

Tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en pacientes no dializados

J. L. Miguel, J. A. Traver, R. M. Jofré, J. M. López, A. Otero, J. A. Esteban, J. Grande, H. F. Díaz, E. Sánchez, J. J. Cubero, J. Martín, J. C. Chacón y F. Rubio.

Coordinador (Hospital La Paz, Madrid). Coordinador (Hospital La Princesa, Madrid). Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Hospital Nuestra Señora del Cristal, Orense. Hospital Virgen de la Concha, Zamora. Hospital Infanta Cristina, Badajoz. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila. Hospital Virgen de la Vega, Salamanca.

RESUMEN

Se lleva a cabo un estudio multicéntrico de la respuesta al tratamiento con rHuEPO de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica severa no dializados. Se establecieron dos protocolos de tratamiento: 75 unidades/kg/semana (protocolo A) y 25 unidades/kg/tres veces por semana, en los dos casos mediante administración subcutánea. Los únicos criterios de inclusión fueron una Hb inferior a 10 g/dl con ferritinas superiores a 80 ng/ml y un tiempo mínimo de tratamiento de tres meses. Los grupos de estudio lo constituían 18 y 16 pacientes, respectivamente, de características similares. Todos los pacientes respondieron adecuadamente, sin repercusiones desfavorables en la hipertensión o evolución de la nefropatía. Se observó una respuesta en la cifra de Hb similar en los dos grupos a lo largo del tratamiento, manteniéndose dosis bajas de rHuEPO. No se apreciaron diferencias en la evolución clínica entre los grupos A y B en ninguno de los parámetros analizados: evolución de la Hb, dosis total de rHuEPO empleadas, comportamiento de los marcadores férricos, evolución de la tensión arterial y de la progresión de la nefropatía. Fue evidente la mejoría en el estado clínico de los pacientes con el incremento moderado de su tasa de Hb. Concluimos que la rHuEPO es eficaz en el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica no dializados, con dosis bajas y mediante una única dosis semanal, consiguiéndose una evidente mejoría clínica de los mismos.

Palabras clave: **Eritropoyetina. EPO. Anemia Insuficiencia renal. Prediálisis.**

ERYTHROPOIETIN TREATMENT IN PRE-DIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

A multicenter study was carried out with thirty four patients suffering from severe chronic renal failure, who had not undergone dialysis, in order to evaluate the res-

Recibido: 20-VI-94.
En versión definitiva: 13-XII-94.
Aceptado: 19-XII-94.

Correspondencia: Dr. J. L. Miguel Alonso.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
Castellana, 261.
28064 Madrid.

ponse of anemia to treatment with rHuEPO. The study consisted of two protocols of treatment: Protocol A, in which eighteen patients were treated with 75 U/kg/once a week; and Protocol B, in which sixteen patients were treated with 25 U/kg/thrice a week. Patients in both protocols had the same characteristics, and rHuEPO was subcutaneously administered. The criteria of inclusion were: hemoglobin <10 g/dl, serum ferritin >80 ng/ml, and three month period of treatment as a minimum.

All patients obtained a satisfactory response to the treatment with rHuEPO, and they did not experience undesirable effects on the blood pressure and the course of the nephropathy. The increase in the hemoglobin levels, with a low maintenance dose of rHuEPO was similar for both groups of patients throughout the treatment. Clinical progression was not different between protocol A and B groups for any of the evaluated parameters, i.e. hemoglobin levels, total dose of administered rHuEPO, ferritin levels, blood pressure and progression of renal failure. Patients showed an evident improvement of their clinical condition when their hemoglobin levels were reasonably increased.

We conclude that rHuEPO, subcutaneously administered by a single weekly dose as well as by three fractionated lower weekly doses, is effective for the treatment of the anemia in patients suffering chronic renal failure, who are not receiving regular dialysis. Patients receiving this treatment show an evident improvement of their clinical condition.

Key words: Erythropoietin. EPO. Chronic renal failure. Pre-dialysis.

La eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) ha demostrado su eficacia como tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal. Desde su disponibilidad para el manejo clínico en los años ochenta, ha permitido disminuir de una forma drástica las necesidades transfusionales de los pacientes en hemodiálisis¹⁻⁴, mejorando de forma ostensible la calidad de vida de los mismos, tanto a medio⁵ como a largo plazo⁶. En un futuro no lejano habrá que añadir otros efectos beneficiosos, como es la disminución del porcentaje de pacientes con anticuerpos anti-VHC en las unidades de diálisis y anticuerpos citotóxicos. La experiencia de su uso demostró precozmente que es preferible su utilización subcutánea al tener una mejor biodisponibilidad⁷⁻¹¹, requiriendo dosis menores para conseguir un mismo efecto, con un ahorro económico importante.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, que aún no requieren tratamiento dialítico, la incidencia de anemia severa sintomática que exija transfusión no es elevada. Ahora sabemos que muchos de los síntomas atribuibles al llamado «estado urémico» pueden ser debidos, sin más, a la anemia acompañante, como se ha demostrado en poblaciones en hemodiálisis tratadas con rHuEPO^{1,3}. Tras las cortas experiencias iniciales con su uso intravenoso en pacientes no dializados^{12,13}, la posibilidad de una fácil administración subcutánea de la rHuEPO y la buena respuesta con esta vía de administración han am-

pliado su indicación a los pacientes en los que, sin estar sometidos a diálisis, padecen anemia importante¹⁴⁻¹⁹, o a los tratados mediante CAPD^{20,21}.

Existen ya algunos trabajos que demuestran la eficacia de la rHuEPO en pacientes urémicos no dializados¹⁴⁻¹⁸, pero aún no está perfectamente definida ni la dosis ideal ni la frecuencia de administración más eficaz, variables que influyen sobre el costo total del tratamiento, siempre elevado, y la confortabilidad de los pacientes. Con tal motivo establecimos un protocolo de tratamiento encaminado a aclarar algunos de estos aspectos en una población de pacientes en ese estadio de la insuficiencia renal.

Material y métodos

Se reunieron 34 pacientes con insuficiencia renal crónica-severa, no dializados, pertenecientes a ocho hospitales, exigiéndose como único criterio de inclusión una cifra de Hb inferior a 10 g/dl y un tiempo mínimo de seguimiento de tres meses. Se descartaron de la selección inicial todos aquellos pacientes con pérdidas hemáticas a cualquier nivel, procesos inflamatorios crónicos, enfermedades inmunológicas o hipertensión arterial severa no controlada.

Según estos parámetros, se seleccionaron 18 mujeres y 16 varones, con una edad media de 62 ± 13 años. Once pacientes (32,3 %) habían requerido

transfusiones previas al inicio del tratamiento, con una media de transfusiones por paciente transfundido de 3,2 unidades.

Para analizar la posible influencia del tratamiento en la evolución de la nefropatía se recogieron los datos analíticos de función renal, 1/Crs, proteinuria de 24 horas y las cifras de TA sistólica y diastólica, correspondientes a los 12 meses previos al inicio del tratamiento con rHuEPO.

Si alguno de los pacientes seleccionados presentaba rasgos de ferropenia (ferritina sérica inferior a 80 ng/ml), se exigió normalizarla previamente con tratamiento férrico. Catorce pacientes (41 %) eran portadores de acceso vascular, 12 con fístulas radiocefálicas de Chimino-Brescia y dos con prótesis de PTFE, cinco de ellos desde el inicio del tratamiento con rHuEPO.

Se establecieron dos modalidades de tratamiento. *Protocolo A:* 75 UI de rHuEPO/kg de peso/semana, administrada en tres dosis subcutáneas semanales, y *Protocolo B:* 75 UI de rHuEPO/kg de peso/semana subcutánea administrada una sola vez. La asignación de cada paciente a uno u otro protocolo se llevó a cabo mediante una tabla de números aleatorios. Se consideró como respuesta adecuada el incremento en la cifra de Hb de 1 g/mes. Si no se producía se aumentaba la dosis en cualquiera de los protocolos en 25 UI/kg/semana, hasta alcanzar una Hb meta de 12 g/dl. Al alcanzarla se mantenía la dosis o se reducía a un tercio de la dosis que en ese momento se estuviera administrando. Durante el tratamiento se procuró mantener una ferritina sérica superior a 80 ng/ml, mediante aporte férrico oral o parenteral. En aquellos pacientes del protocolo B en los que no se consiguiese un incremento en la Hb de 1 g/dl en un trimestre, a pesar del aumento en la dosis, se cambiaba a la pauta del protocolo A, iniciándolo desde el principio.

Mensualmente se determinaron: Hto, Hb, reticulocitos, Fe, ferritina, transferrina, capacidad de fijación de transferrina, leucocitos, plaquetas, Na, K, Ca total, P, f. alcalina, BUN, Crs, glucosa, ácido úrico, GOT, GPT, albúmina, proteínas totales y proteinuria. Trimestralmente, PTH. La evolución de la función renal se siguió mediante los parámetros anteriormente descritos, aclaramiento de creatinina y la del comportamiento en el tiempo de 1/Crs. Se recogió cuidadosamente el comportamiento de la tensión arterial sistólica, diastólica y tensión arterial media (tensión sistólica + diferencial/3). Catorce pacientes eran portadores de un acceso vascular, 12 fístulas radiocefálicas y dos injertos de PTFE, valorándose su desarrollo en el tiempo de seguimiento. Se registraron las necesidades transfusionales durante el período de seguimiento. También se recogieron por cuestionario específico las posibles reacciones a la administración

de la rHuEPO o cualquier complicación relacionada con ella. El paciente era excluido del protocolo cuando se interrumpía el tratamiento con rHuEPO por cualquier motivo, surgían hemorragias o se iniciaba tratamiento dialítico.

El tratamiento estadístico de los datos se llevó a cabo mediante programa estadístico gracias a ordenador personal. Se utilizaron las medias de los parámetros analíticos \pm 1 desviación estándar, test de la varianza y test paramétricos para la valoración de significación estadística. Para el análisis de la evolución de 1/Crs en el tiempo se emplearon dos métodos de estudio. En primer lugar se estudió la tendencia en los promedios de ambos grupos a lo largo de todos los meses, antes y después de iniciar el tratamiento con rHuEPO, mediante el ajuste de un modelo de regresión lineal sencillo (modelo I). Por otro lado, para cada punto no extremo se ha ajustado un modelo de regresión lineal con restricciones de igualdad (regresión segmentada), para analizar el cambio en las pendientes obtenidas a cada lado del punto, seleccionándose el modelo de punto de cambio (x_0) que tiene un mínimo cuadrado medio residual (modelo II)^{20, 21}. Se ha utilizado el test estadístico y el intervalo de confianza (IC 95 %), descritos por Jones y cols.²², para determinar si es mejor un modelo con punto de ruptura (regresión segmentada) o el modelo lineal sencillo: Este test estadístico se calcula de la manera siguiente. Llamamos CMR_{\min} al cuadrado medio residual del modelo con punto de cambio, y CMR_s al modelo sin punto de cambio. Calculamos el error cuadrático medio (ECM) como: $ECM = CMR_{\min}/(n-4)$. El estadístico $F_{2, n-4} = (CMR_s - CMR_{\min})/(2 \text{ ECM})$ sigue una distribución F de Snedecor con esos grados de libertad. Una F significativa indica que la regresión segmentada es mejor que una única línea recta. El IC 95 % para el punto x_0 se calcula añadiendo o restando a dicho punto el valor ECM multiplicado por $F_{1, n-4}$. Todos estos datos se han procesado con los programas IR y 3R del paquete estadístico BMDP Statistical Software (1993).

Resultados

Las características de los pacientes asignados a cada protocolo aparecen en la [tabla I](#), y la etiología de la insuficiencia renal en la [tabla II](#). No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a edad y distribución por sexo, presentando los pacientes asignados al protocolo A un porcentaje mayor de hipertensos, 94,4 %, frente a un 66,7 % en los del protocolo B. Los datos analíticos al inicio del tratamiento con rHuEPO se muestran en la [tabla III](#), sin que hubiera diferencia significativa en ninguno de ellos entre los dos grupos. El grado de función renal fue simi-

lar en ambos, pues aunque la cifra de creatinina sérica al inicio era superior en el grupo A ($6,5 \pm 1,9$ mg/dl) que en el grupo B ($5,1 \pm 1,6$ mg/dl), no era una diferencia con significación estadística.

El tiempo de seguimiento total del grupo fue de 12 meses, con una media de 7,5 meses para los que siguieron el protocolo A y 8,7 meses para los del protocolo B. Catorce pacientes completaron los 12 meses de tratamiento. Veinte pacientes no lo hicieron por: iniciar tratamiento dialítico 16 (80 %), 2 (10 %) por exitus, y 2 (10 %), por abandono voluntario del mismo.

La respuesta de la Hb con ambos protocolos aparece en la **figura 1**. El incremento en la cifra de Hb en ambos protocolos fue significativo ya en el primer mes de tratamiento, con una $p < 0,001$, ocurriendo otro tanto con el número de hemáties y reticulocitos. Las respuestas fueron similares a lo largo del tiempo con ambos protocolos, sin diferencias significativas entre uno y otro, requiriéndose dosis de eritropoyetina parecidas en ambos protocolos en cualquier momento de la evolución (**fig. 2**). Solamente hubo una paciente en la que fue necesario reconvertir del protocolo B al protocolo A por respuesta insuficiente según los criterios definidos en la metodología.

Tabla I

	Protocolo A	Protocolo B
Pacientes	18	16
Edad (años)	$62,5 \pm 12,6$	$62,0 \pm 14,2$
Sexo (V/H)	8/10	7/9
Hipertensos.....	17 (94,4 %)	11 (68,7 %)
Transfundidos.....	5 (27,7 %)	6 (37,5 %)
Número de transfusiones.....	3,8	2,6

Tabla II. Etiología de la nefropatía de los pacientes en cada protocolo. Entre parentesis figura el porcentaje referido a cada grupo.

Nefropatía	Protocolo A	Protocolo B
GNC.....	2 (16,6 %)	2 (12,5 %)
Nefroangiosclerosis	3 (16,5 %)	4 (35 %)
Diabetes.....	4 (33,2 %)	2 (12,5 %)
NTIC	4 (33,2 %)	2 (12,5 %)
Poliquistosis	3 (16,5 %)	1 (6,2 %)
No filiada	1 (5,5 %)	4 (35 %)
Otras.....	1 (5,5 %)	1 (6,2 %)
Total	18 (53 %)	16 (47 %)

La práctica totalidad de los pacientes recibieron ferroterapia. En 10 pacientes (29 %) del grupo total hubo que administrar hierro de forma intramuscular por presentar cifras de ferritina inferiores a 80 mg/%, siendo en el resto suficiente la administración oral. La evolución de los niveles de ferritina aparece en la **figura 3**, sin que se produjeran cambios estadísticamente significativos a lo largo del tratamiento en nin-

Tabla III

	Protocolo A	Protocolo B
Hb (g/dl)	$8,3 \pm 0,82$	$7,9 \pm 1,53$
Fe (mcg/dl).....	70 ± 32	77 ± 47
Ferritina (ng/dl)	255 ± 116	228 ± 177
Transferrina (mg/dl).....	227 ± 57	213 ± 39
CrS (mg/dl)	$6,5 \pm 1,9$	$5,1 \pm 1,6$
Ccr (ml/min).....	$7,2 \pm 1,1$	$5,8 \pm 1,5$
Proteinuria (g/día)	$2,6 \pm 2,3$	$2,2 \pm 1,7$

Valores analíticos al inicio del tratamiento en ambos grupos.

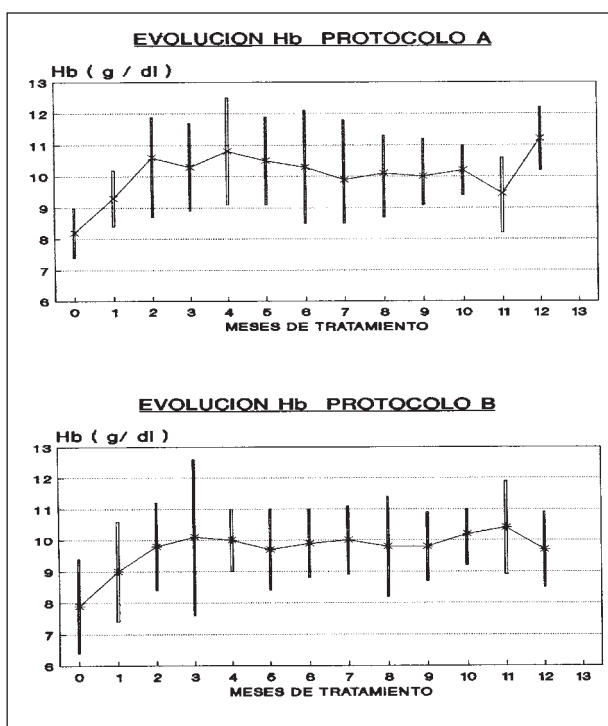


Fig. 1.—Evolución de la cifra de Hb en los dos grupos de pacientes.

grupo de los grupos ni tampoco de uno respecto al otro protocolo.

No apreciamos modificaciones sustanciales en las cifras de leucocitos y plaquetas a lo largo del tratamiento. Tampoco en lo que respecta al resto de los parámetros bioquímicos: Na, K, GOT, GPT, proteínas totales, albúmina, calcio total, fósforo ni glucosa.

En lo referente a la función renal, el comportamiento fue el siguiente. La **figura 4** muestra la evolución de la 1/Crs en el tiempo durante el tratamiento comparándolo con el de los 12 meses previos al mismo en ambos grupos. No se observó cambio significativo en la tendencia de progresión en el grupo B con ninguno de los modelos de regresión aplicados. En el grupo con protocolo A se apreció un cambio

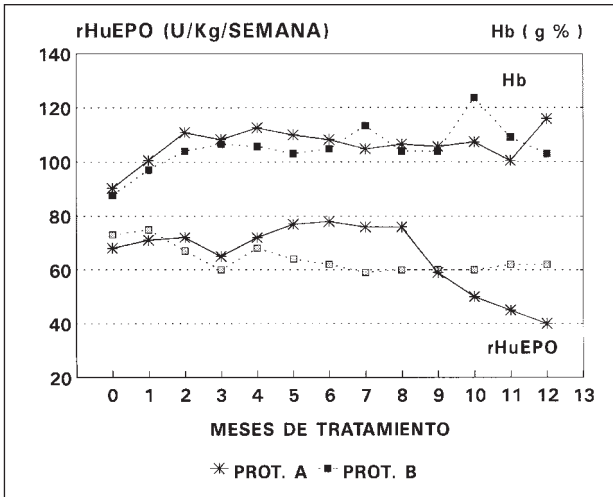


Fig. 2.-Evolución de la cifra de Hb y de las dosis administradas de rHuEPO en cada uno de los protocolos.

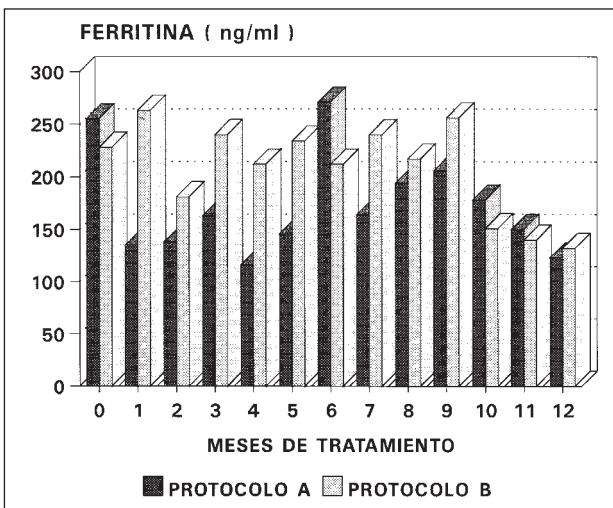


Fig. 3.-Evolución de las medias de la ferritina sérica con el tratamiento de rHuEPO en ambos protocolos.

favorable en la tendencia de la recta, en el punto correspondiente al cuarto mes de tratamiento, apareciendo el valor más pequeño para el cuadrado medio residual, tal como se indica en la metodología de Jones. Los resultados obtenidos para el modelo de regresión lineal sencillo y el que contiene un punto de cambio se presentan en la tabla IV.

La diferencia entre los cuadrados medios residuales de cada modelo es significativa, con una $p < 0,01$, lo cual nos indica que posiblemente haya un cambio en la tendencia de los promedios del grupo cuatro meses después de iniciar el tratamiento (posi-

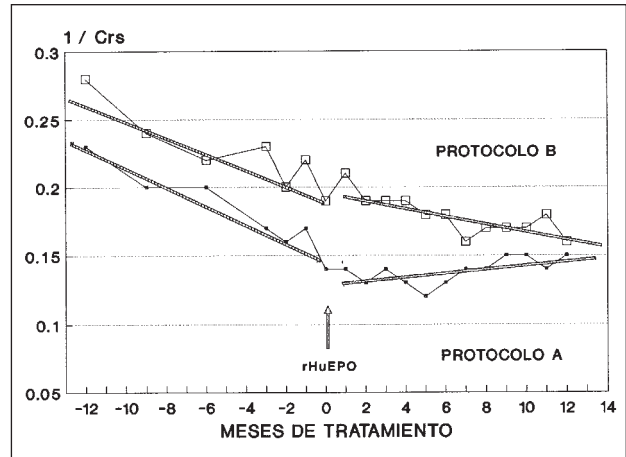


Fig. 4.-Evolución de 1/Crs respecto al tiempo a lo largo del tratamiento, comparado con el que presentó durante los 12 meses previos al inicio de la rHuEPO.

blemente antes). El intervalo de confianza para el momento del cambio sería $17 \pm 0,000054$, con significación estadística. La proteinuria, aunque con grandes variaciones individuales, tampoco experimentó modificaciones con significación estadística a lo largo del tratamiento.

La tensión arterial, tanto en sus valores de tensión arterial sistólica como diastólica y media, no cambió de forma estadísticamente significativa (fig. 5). En lo referente al tratamiento hipotensor, un 5,9 % de los pacientes del grupo total requirieron iniciar o aumentar las dosis de hipotensores, sin que existieran diferencias en este aspecto entre los dos grupos. Ningún caso presentó problemas serios para el control tensional ni fue causa de suspensión del tratamiento. En un 14,7 % de los casos aumentaron las necesidades de quelantes para un control adecuado del fósforo.

En todos los casos con acceso vascular, el desarrollo de los mismos fue adecuado, sin que presentaran complicaciones atribuidas al tratamiento.

Tabla IV

	Coefficiente	Error estándar	Cuadrado medio residual
<i>Modelo I</i>			
t	-0,0036	0,00067	0,0004
cte	0,2091		
<i>Modelo II</i>			
t < 17	-0,0062	0,00076	0,00018
cte	0,2338		
t > 17	0,00019	0,0017	
cte	0,956		

La tolerancia a la administración subcutánea fue, en general, buena, sin rechazo psicológico al tratamiento. Un escaso número de los pacientes referían dolor cuantificado como leve durante la administración de la rHuEPO. No hubo reacciones adversas importantes y ninguno refirió síntomas durante las primeras dosis administradas.

Discusión

Nuestro estudio pone en evidencia que la anemia de la insuficiencia renal en los pacientes no dializados responde perfectamente a la acción de la rHuEPO prácticamente en la totalidad de ellos con dosis bajas, sin complicaciones y por un método sencillo de administración. Las dosis empleadas en nuestro trabajo fueron inicialmente bajas, requiriendo escaso incremento en la fase de mantenimiento (fig. 2), no superando, en ninguno de los dos protocolos, una dosis media de 80 U/kg/semana. Al estar limitado nuestro trabajo a 12 meses de evolución, no podemos asegurar si tratamientos más prolongados exigen modificaciones en la dosis al progresar la insuficiencia renal.

Es conocida la mayor eficacia de la rHuEPO administrada por vía subcutánea frente a la administración intravenosa. Se calcula que con un mismo grado de respuesta, la dosis se puede reducir entre un 23 y 53 % en los pacientes en hemodiálisis, debido a una mayor vida media y mejor biodisponibilidad⁷⁻¹⁰, si bien parecen existir factores individuales que modulan esta respuesta²⁵. Supone un ahorro importante en el costo del tratamiento, calculado en unos 50.000 a 140.000 francos suizos (1.000.000 a 2.800.000 pesetas aproximadas al cambio en 1994) por millón de habitantes en estudios franceses para una dosis entre

50 y 150 unidades/kg/semana en la población en prediálisis tributaria de tratamiento²⁶. La ausencia de complicaciones locales y su fácil administración, incluso por el propio paciente, ha permitido su utilización en los pacientes en CAPD o en los que aún no son dializados. Si bien el trabajo de Besarab, en pacientes en hemodiálisis, parece demostrar la ventaja de varias dosis semanales sobre la dosis única¹⁰, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a número de dosis requeridas, incremento de Hb conseguida y duración de la fase de inducción entre la administración semanal única y las tres dosis semanales.

Ningún paciente requirió dosis tan altas de rHuEPO que necesitara cantidades superiores a 1 c.c. de los preparados comerciales usados. Es importante considerar que todo uso superior a 1 c.c. supone dolor local al paciente y una posible menor eficacia, siendo en ellos necesaria la fragmentación de la dosis y administrarla en lugares distintos o bien repartirla en varias dosis semanales.

Como en otras series publicadas, no hubo problemas en el manejo clínico de la hipertensión arterial de los pacientes, a pesar de padecer una insuficiencia renal severa y la progresión de la misma. Como se ha confirmado ya, la utilización de dosis bajas y el incremento lento en la cifra de la Hb son factores determinantes para evitar las complicaciones hipertensivas en el tratamiento con rHuEPO que se vivieron en la fase inicial de su utilización en pacientes hemodializados. En la etapa prediálisis, el tratamiento con rHuEPO ocasiona menos problemas con la hipertensión arterial que en los hemodializados, siendo excepcional la aparición de casos con control tensional difícil o bien el desarrollo de encefalopatía hipertensiva inducida por el tratamiento. El porcentaje de nuestros pacientes que requieren un incremento en la dosis de hipotensores es menor que las descritas para los pacientes hemodializados³, incluso a pesar de que la insuficiencia renal progresa. La utilización de dosis bajas de rHuEPO en nuestro trabajo no parece ser la única razón, pues en series publicadas con dosis de 150 U/Kg/semana, las complicaciones hipertensivas son excepcionales comparadas con las aparecidas en pacientes en hemodiálisis con dosis similares. Desconocemos si la vía de administración puede jugar algún papel en un efecto presor directo de la eritropoyetina, independientemente de una discutida acción presora directa²⁸, o bien que algunos de los factores que determinan la hipertensión arterial son distintos en la población en hemodiálisis y en los pacientes con insuficiencia renal que aún no requieren diálisis. Posiblemente las variaciones cíclicas de la volemia en los hemodializados sea un factor determinante. Curiosamente, Anastassiades demuestra cómo

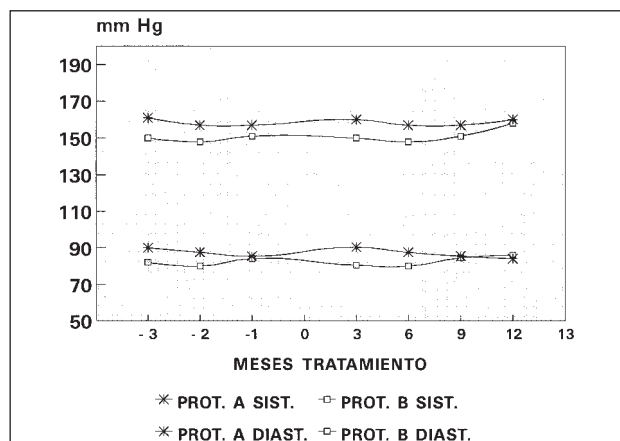


Fig. 5.—Comportamiento de la tensión arterial a lo largo del tratamiento.

en los pacientes prediálisis aumenta el volumen plasmático, sin que ello comporte obligadamente un incremento tensional²⁷.

Dieciséis pacientes iniciaron tratamiento dialítico durante el tiempo de tratamiento con rHuEPO por evolución natural de su nefropatía. Ninguno de nuestros pacientes evidenció una progresión acelerada de su insuficiencia renal o un incremento apreciable en el grado de proteinuria. El trabajo de García informaba sobre una evolución desfavorable de la función renal en ratas con reducción de masa renal tratadas con rHuEPO. El incremento del hematócrito determinaba un aumento severo en la viscosidad de la sangre, así como desarrollo de hipertensión sistémica, con incremento en la resistencia a nivel de las arterias aferente y eferente^{29,30}. Ello condicionaría modificaciones de la presión capilar intraglomerular con repercusiones sobre la filtración glomerular y fracción de filtración y la aparición de glomerulosclerosis focal y segmentaria con proteinuria y progresión de la insuficiencia renal^{30,31}. Frenken, en un estudio en pacientes urémicos no dializados, encuentra cómo la administración de rHuEPO condiciona una disminución en la presión de la arteria eferente a pesar del incremento del hematócrito³². Hasta ahora, la experiencia clínica acumulada en las series publicadas de la utilización de rHuEPO en pacientes urémicos no dializados no parece demostrar que se produzca un deterioro más rápido de la función renal con el incremento del hematócrito^{14, 15, 19, 33}. La diferencia entre los datos experimentales y los clínicos puede radicar en que el grado de Hto alcanzado (50 %) nunca es tan elevado en la clínica y que se acompaña de hipertensión sistémica. No parece, pues, que esos hallazgos experimentales sean extrapolables a la población de pacientes tratados con rHuEPO en fase prediálisis. Un control más estricto y frecuente de los pacientes tratados, así como un cuidadoso manejo en la hipertensión arterial, son factores que pueden contribuir también a que no se produzca una aceleración en la progresión de la insuficiencia renal. El uso más generalizado de la rHuEPO podrá aclarar con más seguridad este aspecto. La utilización de 1/Crs frente al tiempo se utiliza como índice para valorar la progresión de la insuficiencia renal, aunque se ha mostrado con limitaciones. Con todas las reservas que tiene dicho método para el análisis en grupo, no existió un cambio desfavorable en la tendencia de 1/Crs de los pacientes en ninguno de los dos protocolos. El cambio favorable en la tendencia del grupo A obliga a interpretarlo con cautela, dado el número limitado de pacientes para llevar a cabo un análisis conjunto. Sin embargo, no es infrecuente que los autores refieran en sus series algún caso con aparente mejoría en la progresión de la insuficiencia renal³³.

Será importante, analizar en un futuro, cuidadosamente su repercusión sobre el estado vital de los pacientes en esta fase de la insuficiencia renal y valorar si puede retrasar el momento de iniciar tratamiento dialítico. Si, gracias al mantenimiento de unas cifras de Hb adecuadas, se retrasa la entrada de los pacientes en diálisis, conllevaría una serie de repercusiones favorables a nivel socioeconómico y familiar dignas de tener en cuenta. Quedaría pendiente de definir en esta situación cuál sería la cifra idónea de Hb para conseguir una relación costo/beneficio ideal sin añadir riesgos por complicaciones clínicas de la propia uremia. En los pacientes en hemodiálisis parece estar en el mantenimiento de una hemoglobina superior a 10 g/dl.

Concluimos que el tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica no dializados es eficaz con dosis bajas de rHuEPO (75 unidades/kg/semana) por vía subcutánea en una dosis semanal, consiguiéndose una mejoría clínica evidente en los pacientes. El incremento en la cifra de Hb en el rango alcanzado no parece inducir aceleración en la progresión de la insuficiencia renal valorada por la 1/Crs, ni tampoco ocasiona problemas dignos de reseñar en el manejo de la hipertensión arterial de estos pacientes.

Agradecimiento

Agradecemos a Rosario Madero Jarabo, de la Sección de Bioestadística del Hospital La Paz, su colaboración en el planteamiento y análisis de los estudios estadísticos.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI y Adamson JW: Treatment of anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321:158-163, 1989.
2. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Cotes PM: Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2 ii:1175-1178, 1986.
3. Grupo de Trabajo Eritropoyetina: Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina. *Nefrología* X, 2:59-70, 1990.
4. Borrego FJ, Miguel JL, Zamorano A, Muñoz J, Bajo A, López-Rewelta K y Sánchez Scilia L: Tratamiento de la anemia de los pacientes en hemodiálisis con eritropoyetina humana recombinante. *Med Clin* 97:687-692, 1991.
5. Delano BG: Improvements in quality of life following treatment with r-HuEPO in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* XIV:14-18, 1989.
6. Barany P, Pettersson E y Konarski-Svensson JK: Long-term effects on quality of life in haemodialysis patients of correction of anemia with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8:426-432, 1993.
7. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, Bommer G y Ziegler T: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* ii:406, 1988.
8. Kelly MR, Halley MR, Adamson JW, Blagg CR, Abels RI y Eschbach JW: Home subcutaneous (sc) recombinant human

- erythropoietin (rHuepo) is as effective and safe as given intravenously (iv). *Kidney Int* 37:240, 1990.
9. Salmonson T, Danielson BG y Wikstrom B: The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after intravenous and subcutaneous administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharm* 29:709-713, 1990.
 10. Besarab A, Flaharty KK, Ersley AJ, McCrea JB, Vlases PH, Medina F, Caro Jy Morris E: Clinical pharmacology and economics of recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease: The case of subcutaneous administration. *J Am Soc Nephrol* 2:1405-1416, 1992.
 11. Ashai NI, Paganini EP y Wilson M: Intravenous versus subcutaneous dosing of epoetin: a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 22, Sup. 1:23-31, 1993.
 12. Besarab A: Optimizing epoetin therapy in end-stage renal disease: the case for subcutaneous administration. *Am J Kidney Dis* 22, Sup 1:13-22, 1993.
 13. Graber SE, Krantz SB, Dessypris EN, O'Neil VL, Olsen NJ y Pincus TP: Treatment of anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized placebo-controlled trial. *Am J Med Sc* 296:171-179, 1989.
 14. Frenken LAM, Verberchmoe 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.
 15. 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 effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *American Jof Kidney Diseases* 14:486-495, 1989.
 16. Traindl O, Franz M y Kovaric J: Recombinant human erythropoietin (rHuepo) in patients with chronic renal insufficiency in the predialysis period. *Kidney Int* 37:245, 1990 (abstract).
 17. Lim VS, Degowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels R, Perry P y Fangman J: Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Int Med* 110:108-114, 1989.
 18. The us Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *American J Kidney Diseases* 18, Sup. 1:50-59, 1991.
 19. Lim V: Recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *American J Kidney Diseases* 18, Sup. 1:34-37, 1991.
 20. Draper NR y Smith H: *Applied regression analysis*, 2nd ed. Wiley. New York, 1981.
 21. Afifi AA y Clark V: *Computer-aided multivariate analysis*. Van Nostrand Reinhold Company. New York, 1984.
 22. Jones RH y Molitoris BA: A statistical method for determining the breakpoint of two lines. *Analytical Bioch* 141:287-290, 1984.
 23. Miranda B, Selgas R, Riñón C, Fernández-Zamorano A, Borrego F, Ortuño F, López Rewelta K, Torre A y Sánchez Sicilia L: Corrección de la anemia del paciente en DPCA con eritropoyetina humana recombinante. *Nefrología* 10:98-103, 1990.
 24. Korbet SM: Anemia and erythropoietin in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 43:S111-S119, 1993.
 25. Barclay PG, Fischer ER y Harris DCH: Interpatients variation in response to subcutaneous versus intravenous low dose erythropoietin. *Clinical Nephrol* 40:277-280, 1993.
 26. Durand-Zaleski I, Goldfarb B, Blum-Boisgard C, Drueke T y Kreiss H: Cost of treating predialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 311-314, 1993.
 27. Anastasiades E, Howarth D, Howarth J, Shanks D, Waters H, Hyde K, Yin JL, Geary C y Gokal R: Influence of blood volume on the blood pressure of predialysis and peritoneal dialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 8: 621-625, 1993.
 28. Tovan M, Pérez J, Zingraff Jy Drueke T: Does intravenous erythropoietin lead to an immediate, transient increase in arterial blood pressure in dialysis patients. *Nephron* 67:240, 1994 (carta al editor).
 29. García DL, Anderson S, Rennke HG y Brenner BM: Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6142-6146, 1988.
 30. Myers BD, Deen W, Robertson CR y Brenner BM: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VIII. Effects of hematocrit. *Circulation Res* 36:425-435, 1975.
 31. Brenner BM, Meyer T, Hostetter T: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Eng J Med* 307:652-659, 1982.
 32. Frenken LAM, Wetzels JFM, Sluiter HE y Koene AP: Evidence for renal vasodilation in pre-dialysis patients during correction of anemia by erythropoietin. *Kidney Int* 41:384-387, 1992.
 33. Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KM, Asinger R, Halstenon ChE: Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 10:128-136, 1990.