un ligero aumento de peso (NS), con disminuciones moderadas de las dosis de rHuEPO (NS) tanto totales como por kilo de peso, al ir alcanzando algunos pacientes las cifras máximas establecidas de Htc y ver, por tanto, reducidas sus dosis. No hubo deterioro significativo de la función renal, y las curvas evolutivas no se diferenciaron significativamente de aquellos pacientes en situación de IRCT sin tratamiento con rHuEPO. Tampoco hubo variaciones significativas en las cifras de TAS y TAD ni en el número de fármacos hipotensores.

La tabla II muestra la evolución a los tres y seis meses de los parámetros hematológicos. Se observaron incrementos significativos tanto a los tres como a los seis meses en las cifras de Htc, Hgb y Hem, sin modificaciones significativas en el resto de los parámetros hematométricos y ferrocínéticos. Observamos cómo a los tres meses se habían alcanzado los objetivos del estudio, manteniéndose las cifras estables hasta los seis meses, en lo que podríamos considerar como fase de mantenimiento.

La figura 1 muestra la evolución mensual de los principales parámetros hematométricos, y observamos que al primer mes se producía un incremento del Htc y de la Hgb.

Los pacientes manifestaron una mejoría subjetiva rápida, antes incluso de variaciones significativas del Htc, en lo que se refiere a fuerza, bienestar y apetito. No se produjo ningún abandono terapéutico a lo largo del estudio. No hubo reacciones adversas a la medicación y sólo cuatro de los pacientes refirieron ocasionalmente prurito inmediato en la zona del pinchazo, que cedió a las pocas horas.

Tabla I. Parámetros generales

	PRE	3 M	SIG	6 M	SIG
Peso	56,9 \pm 9,0	57,9 \pm 9,1	NS	58,3 \pm 9,7	NS
EPO T	4.000 \pm 0	3.818 \pm 603	NS	3.600 \pm 844	NS
EPO/kg	71,8 \pm 11	67,6 \pm 16	NS	61,8 \pm 14	NS
TAS	152 \pm 14	165 \pm 20	NS	166 \pm 14	NS
TAD	78 \pm 9	80 \pm 10	NS	84 \pm 5,7	NS
Urea	163 \pm 28	160 \pm 41	NS	198 \pm 41	p < 0,01
Cr	5,0 \pm 1,3	4,9 \pm 1,6	NS	6,0 \pm 2,3	NS
1/Cr	21,4 \pm 6,3	22,4 \pm 7,7	NS	19,0 \pm 8,3	NS
Na	139 \pm 3,9	141 \pm 5,3	NS	141 \pm 3,5	NS
K	5,2 \pm 0,7	5,6 \pm 0,7	NS	5,8 \pm 1,1	NS
HPT	1,4 \pm 0,6	1,5 \pm 0,6	NS	1,6 \pm 0,7	NS

PRE: Valor al inicio. 3 y 6 M: a los 3 y 6 meses.
 EPO T: rHuEPO en unidades internacionales/semana.
 EPO/kg: rHuEPO por kg de peso en UI/semana.
 TAS: Tensión arterial sistólica en mmHg.
 TAD: Tensión arterial diastólica en mmHg.
 Urea: mg/ml. Cr: Creatinina en mg/ml.
 1/Cr: Inversa de la creatinina \times 100.
 Na: Sodio en mEq/l. K: Potasio en mEq/l.
 HPT: Dosis hipotensores/día. NS: No significativo.

Tabla II. Parámetros hematológicos

	PRE		3 M		SIG	6 M		SIG
Htc.....	23,2 ±	2,1	31,6 ±	5,7	p < 0,01	31,6 ±	2,1	p < 0,01
Hgb.....	7,5 ±	0,9	10,5 ±	1,8	p < 0,01	10,3 ±	0,7	p < 0,01
He.....	2,5 ±	0,20	3,5 ±	0,6	p < 0,01	3,3 ±	0,3	p < 0,01
Leuc.....	7.481 ± 1.723		7.436 ± 1.609		NS	6.640 ± 1.778		NS
Plaq.....	268 ±	60	257 ±	41	NS	251 ±	41	NS
Reti.....	11,7 ±	5,8	9,3 ±	4,6	NS	10,0 ±	2,4	NS
VCM.....	90,0 ±	6,0	89,2 ±	6,6	NS	91,5 ±	6,4	NS
HCM.....	30,0 ±	2,8	29,7 ±	2,8	NS	30,4 ±	2,2	NS
Sid.....	33,8 ±	17,5	45,8 ±	23,0	NS	32,8 ±	13,1	NS
IST.....	20,6 ±	20,4	25,5 ±	12,7	NS	23,1 ±	12,6	NS
Fer.....	221 ±	184	194 ±	165	NS	205 ±	264	NS

Htc: Hematócrito en %. Hgb: Hemoglobina (g/dl); He: Hematías (10⁹/mm³); Leuc: Leucocitos (10⁹/mm³); Plaq: Plaquetas (×10⁹/mm³); RETI: Reticulocitos (%); VCM: Volumen corpuscular medio (fl); HCM: Hemoglobina corpuscular media (pg); Sid: Sideremia: (ng/dl); IST: Índice de saturación de transferrina (%); Fer: Ferritina (ng/dl).
 SIG: Significación estadística. NS: No significativo. PRE: Inicio del estudio. 3 M: 3 meses; 6 M: 6 meses.

Discusión

Los factores involucrados en la anemia de la IRCT son múltiples²⁻⁴, pero se considera el déficit de EPO la causa fundamental de la misma⁵⁻⁷.

Diversos estudios multicéntricos han observado que la respuesta en el incremento del Htc es dosis-dependiente^{8,9,23,24}, alcanzándose los valores objetivos a las ocho-doce semanas de tratamiento.

Se ha observado también 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^{9-11,25}. Ello hace que la vía subcutánea sea cada vez más la preferida para tratamiento de la anemia renal^{22,26,27}.

Compartimos asimismo la opinión de Mac Dougall^{6,28} en cuanto a la falta de necesidad de los elevados picos de rHuEPO conseguidos tras administración intravenosa.

Por otra parte, lo que en un principio fue tratamiento

reservado a los pacientes en HD para el tratamiento de la anemia, se ha extendido, como no podía ser menos, a aquellos pacientes con IRCT que, sin precisar todavía HD, presentan también anemia por déficit de eritropoyetina, siendo cada vez más los autores que presentan experiencias con este grupo de pacientes^{17,19-21}.

En nuestro trabajo hemos querido valorar la efectividad de una pauta terapéutica por vía subcutánea que sea suficiente para conseguir una mejoría paulatina de la anemia y que fuera cómoda para el paciente, con ausencia de efectos secundarios, así como económica para el sistema de salud.

Como se observa en la figura 1 y en la tabla II, al mes ya se ha conseguido una mejoría de los parámetros evaluados (Htc, Hg y He), que alcanzan a los tres meses los objetivos previstos, sin variaciones significativas en el resto de los parámetros hematológicos o bioquímicos estudiados. Hay que destacar la ausencia de variaciones significativas en lo que concierne a tensión arterial y, como han descrito otros autores¹⁸, el no empeoramiento de la función renal en los pacientes sometidos a rHuEPO durante el tiempo del estudio. El incremento de la urea a los seis meses lo atribuimos, más que a la evolución de la IRCT, que no es significativa con los datos de Cr y 1/Cr, a una mejor alimentación al producirse mejoría del estado general.

En resumen, consideramos que la autoadministración ambulatoria de dosis bajas subcutáneas unisemanales es una alternativa eficaz, cómoda, sin efectos secundarios ni mayor deterioro de la función renal y económica en el tratamiento de la anemia de la IRCTP.

Bibliografía

1. Quereda C, Escribano L, Matesanz R, Orofino L, Teruel JL y Ortuño J: Historia natural de la anemia en hemodiálisis. *Nefrología*, X:2-7, 1990.
2. Adamson JW, Eschbach J y Finch CA: The kidney and eritropoyesis. *Am J Med*, 44:725-733, 1968.

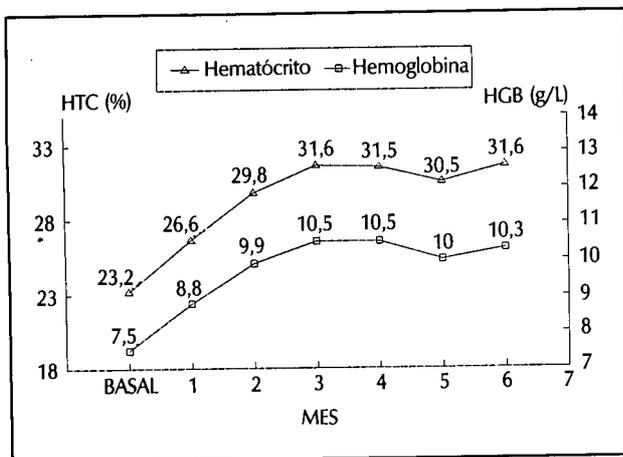


Fig. 1.—Evolución del hematocrito y hemoglobina.

A. CARIDAD y cols.

3. Eschbach JW y Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int*, 28:725-733, 1985.
4. Chaplin H Jr y Mollison PL: Red cell life span in nephritis and in hepatic cirrhosis. *Clin Sci*, 12:351-360, 1985.
5. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK y Fisher W: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int*, 25:437-444, 1984.
6. MacDougall JC, Hutton RD, Cavill I, Coles A y Williams D: Recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia. An Update. *Nefrología*, X-2:23-32, 1991.
7. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brownw JK y Adamson JW: Correction of anemia of end-stage renal disease. Results of phase I and II. Clinical trial. *N Eng J Med*, 316:73-78, 1987.
8. Bommer J, Alexiou C, Muhler-Buhl U, Eifert J y Ritz E: Recombinant Human Erythropoietin therapy in hemodialysis: patients-dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2:238-242, 1987.
9. Kampf D, Kahl A, Passlick J, Eckardt KU, Ehmer B, Jacobs C, Baumeiou A, Grabensee B y Gahl GM: Single dose kinetics of Recombinant Human Erythropoietin after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration. *Cont Nephrol*, 76:106-111, 1989.
10. Frenken LAM y Koene RAP: Recombinant Human Erythropoietin and the effects of different routes of administration. *Nefrología*, X-2:33-37, 1990.
11. Barnas U, Watzinger U, Peer G, Mayer G y Graf: Subcutaneous versus intravenous administration of human recombinant erythropoietin in patients in chronic hemodialysis. *Nefrología*, X, 2:116-120, 1990.
12. Granolleras C y Shaldon S: Experience with daily subcutaneous rHuEPO in HD patients in chronic hemodialysis. *Cont Nephrol* (en prensa), 1989.
13. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G y Ziegler T: Subcutaneous Erythropoietin. *Lancet*, 2:406, 1986.
14. MacDougall IC, Hutton RD, Coles GA y Williams JD: The use of erythropoietin in Renal Failure. *Postgrad Med J*, 67(783):9-15, 1991.
15. Granolleras C, Branger B, Deshodt G, Shaldon S, Nonnast-Daniel B y Pollock M: Two years of experience of daily self administered erythropoietin. *Blood Purif*, 8:268-271, 1990.
16. MacDougall IC, Jones JM, Robinson MI, Miles JB, Coles GA y Williams JD: Subcutaneous Erythropoietin therapy: Comparison of three different sites of injection. *Contrib Nephrol*, 88:152-156, 1991.
17. Eschbach JW, Michael MD, Kelly R, Haley NR, Abels RI y Adamson JW: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Eng J Med*, 321(3):158-162, 1989.
18. Koene AP y Frenken AM: Does treatment of pre-dialysis patients with recombinant erythropoietin compromise renal function? *Nefrología*, X, 2:131-136, 1990.
19. Koene RAP, Frenken LAM, Wetzels JFM, Sluiter HE, Schrijver G, Verberkmoes R y Michielsen P: Treatment of predialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Contrib Nephrol*, 76:242-249, 1989.
20. Frenken LAM, Verberkmoes R, Michielsen P y Koene RAP: Efficacy and tolerance of treatment with recombinant human erythropoietin in chronic renal failure (Pre-Dialysis) patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:782-786, 1989.
21. Onoyama K, Kumagai H, Takeda K, Shimamatsu K y Fujishima M: Effects of human recombinant erythropoietin on anemia, systemic haemodynamics and renal function in predialysis renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*, 4:966-970, 1989.
22. Caridad A, Maduell F y Sigüenza F: Corrección de la anemia en los pacientes en hemodiálisis con dosis única semanal de eritropoyetina humana recombinante por vía subcutánea. *Nefrología*, 1:53-56, 1992.
23. Bommer J, Kagel M, Schoeppe W, Brudhorst R, Santleben W, Brandiseppe P y Sgigalia P: Dose related effects of rHuEPO: results of a multicenter trial in patients with end stage renal disease. *Contr Nephrol*, 66:85-93, 1988.
24. Akizawa T y Koshiva S: Clinical effect of rHuEPO on anemia associate with chronic renal failure. A multi-institutional study in Japan. *Int J Art Org*, 11:343-359, 1988.
25. Egrie JC, Eschbach JW, McGuire T y Adamson JW: Pharmacokinetics of rHuEPO administered to HD patients. *Kidney Int*, 33:262, 1988.
26. MacDougall IC, Hutton RD, Coles GA y Williams JD: The use of erythropoietin in renal failure. *Postgrad Med J*, 67:9-15, 1991.
27. Granolleras C, Branger B, Deschodt G, Shaldon S, Nonnast-Daniel B y Pollock M: Two years experience of daily self-administered subcutaneous erythropoietin. *Blood Purif*, 8:268-271, 1990.
28. MacDougall IC, Neubert P, Coles GA, Roberts DE, Dharmasena AD y Williams JD: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet*, 1:424-427, 1989.