

Pautas de tratamiento con rh-EPO en la insuficiencia renal crónica

J. M. López-Gómez, R. Jofré, M. Villaverde y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

La anemia es una complicación casi constante en la insuficiencia renal crónica y constituye uno de los factores limitantes más importantes en la adecuada rehabilitación de estos pacientes. Aunque su etiología es multifactorial, la disminución en la producción renal de eritropoyetina en la enfermedad renal es la causa fundamental.

Desde que la eritropoyetina recombinante humana (rh-EPO) está disponible para su administración clínica, ha sido ampliamente utilizada en pacientes sometidos a tratamiento con diálisis, demostrando una gran eficacia en la corrección de la anemia, con únicamente escasos efectos secundarios¹⁻³. Sin embargo, se sigue manteniendo la controversia sobre las dosis más adecuadas a utilizar, los niveles de hemoglobina sérica a alcanzar como objetivo del tratamiento y cuál es la vía más idónea para su administración en las distintas situaciones de insuficiencia renal crónica.

Pautas de rh-EPO en hemodiálisis

Los primeros estudios de tratamiento con rh-EPO en pacientes en hemodiálisis demostraron una gran seguridad y eficacia en la corrección de la anemia de la insuficiencia renal crónica con una clara relación dosis/efecto en el incremento del hematocrito, utilizando dosis intravenosas (i.v.) que oscilaban entre 15 y 500 U/kg de peso tres veces en semana^{1,4,5}. Dos años más tarde de estas publicaciones iniciales, los primeros estudios multicéntricos demostraron que la mayor parte de los enfermos tratados con rh-EPO mejoran la anemia con dosis inferiores a 150 U/kg administrada tres veces en semana por vía intravenosa^{2,3,6}.

La respuesta al tratamiento con rh-EPO es diferente de unos pacientes a otros, sin que hasta la actualidad estén suficientemente esclarecidas sus causas. Sin embargo, parece que los enfermos con niveles más bajos de hemoglobina pretratamiento requieren mayores dosis que aquellos que tienen niveles superiores, y viceversa².

La disminución de la dosis intravenosa en pacientes en hemodiálisis ha sido uno de los desafíos más importantes de los últimos años. Recientemente, varios autores demuestran que una dosis intravenosa postdiálisis inferior a 50 U/kg de peso, administrada tres veces por semana es suficiente para mantener hematocritos entre 30 y 35 %⁷⁻⁹. Por otro lado, existe poca experiencia en la administración de la rh-EPO por vía intravenosa con una pauta semanal más espaciada. En este sentido, Spinovich y cols. comparan la administración intravenosa en una monodosis semanal con la administración clásica en tres dosis a la semana después de hemodiálisis, demostrando que la dosis total semanal en los pacientes con una sola administración llega a ser casi el doble que la que necesitan los pacientes con tres dosis semanales, lo que lleva a concluir a los autores que la dosis única semanal intravenosa es una posología que resulta inaceptable para la administración de la rh-EPO¹⁰.

El estudio de la farmacocinética de la administración i.v. de la rh-EPO permite una mejor comprensión de gran parte de los resultados clínicos obtenidos en las distintas series. Tras una administración inicial de rh-EPO por vía i.v., se obtiene un pico máximo de forma inmediata, de tal forma que el volumen de distribución inicial es el equivalente al volumen plasmático^{11,12}. En las horas siguientes desde la inyección se observa un descenso de los niveles séricos de EPO en la medida en la que se va depositando en distintos órganos, como la médula ósea, donde va a tener su mecanismo de acción; bazo, riñones e hígado, siendo en este último el lugar donde se va a producir su metabolización más importante¹³. La vida media de la rh-EPO por vía i.v. se ha estimado entre 8 y 10 horas en una primera administración^{11,14,15}, lo que condiciona que después de 24 y 48 horas los niveles séricos de eritropoyetina estén muy próximos a los basales y ayuda a explicar la menor efectividad de la rh-EPO por vía intravenosa cuando se da con períodos interdosis superiores a 48 horas.

Tras múltiples dosis de rh-EPO intravenosa se observa que el aclaramiento del fármaco es mayor, por mecanismos no esclarecidos¹¹, por lo que su vida media desciende hasta una media de 6-8 horas, siendo por ello menor su biodisponibilidad.

La farmacología de la rh-EPO administrada por vía subcutánea presenta una curva sensiblemente diferente a la

Correspondencia: J. M. López-Gómez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

administración i.v. Los niveles séricos de EPO van aumentando de forma progresiva tras su inyección hasta alcanzar un pico máximo en torno a las 18 horas, punto a partir del cual se produce un lento descenso, mucho más atenuado que por vía i.v., de tal modo que su vida media oscila entre las 12 y 15 horas^{11, 15}. Esto permite una biodisponibilidad del fármaco superior al 30 % del pico máximo después de las 72-96 horas de la administración^{11, 16}.

Los niveles séricos mantenidos de EPO, cuando se administra por vía subcutánea, ejercen un estímulo sobre médula ósea superior al que producen los altos niveles seguidos de un rápido descenso proporcionados por la vía intravenosa. Estos hallazgos han permitido utilizar en la mayor parte de las series dosis de rh-EPO subcutánea mucho menores que las necesarias por vía i.v. La reducción de dosis media de rh-EPO administrada tres veces por semana es un 30-40 % menor que la necesaria por vía i.v. para la mayor parte de los autores¹⁷⁻¹⁹. Esta reducción ha llegado a ser de hasta un 70 % de la dosis i.v., sin modificación en los niveles de hemoglobina en la experiencia de Granolleras y cols., aunque con la peculiaridad de administrar la rh-EPO diariamente^{20, 21}.

En resumen, y a la vista de los datos previamente expuestos, parece que la vía subcutánea constituye el tratamiento de elección en pacientes en hemodiálisis por las ventajas que ofrece en cuanto a menor dosis necesaria, menor coste que ello conlleva, posibilidad de autoadministración y alargamiento de los períodos interdosis, merced a su farmacocinética, con el único inconveniente de presentar en algunos pacientes un ligero dolor en el sitio de la punción de carácter pasajero.

Pautas de rh-EPO en DPCA

La utilización de rh-EPO en pacientes en DPCA no presenta diferencias importantes con respecto a su administración en pacientes en hemodiálisis, salvo la menor necesidad de dosificación, que depende de la menor severidad de la anemia en pacientes en DPCA que en hemodiálisis.

Dadas las características técnicas de este procedimiento de diálisis, la vía i.v. no resulta útil, lo que ha condicionado que la mayor parte de los grupos utilicen la vía subcutánea como ruta de elección, con la ventaja adicional de la autoadministración del fármaco sin problemas.

La única alternativa ensayada a la administración subcutánea en pacientes en DPCA ha sido la vía intraperitoneal. Los estudios farmacocinéticos de la rh-EPO por vía intraperitoneal requieren la utilización de altas dosis del fármaco en las condiciones conocidas más idóneas para su absorción, que incluyen un peritoneo previamente vacío y la administración en una alta concentración peritoneal. MacDougal y cols., tras la administración de 50.000 U por vía intraperitoneal, demuestran su presencia en el suero pocas horas después con niveles crecientes hasta alcanzar el pico máximo en torno a las 12 ho-

ras. No obstante, es importante destacar que este pico es inferior a un 5 % del alcanzado en su administración intravenosa¹⁴. Este pico se logra en ocasiones incluso después del drenaje de la cavidad peritoneal, lo que sugiere un almacenamiento de la hormona en el sistema linfático^{16, 22}. La menor biodisponibilidad del fármaco por vía intraperitoneal, junto con las altas dosis que es preciso administrar y las grandes pérdidas en el líquido peritoneal de drenaje, que pueden llegar a ser hasta el 80 %²², hacen de la vía intraperitoneal una ruta poco atractiva para su uso en pacientes en DPCA.

La vía subcutánea es, por tanto, la ruta de elección en pacientes en DPCA, habiéndose descrito recientemente dosis de mantenimiento de únicamente 20 U/kg administradas tres veces a la semana por vía subcutánea²³, con la ventaja adicional de que la dosis total semanal puede darse en una o dos veces a la semana con efectos similares²³.

Pautas de rh-EPO en pacientes en prediálisis

La anemia acompaña al síndrome urémico en la mayor parte de los pacientes y es responsable, en gran parte, de la sintomatología que presentan. Tras los primeros resultados obtenidos en el uso de la rh-EPO en pacientes en diálisis surgieron los primeros trabajos de su aplicación en pacientes en situación prediálisis, demostrando su efectividad en la corrección de la anemia de estos pacientes con una mejoría en el apetito, en la capacidad para el ejercicio y una disminución de la necesidad de transfusiones^{25, 26}. De la misma manera que en pacientes en hemodiálisis, la dosis subcutánea suele ser una tercera parte más baja que las dosis necesarias por vía i.v.²⁵. La posibilidad de autoadministración de la rh-EPO permite una independencia con respecto al hospital o de personal especializado en la administración i.v. y, por otro lado, evita la punción repetida del sistema vascular venoso, que posteriormente puede ser utilizado como acceso vascular en hemodiálisis.

La velocidad de corrección de la anemia es dosis-dependiente, como sucede en pacientes en diálisis. Entre nuestros pacientes en situación prediálisis, una dosis inicial semanal media de 65 U/kg de peso en pacientes con un hematocrito medio del 24 % fue suficiente para mejorar la anemia hasta alcanzar un hematocrito que osciló entre un 32 y 35 % al cabo de las 12 semanas. A partir de este momento, la dosis media pudo ser disminuida hasta 50 U/kg de peso a la semana, sin que se produjeran modificaciones en los niveles de hemoglobina a lo largo de 12 meses de tratamiento consecutivo.

Una de las grandes cuestiones que se han planteado en el tratamiento de pacientes en prediálisis ha sido la posibilidad de que la corrección de la anemia pudiera empeorar la progresión de la insuficiencia renal. En el momento actual disponemos de gran cantidad de datos en la literatura que aseguran su utilización en pacientes en

prediálisis sin incremento del deterioro de la función renal^{26, 30}. Entre nuestros pacientes tratados, la pendiente de la recta que relaciona el inverso de la creatinina sérica con respecto al tiempo durante los 12 meses previos al tratamiento mejora ligeramente durante los 12 meses posteriores (fig. 1), probablemente como consecuencia de un mayor número de visitas al hospital, con mejor control de dieta, tensión arterial y niveles de fosfatos de estos pacientes, más que por el propio efecto del tratamiento con rh-EPO.

La utilización de rh-EPO en pacientes prediálisis por vía subcutánea es igualmente efectiva cuando se administra en tres dosis semanales que cuando se administra en una única dosis semanal^{26, 31, 32}, lo que supone una indudable ventaja para el paciente en prediálisis.

Uno de los capítulos más interesantes y debatidos en la actualidad lo constituyen los efectos protectores de algunos hipotensores, especialmente inhibidores de la ECA y calcioantagonistas, sobre la progresión de la insuficiencia renal. En este sentido, uno de los trabajos que más interés merece es el publicado recientemente por Frenken y cols.³³, en el que calculan la hemodinámica intrarrenal en pacientes con insuficiencia renal avanzada en situación basal y tras tratamiento con captopril. Cuando los pacientes mantienen un hematócrito medio del 24 %, observan cómo se produce con captopril un aumento significativo en el flujo sanguíneo renal sin modificaciones en el filtrado glomerular, lo que da lugar a una disminución en la fracción de filtración. Cuando los pacientes son tratados con eritropoyetina, el hematócrito medio se incrementa hasta un 39 % y los potenciales efectos beneficiosos del captopril en la hemodinámica intrarrenal quedan anulados. En conclusión, parece poco aconsejable el tratamiento con rh-EPO con dosis que den lugar a un aumento excesivo del hematócrito en pacientes con insuficiencia renal en situación prediálisis.

Es evidente que la utilización de la eritropoyetina en el manejo de la insuficiencia renal se está incrementando progresivamente a lo largo de los últimos años. En este sentido, el nefrólogo tiene una doble responsabilidad: por un lado, está obligado a proporcionar todos aquellos medios a su alcance que sean capaces de mejorar el bienestar de sus enfermos, y por otro, tiene la obligación de utilizar racionalmente estos recursos, dado el elevado coste social que el tratamiento con eritropoyetina requiere. Para ello se propone como forma de disminuir los costos la utilización de la vía subcutánea como ruta de elección, con dosis bajas individualizadas para cada paciente y una cobertura de ferroterapia adecuada.

Bibliografía

1. 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.
2. Sundal E y Kaeser U: Correction of anemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a european multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transpl*, 4:979-987, 1989.
3. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA y cols.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Annals of Intern Med*, 111:992-1000, 1989.
4. Bommer J, Alexiou C, Muller-Buhl K, Eifert J y Ritz F: Recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. Dose determination and the clinical experience. *Nephrol Dial Transplant*, 2: 238-242, 1987.
5. Casati S, Paserini P, Campise M, Graziani G, Cesana B, Merisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatments with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Brit Med J*, 295:1017-1020, 1987.
6. Winearls CG: Erythropoietin. *Nephrol Dial Transpl*, 4:323-326, 1989.
7. Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KA, Asinger R y Halstenson CE: Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure. *Am J Nephrol*, 10:123-136, 1990.
8. Aronoff GR, Duff DR, Sloans 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.
9. Tsobanelis T, Hoppe D, Scigalla P y Grutzmacher P: Combined iv iron and the ultra low dose erythropoietin therapy in hemodialysis patient. *Kidney Int*, 39:496, 1991 (abst.).
10. Spinovitz B: The practical aspects of therapy with rHuEPO. *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):24-28, 1990.
11. Neumayer HH, Brockmoller 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 haemodialysis. *Contrib Nephrol*, 76:131-142, 1989.
12. Kampf F, Eckardt KU, Fischer HC, Schmalisch C, Ehmer B y Schostak M: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in dialysis patients after single and multiple subcutaneous administrations. *Nephron*, 61:393-398, 1992.
13. Faulds D y Sorkin EM: Epoetin (Recombinant human erythropoietin). A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in anemia and the stimulation of erythropoietin. *Drugs*, 38:863-899, 1989.
14. MacDougall IC, Roberts DE, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA y Williams JD: Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal and subcutaneous recombinant erythropoietin in patients on CAPD. A rational for treatment. *Contrib Nephrol*, 76:112-121, 1989.
15. Kampf D, Kahl A, Passlick J, Pustelnik A, Eckardt KU, Ehmer B, Jacobs C, Baumelou A, Grabensee B y Gahl GM: Single dose kinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration. *Contrib Nephrol*, 76:106-111, 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. Hörl WH: Optimal route of administration of erythropoietin in chronic renal failure patients: intravenous versus subcutaneous. *Acta Haematol*, 87 (suppl. 1):16-19, 1992.
18. Ruedin P, Stoerman C, Pecher-Bertschi A y Leski M: Comparaison de l'efficacité et de la tolerance de l'erythropoietine humaine recombinante entre l'administration intra-veineuse et souscutanée en hémodialyse chronique. *Nephrologie*, 13:87-92, 1992.
19. McMahon LP y Dawborn JK: Experience with low dose intravenous and subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol*, 10:404-408, 1990.
20. Granolleras C, Branger B, Beau MC, Descholdt G y Alsabadani B: Experience with daily self-administered subcutaneous erythropoietin. *Contrib Nephrol*, 76:143-148, 1989.
21. Granolleras C, Branger B, Descholdt G, Shaldon S, Nonnast-Daniel B y Pollock M: Two years experience of daily self-administered subcutaneous erythropoietin. *Blood Purif*, 8:268-271, 1990.
22. Boelaert JR, Schurgers ML, Matthys EG, Belpaire FM, Daneels RP,

- De Cre MJ y Bogaert MG: Comparative pharmacokinetics of subcutaneous and intraperitoneal routes in CAPD patients. *Peritoneal Dial Intern*, 9:95-98, 1989.
23. Barany P y Pettersson E: Longitudinal study of life quality in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, 39:504, 1991 (abst.).
 24. Lui LKN y Leung SF: Effect of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin on blood pressure and vasoactive hormones in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 57:394-400, 1991.
 25. Eschbach JW, Kelly MR, Haley R, Abels RI y Adamson JW: Treatment of the anemia on progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*, 321:158-163, 1989.
 26. Lim VS, Degowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P y Fangman J: Recombinant human erythropoietin treatment in predialysis patients. *An Intern Med*, 110:108-114, 1989.
 27. Frenken LA, Verbeckmoes R, Michielsen P y Koene AP: Efficacy and tolerance of treatment with recombinant human erythropoietin in chronic renal failure (predialysis) patients. *Nephrol Dial Transpl*, 4:782-786, 1989.
 28. Brown CD y Friedman EA: Clinical and blood rheologic stability in erythropoietin-treated predialysis patients, *Am J Nephrol*, 10 (suppl. 2):29-33, 1990.
 29. Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH y Abels RI: The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effects on renal function: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 14:486-495, 1989.
 30. Teehan BP and the US recombinant human erythropoietin predialysis study group: Doubled-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 18:50-59, 1991.
 31. Graf H and austrian multicenter study group of rH-EPO in predialysis patients: Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin predialysis patients. *Nephron*, 61:399-403, 1992.
 32. Zappacosta AR, Perras ST y Bell A: Weekly subcutaneous recombinant human erythropoietin corrects anemia of progressive renal failure. *Am J Med*, 91:229-232, 1991.
 33. Frenken LA, Wetzels JFM, Sluiter HE y Koene RAP: Evidence for renal vasodilation in predialysis patients during correction of anemia by erythropoietin. *Kidney Int*, 41:384-387, 1992.