

Resultado del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante en pacientes urémicos tratados con DPCA y hemodiálisis. Estudio comparativo

T. García Falcón, M. Pérez Fontán, J. Moncalián, A. Rodríguez-Carmona, M. Cao, C. Fernández Rivera y F. Valdés
Servicio de Nefrología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña.

RESUMEN

Hemos estudiado, de manera comparativa, las necesidades y resultados del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO) en dos grupos de pacientes urémicos: grupo 1, de pacientes en DPCA ($n = 73$), y grupo 2, de pacientes en hemodiálisis ($n = 68$). Requirieron tratamiento con EPO el 20 % de los pacientes del grupo 1, frente al 57 % del grupo 2. La EPO se mostró eficaz para la corrección de la anemia en ambos grupos. La dosis de EPO necesaria para alcanzar la hemoglobina diana y el tiempo de respuesta fue ligeramente inferior en el grupo 1 (NS), siendo la dosis de mantenimiento significativamente inferior en los pacientes tratados con DPCA (101 ± 110 U/kg/semana) que en los tratados con hemodiálisis (176 ± 110 U/kg/semana). La prescripción de diálisis se mantuvo generalmente estable en ambos grupos. Las complicaciones y efectos secundarios relacionados con el tratamiento fueron escasos y sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Palabras clave: **Eritropoyetina. DPCA. Hemodiálisis.**

ERYTHROPOIETIN IN CAPD AND HEMODIALYSIS

SUMMARY

We have studied comparatively the results of treatment with recombinant human erythropoietin (EPO) in two groups of uremic patients: Group 1, treated with CAPD ($n = 73$), and Group 2, treated with hemodialysis ($n = 68$). EPO treatment was necessary in 20 % of patients of Group 1 and 57 % of Group 2. EPO was highly successful to correct anemia in both groups. The dose of EPO necessary to attain target hemoglobin, and the time to response, were slightly lower in Group 1 (NS). The mean maintenance dose was lower in patients treated with CAPD (101 ± 52 U/kg/week) than in those treated with hemodialysis (176 ± 110 U/kg/week). Dialysis prescription remained generally stable in both groups. Secondary effects and complications of EPO treatment were infrequent, and without significant differences among groups.

Key words: **Erythropoietin. CAPD. Hemodialysis.**

Correspondencia: Dra. T. García Falcón.
Servicio de Nefrología.
Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84.
15006 La Coruña.

Introducción

La anemia es una consecuencia habitual de la insuficiencia renal terminal y constituye un factor limitante en la rehabilitación del paciente urémico. Aunque su etiología es multifactorial, la incapacidad del riñón para producir cantidades adecuadas de eritropoyetina se reconoce como la causa principal. Hasta la reciente introducción de la eritropoyetina humana recombinante (EPO), el tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis era poco eficaz, y aproximadamente el 25 % requerían transfusiones periódicas¹⁻³. Son muchos los estudios que confirman la eficacia de la EPO en pacientes en hemodiálisis (HD)⁴⁻⁸, siendo menor la información de que se dispone sobre su uso en pacientes en DPCA⁹⁻¹⁴, y resultando llamativa la escasez de estudios comparativos sobre los resultados de la EPO en pacientes tratados con una u otra técnica¹⁴. Presentamos un estudio comparando las necesidades y resultados del tratamiento con EPO en un grupo amplio de enfermos tratados con DPCA y HD en nuestro centro.

Material y métodos

Fueron objeto de estudio todos los pacientes en programa de diálisis dependientes de nuestro centro entre enero de 1989 y mayo de 1991. Se trataba de 73 pacientes en DPCA (grupo 1) y 68 en HD (grupo 2), de los que 55 eran tratados con HD hospitalaria (HDH) y 13 con HD domiciliaria (HDD). Las características de ambos grupos se resumen en la tabla I. Dentro del grupo 2, 40 pacientes (58 %) se dializaban con membrana de cuprofán y 28 (42 %) con membrana de AN69. La prescripción de diálisis se realizaba en ambos grupos en base a patrón analítico de moléculas pequeñas y situación clínica, manteniendo un Kt/V para urea superior a 1,0 en el grupo 2.

El protocolo de administración de EPO consideraba indicado el tratamiento en pacientes con hemoglobina (Hb) menor de 8 g/dl, en ausencia de otras causas corregibles

de anemia y tras permanencia mínima de un mes en diálisis. La dosis inicial era de 100-150 U/kg/semana en dos o tres dosis, con ajustes cada dos a cuatro semanas según respuesta. El objetivo era conseguir una Hb entre 10 y 12 g/dl. Para ambos grupos, la vía de administración fue predominantemente i.v. hasta octubre de 1989, utilizándose posteriormente la vía subcutánea de manera casi exclusiva.

Se estudió la respuesta a EPO en función de la evolución de hematócrito (Hto) y Hb, el tiempo y dosis necesaria para alcanzar la Hb diana (10 g/dl) y la dosis de mantenimiento de EPO, así como las necesidades de suplementos de hierro (en base a ferritina sérica). Se estudiaron asimismo los valores de urea y creatinina plasmática basales y tras EPO, la necesidad de incremento en la prescripción de diálisis y los efectos secundarios y complicaciones del tratamiento de manera comparativa entre ambos grupos.

Para el análisis estadístico se usaron los tests de la t de Student para datos pareados y no pareados y el test Chi².

Resultados

Requirieron tratamiento con EPO 15 pacientes del grupo 1 (20,5 %) y 39 del grupo 2 (57,3 %) ($p < 0,01$). Las características de ambos grupos se presentan en la tabla II. La incidencia de hipertensión arterial (HTA) (requiriendo hipotensores) era muy inferior basalmente en el grupo 1. Mientras los requerimientos de EPO eran muy bajos en los pacientes diabéticos (13 %) y con poliquistosis renal (PQR) (0 %) del grupo 1, el 71 % de los diabéticos y el 36 % de los pacientes con PQR del grupo 2 precisaron EPO. Un paciente del grupo 1 y 21 pacientes del grupo 2 recibieron inicialmente EPO por vía i.v., en 16 casos durante menos de un mes, y en los seis meses restantes durante cinco a diez meses; todos ellos fueron transferidos a EPO subcutánea en octubre de 1989. Los restantes pacientes recibieron EPO por vía subcutánea desde el inicio del tratamiento.

En ambos grupos se observó un aumento significativo en los valores de Hto y Hb tras tratamiento con EPO (tabla III). El plazo de respuesta hasta Hb diana fue ligeramente inferior en el grupo 1 ($10 \pm 5,9$ semanas) que en el grupo 2 ($11 \pm 5,7$ semanas) (NS), al igual que la dosis de EPO requerida para obtener respuesta (148 ± 44 U/kg/semana en el grupo 1 vs 186 ± 86 U/kg/semana en el grupo 2, NS). La dosis de mantenimiento fue significativamente inferior en el grupo 1 (101 ± 52 U/kg/semana) que en el 2 (176 ± 110 U/kg/semana) ($p < 0,025$). Los niveles basales de ferritina sérica fueron similares en ambos grupos (456 ± 435 ng/ml grupo 1 vs 570 ± 599 grupo 2, NS). Requiritieron suplementos orales de hierro durante el período de seguimiento el 60 % de los pacientes del grupo 1 y el 46 % del grupo 2 (NS).

En ambos grupos se mantuvo estable el patrón de moléculas pequeñas (tabla IV). Se modificó al alza la prescrip-

Tabla I. Características clínicas de los pacientes

	Grupo 1 (DPCA)	Grupo 2 (HD)
Número (pacientes).....	73	68
Edad (años).....	55 ± 17	52 ± 14
Nefropatía de bases (pacientes):		
Diabetes*.....	23	7
Glomerular primaria.....	7	9
Poliquistosis renal.....	6	11
Intersticial.....	7	10
Vascular*.....	13	2
Sistémica.....	2	8
Otras/no filiada.....	15	21
Permanencia en diálisis (meses)**.....	25 ± 34	38 ± 40

* $p < 0,01$.

** $p < 0,05$.

Tabla II. Características de ambos grupos según tratamiento

	Grupo 1 (DPCA)		Grupo 2 (HD)	
	EPO	No EPO	EPO	No EPO
Número (pacientes)*	15	58	39	29
Edad (años).....	46 ± 18**	57 ± 16	51 ± 15	54 ± 13
Hipertensión basal ^a	13 %	17 %	44 %	41 %
Seguimiento hasta EPO (meses).....	22 ± 16	—	23 ± 21	—
Seguimiento con EPO (meses).....	8 ± 5	—	9 ± 7	—
Enfermedad base (pacientes):				
Diabetes*	3	20	5	2
Glomerular***.....	1	6	6	3
Poliquistosis.....	0	6	4	7
Intersticial***.....	1	6	7	3
Vascular	4	9	1	1
Sistémica	1	1	6	2
Otras/no filiada	5	10	10	11
Membrana cuprofán/AN 69.....	—	—	20/19	20/9

^a Requiriendo medicación hipotensora.

* p < 0,01 entre grupos 1 y 2.

** p < 0,05.

*** p < 0,05 entre grupos 1 y 2.

Tabla III. Respuesta al tratamiento

		Basal	+3 meses	+6 meses
Hematócrito (%)	DPCA	21,8 +/- 1,5	32,2 +/- 2,9	34,6 +/- 3,9
	HD	21,4 ± 2,4	30,0 ± 5,0	31,7 ± 6,5
Hemoglobina (g/dl)	DPCA	7,3 ± 0,5	10,8 ± 1,0	11,2 ± 0,9
	HD	7,1 ± 0,9	10,0 ± 1,8	10,7 ± 1,6
Diferencias.....		NS	NS	NS

Tabla IV. Patrón dialítico

		Basal	+3 meses	+6 meses
Urea (mg/dl)	DPCA	181 ± 39	177 ± 55	171 ± 32
	HD	198 ± 40	202 ± 52	193 ± 53
Creatinina (mg/dl)	DPCA	11,0 ± 2,5	11,5 ± 2,2	11,8 ± 2,0
	HD	11,2 ± 2,5	12,4 ± 2,6	12,6 ± 2,6
Diferencias.....		NS	NS	NS

ción de diálisis en cinco pacientes del grupo 2, no produciéndose cambios en el grupo 1.

Se produjeron dos fracasos terapéuticos reversibles en el grupo 1 (13 %), en un caso por sangrado digestivo de bajo grado secundario a hernia de hiato y en el otro por intercurencias repetidas durante el seguimiento. En el grupo 2 se produjeron cuatro fracasos terapéuticos (10,2 %), tres de ellos reversibles (ferropenia en dos casos e intercurencias en uno) y uno irreversible, de etiología

multifactorial (hepatopatía severa de base, metrorragias, hiperparatiroidismo secundario).

Las complicaciones y efectos secundarios del tratamiento con EPO se recogen en la tabla V. Se produjo trombosis del acceso vascular en dos pacientes de cada grupo. No hubo diferencias significativas en cuanto al efecto de la EPO sobre el control de tensión arterial. Un paciente del grupo 2 padeció un episodio de crisis convulsiva generalizada en relación con HTA severa. Suspen-

Tabla V. Complicaciones del tratamiento

	DPCA (n = 15)	HD (n = 39)
Trombosis acceso vascular (episodios)	2 (n = 4)	2 (5,1 %)
Hipertensión arterial (casos):		
Nueva aparición	1	8
Empeoramiento HTA previa.....	2	6
Total	3 (20 %)	14 (36 %)
Crisis convulsivas (casos).....	0	1 (2,8 %)
Suspensión tratamiento (casos).....	2	5
Diferencias NS		

dieron el tratamiento con EPO dos pacientes del grupo 1 (por fallecimiento en ambos casos) y cinco del grupo 2 (dos por HTA severa, uno por crisis convulsiva y HTA, uno por fallecimiento y otro por trasplante renal).

Discusión

La EPO corrige de forma muy eficaz la anemia del urémico, a expensas de efectos secundarios significativos, pero aceptables, dados los evidentes beneficios del tratamiento. Sus resultados han sido ampliamente contrastados en pacientes en HD^{1,3-8}, siendo algo menor la experiencia acumulada en DPCA⁹⁻¹⁴. Resulta notable la ausencia de estudios que comparen los resultados y problemas del tratamiento con EPO en HD y DPCA.

La DPCA parece controlar la anemia del paciente urémico con más eficacia que la HD¹⁵⁻¹⁷, de forma que los pacientes en DPCA mantienen niveles de Hto y Hb superiores a los HD, con unos requerimientos transfusionales más bajos. El mayor Hto se asocia con una disminución del volumen plasmático y aumento de la masa eritrocitaria¹⁵. Aunque el mecanismo no está totalmente claro, la DPCA podría generar una mayor depuración de inhibidores de la eritropoyesis al ofrecer un mejor aclaramiento de moléculas medias¹⁷. Las pérdidas sanguíneas y la hemólisis generada por el circuito extracorpóreo en HD podrían contribuir significativamente a la diferencia¹⁸. Con esta perspectiva no resulta sorprendente que, en nuestro estudio, el número de pacientes que requirieron EPO, así como la dosis de mantenimiento en los pacientes tratados, fueran inferiores en el grupo de DPCA.

En la fase inicial del estudio, la vía preferente de administración de EPO fue la endovenosa, que parece adecuada para pacientes en HD, pero menos práctica para pacientes en DPCA o con insuficiencia renal preterminal. Diversos estudios han establecido que la vía subcutánea es segura y probablemente más eficaz que la intravenosa^{11-14, 19-22}, por lo que la práctica totalidad de nuestros pacientes en HD y DPCA son tratados actualmente por vía subcutánea.

Nuestro estudio no mostró cambios significativos en el estado dialítico de los pacientes tras administración de

EPO. Estudios previos en HD^{23, 24} y DPCA^{10, 14, 25} han mostrado empeoramientos marginales del estado dialítico, atribuibles tanto a descenso en la eficacia dialítica como a aumento en la ingesta dietética. Si constituyó un problema la aparición o empeoramiento de la HTA secundaria a EPO^{4, 5}, sin que en este aspecto se observaran diferencias significativas entre DPCA y HD, si bien la prevalencia de HTA es basalmente muy superior en HD (tabla II), y los tres casos en que la HTA fue causa de retirada de EPO pertenecían al grupo 2. En conjunto, la incidencia de complicaciones y efectos secundarios de la EPO no fue diferente entre HD y DPCA, siendo destacable el hecho de que los pacientes en DPCA que disponen de acceso vascular también están sometidos a riesgo de trombosis espontánea tras tratamiento con EPO.

En conclusión, la EPO constituye un tratamiento altamente eficaz de la anemia del paciente en diálisis, tratado tanto con HD como con DPCA. Sin embargo, los pacientes en DPCA requieren tratamiento con EPO con menor frecuencia, y a dosis de mantenimiento significativamente más bajas, que los de HD. La incidencia de efectos secundarios y complicaciones del tratamiento con EPO no parece diferente en pacientes tratados con HD o DPCA.

Bibliografía

1. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 35:134-148, 1989.
2. Eschbach JW y Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 28:1-5, 1985.
3. Adamson JW y Eschbach JW: Treatment of the anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin. *Ann Rev Med*, 41:349-360, 1990.
4. Grützmacher P, Ehmer B, Messinger D y Scigalla P: Therapy with recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients with transfusion-dependent anemia. Report of a european multicenter trial. *Nefrología*, 11:58-65, 1991.
5. Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK y Adamson JW: USA multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin. Results in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 76:160-165, 1989.
6. Sobota JT: Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. US multicenter trials. *Contrib Nephrol*, 76:166-178, 1989.
7. Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, Yoshikawa Y, Sanaka T, Shinoda A, y Morii H: Dose finding, double blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin in Japanese patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol*, 76:179-792, 1989.
8. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, Grützmacher P, Nonnast-Daniel B, Scigalla P y Gurland HJ: Indications and contraindications for recombinant human erythropoietin treatment. Results in hemodialysis patients. *Contrib Nephrol*, 76:193-200, 1989.
9. McDougall IC, Cavill I, Davies ME, Hutton RD, Coles GA y Williams JD: Subcutaneous recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia in CAPD patients. *Contrib Nephrol*, 76:219-226, 1989.
10. Miranda B, Selgas R, Riñón C, Fernández Zamorano A, Borrego F, Ortuño F, López Revuelta K, Torre A y Sánchez Sicilia L: Corrección de la anemia del paciente en DPCA con eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología*, 10 (Supl. 2):98-103, 1990.
11. Miranda B, Selgas R, Riñón C, Zamorano AF, Borrego F, Ortuño F,

- Revuelta KL, Torre A y Sicilia LS: Treatment of the anemia with human recombinant erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial*, 6:296-301, 1990.
12. Lye WC y Lee EJC: Subcutaneous human recombinant erythropoietin in patients on CAPD. *Adv Perit Dial*, 7:285-287, 1991.
 13. Saleh A, Krane NK, Caballero M y Starks E: Once weekly subcutaneous erythropoietin is an effective maintenance therapy in the treatment of anemia of end-stage renal disease in patients on CAPD. *Adv Perit Dial*, 7:288-291, 1991.
 14. Zimmerman SW y Johnson CA: Erythropoietin use in Peritoneal Dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 18 (Supl. 1):38-41, 1991.
 15. De Paepe BJ, Schelstraete HG, Ringoir MG y Lameire H: Influence of CAPD on the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 23:744-748, 1983.
 16. Korbett SM: Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis in the management of anemia related to chronic renal disease. *Sem Nephrol*, 9 (Supl. 1):9-15, 1989.
 17. Zappacosta AR, Caro J y Ersles A: Normalization of hematocrit in patients with end-stage renal disease on CAPD. *Am J Med*, 72:53-57, 1982.
 18. Eschbach JW: Hematological problems of dialysis patients. En: *Replacement of renal function by dialysis*. Ed. por Maher JF. Kluwer Ac Publ, Dordrecht, 855-864, 1989.
 19. McDougall IC, Roberts DE, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA y Williams JD: Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal and subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients on CAPD. A rationale for treatment. *Contrib Nephrol*, 76:112-121, 1990.
 20. Hughes RT, Cotes PM, Oliver DO, Pippard MJ, Royston P, Stevens JM, Strong CA, Tam RC y Winearls CG: Correction of the anemia of chronic renal failure with erythropoietin. Pharmacokinetic studies in patients on hemodialysis and CAPD. *Contrib Nephrol*, 76:122-130, 1990.
 21. Neumayer H, Brockmüller J, Fritschka E, Roots I, Scigalla P y Wattenberg M: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after SC administration and in long-term IV treatment in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol*, 76:131-142, 1990.
 22. Bailie GR, Plitwick R, Eisele G, Clement C y Rasmussen R: Experience with subcutaneous erythropoietin in CAPD patients. *Adv Perit Dial*, 7:292-295, 1991.
 23. Mohini R: Clinical efficacy of recombinant human erythropoietin in Hemodialysis patients. *Sem Nephrol*, 9 (Suppl. 1):16-21.
 24. Buur T y Lundberg M: Secondary effects of erythropoietin treatment on metabolism and dialysis efficiency in stable hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 34:230-235, 1990.
 25. Fernández A, Vega N, Hortal L, Plaza C, Rodríguez JC, Perdomo M y Palop L: Comportamiento peritoneal en pacientes tratados con eritropoyetina. *Nefrología*, 10 (Supl. 2):104-107, 1990.