

# Eritropoyetina a dosis bajas en hemodiálisis. Utilidad y eficacia de la vía subcutánea

L. Sánchez Rodríguez, E. Martín Escobar, J. Usón y F. Tomero

Sección de Nefrología. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca.

## RESUMEN

Para valorar la utilidad de la vía subcutánea y del empleo de dosis bajas de eritropoyetina recombinante humana (EPO), hemos estudiado 28 pacientes en tratamiento con hemodiálisis, que recibieron EPO durante un período de siete a trece meses. En 13 pacientes se empleó la vía intravenosa (i.v.) y en 15 pacientes la vía subcutánea (s.c.). Inicialmente se administraron 75 U/kg/semana en tres dosis en ambos grupos. Seis pacientes del grupo i.v. ya venían recibiendo EPO previamente, incluyéndose en el grupo únicamente para valorar la dosis de mantenimiento. Todos los pacientes mantenían niveles de ferritina superiores a 50 µg/l y saturación de la transferrina superior al 20%, recibiendo hierro oral o intravenoso según necesidades.

No existían diferencias significativas, entre los dos grupos, en las cifras de Hb y Hto antes del tratamiento, durante el tiempo en que se encontraron por encima de las cifras de Hb y Hto consideradas objetivo (Hb > 10 g/dl y Hto > 30%) ni al final del estudio. La dosis media de EPO, expresada como U/kg/semana, durante el período con cifras de Hb y Hto superiores al objetivo, fue significativamente más baja en el grupo s.c. ( $73,41 \pm 10,03$ ) que en el grupo i.v. ( $118,75 \pm 11,66$ ), al igual que el coste por kg y semana. No hubo diferencias significativas, entre ambos grupos, en el tiempo necesario para alcanzar las cifras objetivo (3,6 meses grupo i.v. versus 3,9 meses grupo s.c.), ni en la incidencia de HTA, siendo ésta globalmente del 28,6%. Los pacientes toleraron perfectamente la vía subcutánea.

Concluimos que la administración subcutánea de EPO en hemodiálisis periódica es una alternativa eficaz, eficiente y sin problemas de tolerancia para el paciente. Las dosis bajas iniciales de EPO pueden reducir la incidencia de complicaciones.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Anemia. Eritropoyetina. Dosis bajas. Administración subcutánea.**

## LOW DOSES OF EPO IN HEMODIALYSIS. USEFULNESS AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS ROUTE

### SUMMARY

In order to determine the usefulness of subcutaneous administration and utilization of low-dose human recombinant erythropoietin (EPO), we studied 28 hemodialysis patients who received EPO during 7-13 months. EPO was infused intravenously (iv) in 13 patients and given subcutaneously (sc) in 15 patients. The initial EPO dose was 75 U/kg thrice

Correspondencia: Dr. Eduardo Martín Escobar.  
Sección de Nefrología.  
Hospital General Virgen de la Luz.  
Ctra. Madrid, s/n.  
16002 Cuenca.

weekly in both groups. Six iv group had been previously treated with EPO and were included only to evaluate the maintenance dose. All patients maintained ferritin and transferrin saturation levels higher than 50 µg/l and 20% respectively, and received intravenous or oral iron, when necessary.

There was not statistically significant differences between both groups related to hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hto) levels, either before the treatment, or during the time the levels of Hb and Hto were over the target goal (Hb > 10 g/dl and Hto > 30%), or at the end of the assay. The average EPO dose in U/kg/week, during the period Hb and Hto levels were over the target goal, was significantly lower in sc group (73.41 ± 10.03) than in iv group (118.75 ± 11.66), as it was with the cost per kg and per week. Non significance was found, between both groups, either in the time necessary to reach the desired levels (3.6 months in iv group versus 3.9 months in sc group), or in the arterial hypertension global incidence (28,6%). Sc route was perfectly tolerated.

In summary, these results suggest that subcutaneous administration could be an effective and well tolerated alternative treatment in hemodialysis patients. Initial low-dose of EPO could reduce the incidence of adverse effects.

**Key words: Hemodialysis. Anemia. Erythropoietin. Low-dose. Administration. Subcutaneous.**

## Introducción

Tras la publicación de los primeros ensayos clínicos sobre el uso de eritropoyetina humana recombinante (EPO) en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC)<sup>1,2</sup>, en los cuales se empleaban dosis que, hoy en día, nos parecen excesivas, la presión ejercida por las formas de pago del tratamiento por Medicare en EE. UU.<sup>3</sup>, así como la repercusión que han podido tener los recortes presupuestarios en materia de Sanidad en Europa, han motivado el ensayo de protocolos de tratamiento con dosis de EPO iniciales más bajas, además de haber inducido un empleo más racional de la ferroterapia, tanto oral como intravenosa<sup>4</sup>. Se han conseguido los mismos resultados con dosis iniciales inferiores a 150 U/kg/semana, posiblemente con menor incidencia de efectos secundarios<sup>5,6</sup> por el ascenso lento y gradual en las cifras de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) y con dosis de mantenimiento igualmente inferiores a las utilizadas previamente<sup>4</sup>.

Por otra parte, la experiencia en pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal ha demostrado la posibilidad de administrar dosis inferiores de EPO cuando se emplea la vía subcutánea (s.c.), comparativamente con la vía intravenosa (i.v.), debido a su comportamiento farmacocinético<sup>7-9</sup>.

A la vista de los excelentes resultados publicados con dosis bajas y utilizando la vía s.c., decidimos valorar en nuestra Unidad la utilidad y eficacia de las dosis bajas iniciales de EPO, tanto por vía i.v. como s.c., así como comparar las necesidades de EPO una vez alcanzadas las cifras objetivo de Hb y Hto.

## Materiales y métodos

Las características generales de los pacientes se resumen en la tabla I. Trece pacientes recibieron EPO por vía

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

Pacientes	Grupo i.v.	Grupo s.c.	
Sexo:			
Hombres .....	4	11	NS
Mujeres .....	9	4	
Edad media ± DT (años)	55,31 ± 10,85	58,4 ± 14,37	NS
Rango .....	37-70	29-76	
Tiempo en HD (meses):			
Media ± DT .....	66 ± 26,75	33,4 ± 24,37	p < 0,01
Rango .....	39-144	7-78	

DT: Desviación típica.

NS: No diferencias estadísticamente significativas.

intravenosa (grupo i.v.) durante un período medio de 18,8 meses (once a treinta y siete meses), y 15 pacientes recibieron EPO por vía subcutánea (grupo s.c.) durante un período medio de 9,9 meses (siete a trece meses), habiendo alcanzado todos los pacientes las cifras de hemoglobina y hematocrito consideradas objetivo (Hb superior a 10 g/dl y Hto superior a 30%). De los 13 pacientes del grupo i.v., siete de ellos iniciaron el tratamiento con dosis bajas de EPO, 75 U/kg/semana en tres dosis, mientras los otros seis ya estaban en tratamiento antes del inicio del estudio, habiendo comenzado con dosis de 150 U/kg/semana, si bien se encontraban ya en fase estable, habiendo alcanzado las cifras objetivo de Hb y Hto. Los 15 pacientes del grupo s.c. recibieron 75 U/kg/semana inicialmente. Tanto en el grupo i.v. como en el s.c. se aumentó la dosis a 150 U/kg/semana si el ascenso de la Hb/Hto fue inferior al 10% a las cuatro semanas; posteriores aumentos fueron de 60 U/kg/semana.

Ambos grupos recibían tres dosis semanales de EPO, el grupo i.v. al finalizar la sesión de hemodiálisis y el grupo s.c. antes de cada sesión. La dosis en ambos grupos se ajustó, una vez conseguidas las cifras objetivo, men-

sualmente, cuando fue preciso, para mantener las cifras de Hb y Hto entre 10 y 12 g/dl y 30 a 35 % respectivamente. Todos los pacientes recibieron ácido fólico y suplemento multivitamínico, así como hierro por vía oral o intravenoso, si era necesario, para mantener una saturación de transferrina superior al 20 % y una ferritina superior a 50 µg/l.

Hemos valorado la dosis media de EPO por kilogramo y semana durante todo el tiempo en que los pacientes estuvieron por encima de la Hb y Hto objetivo en ambos grupos (máximo doce meses), así como las cifras de Hb y Hto durante este período y al final del estudio (31-XII-91). Igualmente valoramos la incidencia de hipertensión arterial (HTA) antes y durante el tratamiento con EPO, así como el agravamiento de la misma (aumento de las necesidades de medicación o complicaciones hipertensivas).

El estudio estadístico se ha realizado por comparación de muestras independientes (t de Student), Chi cuadrado y test de Fisher según los casos, empleando el programa estadístico R-Sigma Babel de Horus Hardware.

### Resultados

No pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas en las cifras de Hb y Hto antes del tratamiento, las cifras medias durante el tiempo en que se encontraban por encima del objetivo ni entre las cifras de Hb y Hto al final del período de estudio (tabla II). Ningún paciente rechazó la administración subcutánea por dolor u otras molestias, por lo cual podemos admitir que la tolerancia de la vía subcutánea fue buena.

El tiempo en que se alcanzaron las cifras objetivo fue de 3,6 meses (dos-cinco meses de rango) en los siete pacientes del grupo i.v. que comenzaron con dosis bajas de EPO, mientras que en el grupo s.c. fue de 3,9 meses (dos-nueve meses de rango).

La dosis de EPO por kilogramo de peso y semana que recibieron los pacientes del grupo s.c., como media durante el período de estudio, fue de (media ± error estándar)

**Tabla II.** Evolución de los parámetros hematológicos

	Grupo i.v.	(N)	Grupo s.c.	(N)	
Pretratamiento:					
Hb.....	7,04 ± 0,41	7	7,77 ± 0,56	15	NS
Hto .....	21,41 ± 1,20	7	23,40 ± 2,16	15	NS
Período sobre objetivo:					
Hb.....	10,66 ± 0,62	13	10,78 ± 0,67	15	NS
Hto .....	32,30 ± 1,95	13	32,27 ± 1,63	15	NS
Final del estudio:					
Hb.....	10,49 ± 0,66	13	10,66 ± 0,82	15	NS
Hto .....	31,18 ± 2,62	13	31,15 ± 1,88	15	NS

Las cifras se expresan como media ± desviación típica.  
NS: No diferencias estadísticamente significativas.

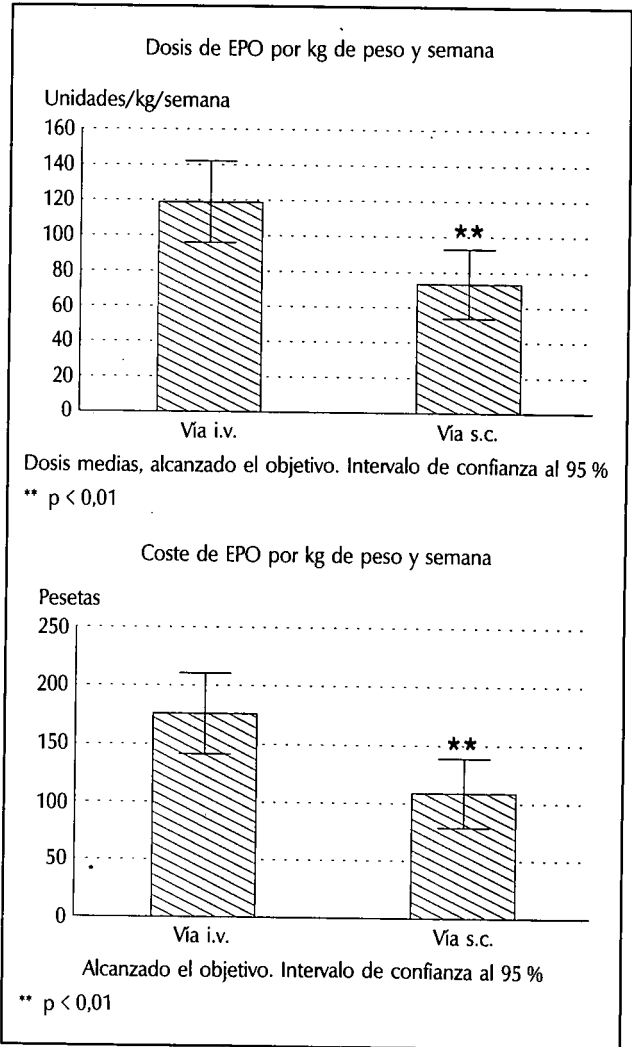


Fig. 1.—Grupo i.v. versus grupo s.c..

dar) 73,41 ± 10,03 U frente a 118,75 ± 11,66 del grupo i.v., diferencia estadísticamente significativa (p < 0,01). Igualmente, la diferencia de coste fue de 109 ptas/kg/semana en el grupo s.c. frente a 176 ptas/kg/semana en el grupo i.v. (fig. 1).

En el grupo i.v., cuatro pacientes presentaban HTA antes del tratamiento y, tras el mismo, tan sólo en cinco enfermos empeoró o apareció de nuevo. En el grupo s.c., tres pacientes presentaban HTA y en tres pacientes empeoró o apareció de nuevo. Evidentemente no existían diferencias en este aspecto entre los dos grupos, siendo la incidencia de HTA previa al tratamiento del 25 % y la aparición o empeoramiento de la misma del 28,6 % en el total de pacientes. La incidencia de trombosis en el acceso vascular u otras complicaciones fue muy escasa (un caso en el grupo s.c. por causas parietales), por lo que no fue valorada.

## Discusión

La mayoría de trabajos publicados que comparan las vías de administración de EPO subcutánea e intravenosa, tres veces por semana, indican que la vía subcutánea precisa una menor dosis para mantener un nivel de Hto similar<sup>8,10</sup>. No obstante, existe algún trabajo que no demuestra diferencia alguna entre ambas rutas<sup>11</sup>. El estudio realizado en nuestra Unidad muestra que los pacientes en hemodiálisis que recibieron EPO subcutánea pueden mantener un nivel de Hto satisfactorio con dosis menores que los tratados con EPO intravenosa, siendo el descenso de la dosis de un 38,2 %, dentro del rango expresado por otros autores (20-40 %)<sup>12,13</sup>. Esta disminución de dosis puede explicarse por el distinto comportamiento farmacocinético. La vida media de la EPO es de cuatro a nueve horas tras la inyección i.v., y mayor de veinticuatro horas tras la inyección s.c., siendo el pico de EPO aproximadamente diez veces mayor en la vía i.v. Mientras que con la vía i.v. se consigue un 100 % de absorción, la absorción vía s.c. varía entre un 15 y 96 % de la de la vía i.v. La mejoría en la respuesta a la EPO con la administración subcutánea sería debida a unos niveles de EPO más mantenidos, aunque más modestamente elevados, a diferencia de los picos y fallas en los niveles de EPO asociados a la vía intravenosa<sup>13</sup>.

Es importante determinar el estatus basal de depósitos férricos en cualquier paciente que va a ser tratado con EPO para optimizar la respuesta eritroide, ya que el hierro es esencial en la eritropoyesis, procurando mantener los parámetros de ferritina y/o saturación de la transferrina dentro de los límites previamente establecidos<sup>5,14</sup>. En ambos grupos de pacientes de nuestro estudio se mantuvieron repletos los depósitos férricos expresados por las cifras de ferritina e índice de saturación de la transferrina.

La prevalencia de HTA en pacientes tratados con EPO oscila entre un 20 y 50 %, ocurriendo con mayor frecuencia en los individuos previamente hipertensos, en los pacientes con anemia más severa y en los que se corrige más rápidamente la anemia<sup>15</sup>. En nuestros pacientes se produjo HTA *de novo* o emperreamiento de la HTA previa en un 28,6 %. La HTA está ausente en pacientes anémicos sin nefropatía tratados con rHuEPO, lo que parece indicar que la EPO *per se* no causa HTA<sup>16</sup>. La HTA quizá esté relacionada con los cambios hemodinámicos inducidos por la corrección de la anemia, que incluyen el aumento de la resistencia vascular periférica y el aumento de la viscosidad sanguínea. A medida que el hematócrito aumenta de forma lineal, se produce un aumento exponencial en la viscosidad sanguínea total. Asimismo existe una relación directa entre la viscosidad sanguínea y la resistencia vascular. Un lento aumento en el Hto permite una progresiva adaptación hemodinámica que favorece el adecuado control de la HTA<sup>17</sup>. Por ello, la administración de dosis bajas de EPO, que consigan un incremento lento y constante de los valores de Hb y Hto, puede reducir la incidencia de HTA. Con la administración de EPO por

vía i.v., la dosis mínima efectiva es de 15 U/kg/3 veces semanales<sup>18</sup>. En nuestro estudio, la dosis administrada, tanto s.c. como i.v., fue de 75 U/kg/semana en tres dosis, a excepción de seis pacientes del grupo i.v. que habían comenzado con dosis de 150 U/kg/semana. Aparte de cuestiones de coste-beneficio planteadas con el uso de dosis altas, preferimos dosis bajas de rHuEPO, ya que el lento incremento en el Hto causa menos efectos secundarios; además, en raras circunstancias es necesario corregir rápidamente la anemia por medio de la administración de dosis relativamente elevadas de EPO.

Podemos concluir que la administración subcutánea de EPO en pacientes en hemodiálisis es una alternativa eficaz y eficiente, pudiendo reducir los costes de tratamiento, sin que suponga una molestia excesiva para el paciente. Por otra parte, el empleo de dosis bajas de inicio de EPO, tanto por vía i.v. como s.c., puede reducir la incidencia de complicaciones, fundamentalmente HTA. Posiblemente el empleo más racional de la ferroterapia permite dosis de mantenimiento de EPO inferiores a las inicialmente descritas.

## 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. *N Engl J Med*, 316:73-78, 1987.
3. Sisk JE, Gianfrancesco FD y Coster JM: Medicare payment options for recombinant erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis*, 18(4) (Suppl. 1):93-97, 1991.
4. Spinowitz B: The practical aspects of therapy with rHuEPO. *Am J Nephrol*, 10 (Suppl. 2):24-28, 1990.
5. Abraham PA: Practical approach to initiation of recombinant human erythropoietin therapy and prevention and management of adverse effects. *Am J Nephrol*, 10 (Suppl. 2):7-14, 1990.
6. Aronoff GR, Duff DR, Sloan RS, Brier ME, Maurice B, Erickson B y Golper TA: The treatment of anemia with low-dose recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol*, 10 (Suppl. 2):40-43, 1990.
7. Bommer J, Schwobel B, Ritz E, Zeier M, Barth HP y Bommer G: Efficacy of intravenous and subcutaneous recombinant human erythropoietin (Abstract). *Kidney Int*, 37:237, 1990.
8. Besarab A, Vlasses P, Caro J, Flaherty K, Medina F y Scalise R: Subcutaneous administration of recombinant erythropoietin for treatment of ESRD anemia (Abstract). *Kidney Int*, 37:226, 1990.
9. Flaherty K, Besarab A, Vlasses P y Caro J: Pharmacokinetics of human recombinant erythropoietin (IH-rEPO), Marogen) in ESRD patients (Abstract). *Kidney Int*, 37:237, 1990.
10. Bommer J, Samtleben W, Koch KM, Baldamus CA, Grützmacher P y Scigalla P: Variations of recombinant human erythropoietin application in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 76:149-158, 1989.
11. Meisl F, Manker W, Loibl U, Buxbaum M, Stockenhuber F y Steinbach K: No therapeutic or economic advantage of erythropoietin application by the subcutaneous route (Abstract). *Kidney Int*, 37:311, 1990.
12. Bamas U, Watzinger U, Peer D, Mayer G y Graf H: Subcutaneous versus intravenous administration of human recombinant erythropoietin in patient on chronic hemodialysis. *Nefrología*, 10 (Suppl. 2):116-120, 1990.

13. Eschbach JW: Erythropoietin 1991. An overview. *Am J Kidney Dis*, 18 (Suppl. 1):3-9, 1991.
14. Caridad A, Maduell F y Sigüenza F: Corrección de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con dosis única semanal de eritropoyetina humana recombinante por vía subcutánea. *Nefrología*, 12:56-59, 1992.
15. Levin N: Management of blood pressure changes during recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol*, 9 (Suppl. 2):16-20, 1989.
16. Frenken LAM y Koene RAP: Recombinant-human Erythropoietin and the Effects of Different Routes of Administration. *Nefrología*, 10 (Suppl. 2):33-37, 1990.
17. Aronoff GR, Duff DR, Sloan RS, Brier ME, Maurice B, Erickson B y Golper TA: The Treatment of Anemia with Low dose recombinant Human Erythropoietin. *Am J Nephrol*, 10 (Suppl. 2):40-43, 1990.
18. Muirhead N, Keown PA, Slaughter D, Hodsman AB, Cordy PE, Clark WF, Jeunekar AM, Lindsay RM, Fay WP, Holloway DJ, Wong C y Laupacis A: A double-blind, randomised dose finding study of rHuEPO in the anemia of chronic renal failure (Abstract). *Nephrol Dial Transplant*, 4:477, 1989.