

Estudio controlado sobre la mejoría de la calidad de vida de los pacientes de edad avanzada en hemodiálisis tras la corrección de la anemia con eritropoyetina

F. Moreno *, F. J. Aracil **, R. Pérez García *** y F. Valderrábano ***

* Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Sección de Nefrología, Alcalá de Henares; ** Departamento de Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá de Henares; *** Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Servicio de Nefrología, Madrid.

RESUMEN

Se ha estudiado prospectivamente un grupo de 57 pacientes estables en hemodiálisis que iniciaban tratamiento con EPO por anemia (grupo EPO) y a un grupo control de 29 pacientes en hemodiálisis que no precisaban EPO. Se excluyeron los pacientes diabéticos o con comorbilidad severa. La CV se evaluó basalmente, antes del tratamiento con EPO y a los 3 y 6 meses mediante la escala de Karnofsky (EK) y el Sickness Impact Profile (SIP). Una mayor puntuación en la EK y una menor puntuación en el SIP indican mejor CV.

En el grupo EPO, el hematocrito medio aumentó desde 21 a 29 % al sexto mes; la EK aumentó desde $68 \pm 1,8$ a $81 \pm 1,5$ ($p < 0,0001$); y la Puntuación Global del SIP disminuyó desde $19,8 \pm 1,6$ a $13,5 \pm 1,2$ ($p < 0,0001$). No hubo cambios significativos en la CV del grupo control. En el grupo EPO, los pacientes de edad ≥ 60 mejoraron las puntuaciones de la EK (desde $61 \pm 1,5$ a $75 \pm 2,5$; $p < 0,0001$) y la Puntuación Global del SIP (de $27,7 \pm 2,1$ a $20 \pm 1,8$; $p < 0,001$). Los pacientes menores de 60 años presentaron una mejoría similar en la EK (de $73 \pm 2,5$ a $85 \pm 1,5$, $p < 0,0001$) y en la Puntuación Global del SIP (de $14,5 \pm 1,9$ a $9,1 \pm 1,2$, $p < 0,001$), no encontrándose relación entre la edad y la mejoría de CV con EPO. En el análisis de regresión, una peor CV basal se relacionó con una mejoría más importante de CV tras 6 meses con EPO. Un mayor hematocrito al final del seguimiento se relacionó positivamente con la mejoría en las puntuaciones del SIP.

Se concluye que el tratamiento de la anemia de la IRC con EPO ha mejorado de modo importante la CV de los pacientes en hemodiálisis. La CV de los pacientes de edad avanzada mejoró en grado similar a como lo hizo la CV de los pacientes más jóvenes, justificándose plenamente la utilización de EPO en los pacientes de edad avanzada en hemodiálisis.

Palabras clave: **Calidad de vida. Eritropoyetina. Insuficiencia renal crónica. Hemodiálisis. Viejos. Sickness Impact Profile.**

Recibido: 10-III-95.
En versión definitiva: 8-VI-95.
Aceptado: 8-VI-95.

Correspondencia: Dra. F. Moreno Barrio.
Sección de Nefrología.
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Carretera Alcalá-Meco, s/n.
(Campus Universitario).
Alcalá de Henares.
28805 Madrid.

IMPROVEMENT OF QUALITY OF LIFE IN ELDERLY HEMODIALYSIS PATIENTS AFTER CORRECTING ESRD-RELATED ANEMIA WITH ERYTHROPOIETIN.

SUMMARY

We conducted a prospective study of 57 stable patients on hemodialysis who started erythropoietin (EPO) treatment. A control group of 29 hemodialysis patients not requiring EPO was simultaneously studied. Diabetic patients and patients with severe comorbidity were excluded. Quality of life (QL) was assessed at baseline before EPO treatment and after 3 and 6 months of follow-up. QL was evaluated using the Karnofsky Scale (KS) and the Sickness Impact Profile (SIP) questionnaire. A high KS score and a low SIP score indicate better QL. EPO patients were stratified in two age groups: < 60 years (n: 34) and ≥ 60 years (n: 23).

In the EPO Group mean hematocrit values improved from 21 % at baseline to 29 % at the sixth month; mean scores on the KS increased from $68 \pm 1,8$ to $81 \pm 1,5$ ($p < 0.0001$) and the mean Global Score of SIP decreased from $19,8 \pm 1,6$ to $13,5 \pm 1,2$ ($p < 0.0001$). No significant changes were observed in the Control Group. Elderly patients in the EPO Group showed improved KS scores—from $61 \pm 1,5$ to $75 \pm 2,5$ ($p < 0.0001$)—and the Global Score of SIP fell from $27,7 \pm 2,1$ to $20 \pm 1,8$ ($p < 0,001$). Younger patients improved their scores on KS from $73 \pm 2,5$ to $85 \pm 1,5$ ($p < 0,0001$) and the Global Score of SIP decreased from $14,5 \pm 1,9$ to $9,1 \pm 1,2$ ($p < 0,001$). No relationship was found between age groups and improvement in QL indicator scores. On regression analysis, a poor basal QL score was related to higher QL improvement during EPO treatment for all QL indicators used. Final hematocrit was positively related to SIP improvement in EPO patients.

Treatment of ESRD-related anemia with EPO significantly improved the QL of hemodialysis patients. QL in elderly patients improved as much as in younger patients, thereby fully justifying the use of EPO for the elderly.

Key words: Quality of life. Erythropoietin. Elderly. Hemodialysis. Kidney failure. Sickness Impact Profile.

Introducción

La anemia sigue siendo la causa principal de que muchos pacientes en diálisis presenten fatiga, malestar físico o un estado general de mala salud y es el motivo principal de una incompleta rehabilitación física y sociolaboral de los enfermos renales. Estos síntomas pueden ser también atribuidos a la uremia, pero se ha comprobado que pueden atenuarse o desaparecer tras la corrección de la anemia con eritropoyetina¹. Varios estudios han demostrado ya que el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con eritropoyetina (EPO) mejora la calidad de vida (CV) de los pacientes en hemodiálisis crónica²⁻⁴.

En los últimos años se ha producido un progresivo aumento del número de pacientes ancianos en diálisis. Estos pacientes tienen mayor comorbilidad asociada a la insuficiencia renal, una menor capacidad física y, en general, su calidad de vida es peor. Se estima que a finales de la presente década, alrededor del 60 % de los pacientes con IRC en diálisis serán

mayores de 65 años⁵. El atender a los requerimientos especiales de este amplio colectivo de pacientes de edad avanzada en diálisis crónica es uno de los retos más importantes que tiene planteada la Nefrología del año 2000.

A pesar de la amplia experiencia acumulada sobre el tratamiento de la anemia de la IRC con EPO, en el momento actual no existen estudios que analicen qué circunstancias individuales, ambientales o derivadas del tratamiento de la IRT pueden tener influencia sobre la respuesta, en términos de mejoría de la CV, tras el tratamiento de la anemia con EPO. Asimismo, pese a la importancia del colectivo de pacientes de edad avanzada en diálisis, la eficacia del tratamiento de la anemia de la IRC con EPO para mejorar la CV de los pacientes de edad avanzada en diálisis ha sido poco estudiada. Algunos autores han sugerido incluso, que en los pacientes de edad avanzada en diálisis, no se produciría una mejoría en la CV tras el tratamiento de la anemia con EPO⁶.

Los objetivos del presente estudio han sido, en primer lugar, comprobar si el tratamiento de la anemia

de la IRC con EPO mejora la calidad de vida de los pacientes de edad avanzada en hemodiálisis en la misma medida que en los pacientes más jóvenes. Y en segundo lugar, identificar los factores relacionados con la mejoría en los indicadores de CV tras el tratamiento de la anemia con EPO.

Métodos

Hemos realizado un estudio prospectivo y controlado sobre el efecto del tratamiento con EPO en la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis.

Selección de pacientes

Se solicitó la participación en el estudio a los pacientes elegibles pertenecientes a siete centros de diálisis de la Comunidad de Madrid. Se han considerado elegibles los pacientes estables en hemodiálisis crónica durante más de 3 meses y que no presentaban alguno de los siguientes criterios de exclusión: diabetes, hipertensión no controlada, anemia de causa distinta a la IRC, contraindicaciones para el tratamiento con EPO y la presencia de patología severa asociada a la IRC.

Los diabéticos y los sujetos con patología asociada severa fueron excluidos por la posibilidad de que el efecto adverso que tienen estas situaciones sobre la CV, pudiera enmascarar la posible mejoría de la CV tras el tratamiento de la anemia con EPO.

Los pacientes que iniciaron el estudio eran excluidos si presentaban una enfermedad severa intercurrente; si interrumpían el tratamiento en hemodiálisis por trasplante o cambio de modalidad de diálisis a DPCA; en caso de fallecimiento, o si se imposibilitaba el seguimiento por falta de colaboración.

Diseño del estudio

Se conformaron dos grupos de pacientes. El grupo tratado con EPO (grupo EPO) estaba formado por pacientes estables en hemodiálisis crónica que precisaban iniciar tratamiento de la anemia con EPO. El grupo control estaba formado por pacientes estables en hemodiálisis, sin anemia importante y que no precisaban EPO. El grupo que iniciaba tratamiento con EPO y el grupo control fueron estudiados simultáneamente y en paralelo. La CV se evaluó basalmente y a los 3 y 6 meses de seguimiento. La evaluación basal en el grupo EPO fue previa al inicio del tratamiento con eritropoyetina. El análisis final se realizó en ambos grupos con los pacientes que completaron el seguimiento de 6 meses.

En el momento en que se diseñó el estudio no se consideró adecuado seleccionar un grupo control de pacientes anémicos que requiriesen EPO tratados con placebo, cuando ya algunos estudios habían demostrado la eficacia de la eritropoyetina para corregir la anemia y mejorar la calidad de vida de los pacientes en diálisis. Por este motivo se seleccionó un grupo control de pacientes estables en hemodiálisis que no precisaban EPO, con la finalidad de comprobar que otros factores ajenos al tratamiento con EPO no influían en la evolución de los indicadores de CV.

Cuestionarios de CV

Se han utilizado dos cuestionarios para evaluar la CV: la escala de Karnofsky (EK) y el Sickness Impact Profile (SIP)^{7,8}. Ambos fueron autocontestados por los pacientes en su domicilio.

La EK es un indicador global de autosuficiencia y capacidad funcional y se considera un indicador objetivo de CV. La EK consiste en una escala de 10 niveles, con puntuaciones que oscilan entre 100 (normalidad, sin limitaciones) y 10 (moribundo). Una puntuación más alta indica una mejor CV. La EK es un indicador de CV frecuentemente utilizado en pacientes con IRC y en otras patologías y ha demostrado su eficacia como factor pronóstico en oncología y en enfermos con insuficiencia renal terminal⁹.

El SIP es probablemente el cuestionario de mayor peso para medir CV. Es un cuestionario basado en el comportamiento, que evalúa el comportamiento disfuncional relacionado con la enfermedad. Es un indicador de CV no específico para una patología concreta, y es ampliamente utilizado y referido en la literatura. El SIP está constituido por 136 ítems, agrupados en 12 áreas de actividad (denominadas categorías parciales del SIP), en las que puede ocurrir comportamiento disfuncional. Las categorías parciales del SIP son las siguientes: sueño y descanso, comportamiento emocional, cuidado corporal y movimiento, manejo en casa, movilidad, interacción social, deambulación, estado de alerta, comunicación, trabajo, recreo y pasatiempos y alimentación. Los ítems individuales y las categorías parciales tienen valores ponderados de acuerdo a su importancia relativa. Por la agregación de varias categorías parciales se obtiene la puntuación de una Dimensión Física y una Dimensión Psicosocial del SIP, y por la agrupación de todas las categorías parciales se obtiene la Puntuación Global de SIP. Las puntuaciones en una categoría o agrupación de categorías oscilan entre 0 puntos (ausencia de disfunción) y 100 puntos (presencia de todas las situaciones de comportamiento disfuncional en una categoría o agrupación de categorías). Una puntuación más baja indica, por lo

tanto, una menor repercusión de la enfermedad sobre la CV. El SIP ha sido frecuentemente empleado en estudio que miden CV en pacientes con IRC. En este trabajo se ha utilizado la versión en español del Sickness Impact Profile de la Dra. F. Moreno, que es una adaptación a nuestro medio de la «versión hispana del SIP» de W. Hendricson¹⁰.

Tratamiento con EPO

No se realizaron indicaciones de trabajo sobre la dosis de EPO a administrar, uso de hierro ni sobre cifras de hematocrito a alcanzar. Estos parámetros quedaron a discreción del nefrólogo clínico responsable de cada paciente.

Evaluación del efecto de la edad sobre la evolución de la CV durante el tratamiento con EPO

Para valorar el efecto de la edad sobre la evolución de los indicadores de CV, los grupos EPO y control fueron subdivididos en dos grupos de edad: pacientes con edad < 60 años, y pacientes con edad ≥ 60 años. Este punto de corte se ha elegido por ser el empleado generalmente en los registros de enfermos renales. Para confirmar la robustez de las estimaciones obtenidas con esta división de los pacientes por edades, se compararon posteriormente los indicadores de CV de los pacientes con edad inferior a 60 años con los obtenidos en los pacientes con 65 o más años de edad.

Valoración de la comorbilidad

Para valorar el número y severidad de las patologías asociadas a la IRT se ha empleado el índice de comorbilidad desarrollado por E. A. Friedmand¹¹. En este índice se valoran 13 grupos de patologías, asignando a cada grupo una puntuación de cero a tres, según el grado de severidad de la patología (0 = ausente; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = severa); el índice final se calcula sumando todas las puntuaciones.

Análisis estadístico

La evolución de los indicadores de CV ha sido estudiada independientemente en el grupo EPO y en el grupo control. La comparación de las puntuaciones del SIP se realizó mediante análisis de la varianza para dos factores y mediciones repetidas. La evolución de las puntuaciones de la EK se contrastó mediante el

test de Friedman. Los factores independientemente relacionados con la mejoría en los indicadores de CV tras el tratamiento con EPO se identificaron mediante análisis multivariable por regresión lineal por pasos. Para la valoración de la influencia de la edad avanzada sobre la evolución de los indicadores de CV tras el tratamiento con EPO se empleó ANOVA para dos factores y mediciones repetidas. Todos los contrastes realizados son bilaterales.

Resultados

Los pacientes incluidos en el análisis de resultados son aquellos que completaron los 6 meses de seguimiento. Iniciaron el estudio 66 pacientes en el grupo EPO y 39 pacientes en el grupo control. Nueve pacientes en el grupo que recibió EPO (14 %) y 10 pacientes del grupo control (26 %) fueron excluidos. Las causas de la exclusión en el grupo EPO fueron: exitus (2), trasplante renal (2), osteomielitis (1), infección de prótesis vascular aorto-bifemoral (1), depresión (1) y pérdida en el seguimiento (2). En el grupo control, las causas de exclusión fueron: trasplante renal (4), depresión (1), y pérdida en el seguimiento (5). El motivo principal de pérdida en el seguimiento fue la falta de colaboración a la hora de cumplimentar los cuestionarios de CV; si tras varios requerimientos un paciente no contestaba los cuestionarios, éste era excluido.

Completaron el seguimiento de seis meses 57 pacientes en el grupo EPO y 29 pacientes en el grupo control. Las características de ambos grupos al inicio del estudio se resumen en la [tabla I](#). Los valores medios de hematocrito al inicio del estudio en el grupo EPO fueron 21 % ± 0,3, y en el grupo control, 30 % ± 0,8 (p < 0,0001).

Tabla I. Características de los pacientes al inicio del estudio

	Grupo EPO	Grupo control	P
Completaron el seguimiento	57	29	
Edad media	50 (± 2)	53 (± 2)	NS
Sexo V/M	56/44 %	79/21 %	<0,05
Hematocrito basal	21 (± 0,3)	30 (± 0,8)	<0,0001
Años en diálisis	2,9 (± 0,4)	5,6 (± 0,8)	<0,005
Trasplante renal previo	14 %	28 %	NS
Índice de comorbilidad de Friedman	1,5 (± 0,2)	1,6 (± 0,2)	NS
Índice nivel socio-económico (1-3)*	1,6 (± 0,1)	1,2 (± 0,1)	NS
Índice de nivel de estudios (1-5)*	3,2 (± 0,1)	3,3 (± 0,1)	NS

Grupo EPO = pacientes tratado con eritropoyetina. Grupo control = pacientes no tratados con eritropoyetina.

*: 1 = bajo; 3 ó 5 = alto

Tratamiento con EPO

En el grupo tratado con EPO, las dosis medias de EPO descendieron de 96 ± 8 unidades/kg/semana al inicio a 75 ± 10 unidades/kg/semana al final del seguimiento. Recibieron tratamiento con hierro el 70 % de los pacientes del grupo EPO.

La incidencia de efectos adversos atribuibles a la EPO fue baja. Un 15 % de los pacientes sin HTA previa desarrollaron HTA *de novo* (4 pacientes). El 23 % de los pacientes hipertensos previamente al tratamiento con EPO (7 pacientes), presentaron empeoramiento de su HTA. No obstante, la tensión arterial se mantuvo bien controlada en todos los casos. En un paciente se produjo una trombosis del acceso vascular.

Evolución del Hematócrito y de los indicadores de calidad de vida en el grupo EPO y control

La **tabla II** muestra la evolución del hematócrito y de los indicadores de CV en el grupo EPO y control.

En el grupo EPO se objetiva una mejoría muy importante de las cifras de hematócrito y en los indicadores de CV desde las determinaciones basales hasta el sexto mes de seguimiento. Las puntuaciones medias de la escala de Karnofsky se elevan desde cifras inferiores a 70 puntos hasta los 80 puntos. Las puntuaciones medias del SIP disminuyen en 6-8 puntos a lo largo del seguimiento, tanto en la Dimensión Física y Psicosocial como en la Puntuación Global del SIP, alcanzando niveles por debajo de los 15 puntos al final del seguimiento.

Tabla II. Evolución del hematócrito e indicadores de CV en el grupo EPO y grupo control

	Basal	3. ^{er} mes	6. ^o mes	p
Grupo EPO				
Hematócrito %	21 (0,3)	28 (0,4)	29 (0,4)	0,0001
Escala de Karnofsky	68,4 (1,8)	78,6 (1,6)	81 (1,4)	0,0001
Dimensión Física del SIP	15,4 (1,8)	11,3 (1,6)	9,6 (1,4)	0,0001
Dimensión Psicosocial del SIP	19 (1,9)	12,2 (1,3)	10,8 (1,3)	0,0001
Puntuación Global del SIP	19,8 (1,6)	14,8 (1,4)	13,5 (1,2)	0,0001
Grupo Control				
Hematócrito %	30 (0,8)	31 (0,8)	31 (0,8)	NS
Escala de Karnofsky	79,7 (2,6)	77,2 (2,7)	76,9 (2,6)	NS
Dimensión Física del SIP	11,6 (2,4)	10,5 (2,5)	10,6 (2,5)	NS
Dimensión Psicosocial del SIP	16 (3)	14 (2,7)	14,3 (2,9)	NS
Puntuación Global de SIP	16,6 (2,4)	14,9 (2,2)	15,1 (2,2)	NS

Comparación simultánea de las 3 determinaciones mediante ANOVA para mediciones repetidas. Media (ES). Grupo EPO= pacientes tratados con eritropoyetina. Grupo control = pacientes no tratados con eritropoyetina.

Cuando realizamos comparaciones pareadas, todas las puntuaciones basales diferían significativa-

mente de las determinaciones al tercero y sexto mes de seguimiento, pero las diferencias entre el tercero y el sexto mes en los indicadores de CV no alcanzaban significación estadística.

En el grupo control, los valores de hematócrito y los indicadores de CV analizados permanecieron estables, sin cambios significativos, a lo largo de los seis meses de seguimiento.

Estos resultados son concordantes con una mejoría importante de la CV en el grupo que recibió EPO, paralela a la corrección de la anemia con EPO. El grupo control no evidenció cambios en su CV. Por lo tanto, la mejoría de la CV de los pacientes que recibieron EPO es atribuible a la corrección de la anemia con EPO y no a factores no controlados, ajenos al tratamiento con EPO.

Factores relacionados con la mejoría en los indicadores de calidad de vida

Los factores que se relacionan independientemente con la mejoría de CV se describen en la **tabla III**. Las variables investigadas se describen en la tabla. La edad ha sido tomada como una variable discreta (< 60 años vs. \geq 60 años).

Se demuestra un fuerte efecto de la CV basal, previa al tratamiento con EPO, sobre la mejoría de CV tras la corrección de la anemia. Como puede deducirse de los coeficientes de regresión, los pacientes con peor CV previa al tratamiento con EPO, mejoran en mayor grado las puntuaciones de los indicadores de CV, y este efecto es constante para todos los indicadores de CV utilizados. Por lo tanto, una pobre calidad de vida antes del tratamiento con eritropoyetina es el predictor más fuerte de una buena respuesta de los indicadores de CV tras el tratamiento con EPO. Es evidente que un paciente con pobre CV antes del tratamiento con EPO puede lograr mayor mejoría que otro que parta de un mejor nivel basal de CV. Probablemente la incapacidad laboral se comporta como un indicador de mala CV basal, y así podría explicarse su relación positiva con la mejoría del SIP Global y de la Dimensión Psicosocial del SIP tras el tratamiento con EPO.

Los valores de hematócrito al final del seguimiento se han relacionado positivamente con el grado de mejoría en la Puntuación Global del SIP. Esto puede sugerir que un mayor hematócrito tras el tratamiento con EPO condicionaría una mejor CV.

A pesar de que los pacientes incluidos en este estudio no tenían patología severa asociada a la IRC, hemos encontrado que la puntuación de la Dimensión Psicosocial del SIP se ha relacionado negativamente con el índice de comorbilidad.

Todas las ecuaciones de regresión obtenidas han mostrado unos buenos coeficientes de determinación

Tabla III. Factores relacionados con la mejoría en los indicadores de CV tras el tratamiento con EPO.

Indicadores de CV	VARIABLES relacionadas con la mejoría	Coefficientes β	p	R ² tras inclusión de la variable
Puntuación Global del SIP	SIP Global basal	+ 0,39	< 0,0001	0,43
	Incapacidad laboral	+ 6,14	< 0,001	0,51
	Hematócrito final	+ 0,57	< 0,05	0,57
Dimensión Física del SIP	Dim. Física basal	+ 0,33	< 0,0001	0,32
	Dim. Psicosocial basal	+ 0,58	< 0,0001	0,58
Dimensión Psicosocial del SIP	Incapacidad laboral	+ 6,43	< 0,01	0,63
	Índice de comorbilidad	-1,5	< 0,05	0,66
	Escala de Karnofsky	Karnofsky basal	-0,5	< 0,0001
	Sexo femenino	-7,3	< 0,01	0,47

La diferencia entre las puntuaciones se ha calculado para que la «mejoría» tenga siempre signo «+». Las variables estudiadas han sido: puntuaciones basales de los indicadores de CV, grupo de edad, sexo, índice de nivel socioeconómico (1-3), índice de nivel de estudios (1-5), trabajo activo, declaración de incapacidad laboral, índice de comorbilidad de Friedman, presencia de hipertensión, trasplante renal previo fallido, hematócrito basal, hematócrito final, incremento del hematócrito.

(R²), lo cual indica que las variables seleccionadas deben ser tomadas en consideración en la predicción de la respuesta de los indicadores de CV al tratamiento con EPO.

Efecto de la edad avanzada sobre la evolución de los indicadores de CV después del tratamiento con EPO

Para analizar el efecto de la edad sobre la evolución de la CV hemos dividido a los pacientes tratados con EPO en dos grupos de edad (< 60 años y \geq 60 años). Recordemos que en los criterios de selección de la muestra del presente trabajo fueron excluidos los pacientes con patología severa asociada y diabéticos. Ambos factores son más frecuentes en los pacientes ancianos. En la [tabla IV](#) se describen las características basales de ambos grupos de edad. Ambos grupos se diferencian además de en la edad, en el índice de comorbilidad, que es mayor en el grupo de mayor edad ($2,3 \pm 0,3$ en los pacientes con edad \geq 60 años vs. $1 \pm 0,2$ en los pacientes < 60 años, $p < 0,001$). En la [figura 1](#) se muestra la evolu-

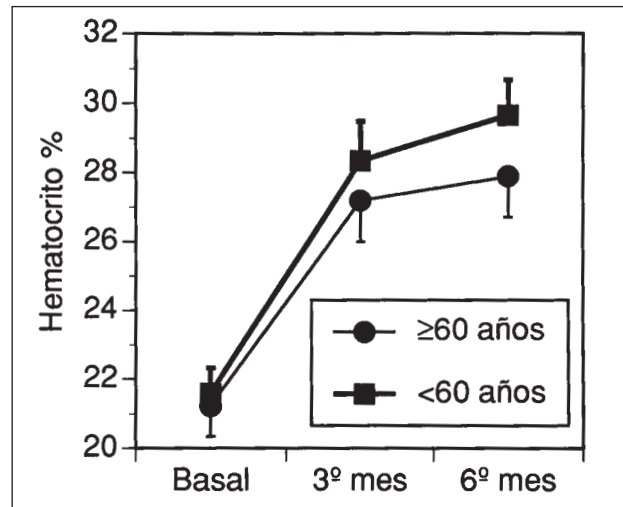


Fig. 1.—Evolución del hematócrito por grupos de edad en los pacientes tratados con EPO. Medias e intervalos de confianza del 95 %.

ción del hematócrito en los pacientes tratados con EPO, por grupos de edad.

En el grupo que recibió EPO, la mejoría del hematócrito en los pacientes de edad avanzada fue paralela a la experimentada por los pacientes más jóvenes ([fig. 1](#)). No hubo diferencias en la evolución del hematócrito entre ambos grupos de edad cuando se compararon simultáneamente las tres determinaciones; pero si se comparan aisladamente los valores del hematócrito al final del seguimiento, éstos fueron inferiores en los pacientes de mayor edad ($p < 0,05$).

Los pacientes mayores de 60 años no presentaron más complicaciones a lo largo del estudio. Un empeoramiento de la HTA ocurrió en el 25 % de los pacientes hipertensos de edad avanzada que recibieron EPO y en el 22 % de los hipertensos menores de 60

Tabla IV. Características basales de los pacientes del grupo EPO, según grupo de edad

	≥ 60 años	< 60 años	p
N.º de pacientes	23	34	
Edad media	67 (± 1)	38 (± 2)	
Sexo: V/M	52/48 %	59/41 %	NS
Años de diálisis	2 ($\pm 0,4$)	3,5 ($\pm 0,6$)	NS
Hipertensión	52 %	53 %	NS
Trasplante renal previo fallido	4 %	20 %	NS
Índice de comorbilidad de Friedman	2,26 ($\pm 0,31$)	1,03 ($\pm 0,16$)	< 0,001
Índice nivel socio-económico (1-3) *	1,65 ($\pm 0,12$)	1,65 ($\pm 0,08$)	NS
Índice de nivel de estudios (1-5) *	3,1 ($\pm 0,21$)	3,24 ($\pm 0,15$)	NS

* 1 = bajo; 3 ó 5 = alto. Grupo EPO = pacientes tratados con eritropoyetina.

años. Dos pacientes en ambos grupos desarrollaron HTA. Un paciente del grupo de ≥ 60 años presentó trombosis del acceso vascular. En ambos grupos, la tensión arterial estuvo bien controlada a lo largo del estudio.

En las figuras 2 y 3 se muestra la evolución por grupos de edad de los indicadores de CV en los pacientes tratados con EPO, al inicio del estudio y tras seis meses de seguimiento. Los pacientes de edad avanzada presentaron una peor CV basal en todos los indicadores ($p < 0,001$) y mantuvieron esta diferencia a lo largo del seguimiento. Después del tratamiento con EPO, ambos grupos de pacientes mostraron una mejoría de las puntuaciones de los indicadores de CV de magnitud similar, sin encontrar relación entre el grupo de edad y la evolución de los indicadores de CV (ausencia de interacción significativa entre el grupo de edad y la evolución de los indicadores de CV).

La figura 4 muestran los cambios absolutos en las puntuaciones de los indicadores de CV de los pacientes tratados con EPO, divididos por grupos de edad (diferencia entre las puntuaciones basales de los indicadores de CV y las puntuaciones al sexto mes de seguimiento). No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los pacientes de edad ≥ 60 años del grupo control ($n = 12$) no mostraron cambios significativos en las cifras de hematócrito ni en las puntuaciones de los indicadores de CV a lo largo de los seis meses de estudio (hematócrito: basal, $28 \% \pm 0,8$; final, $30 \% \pm$

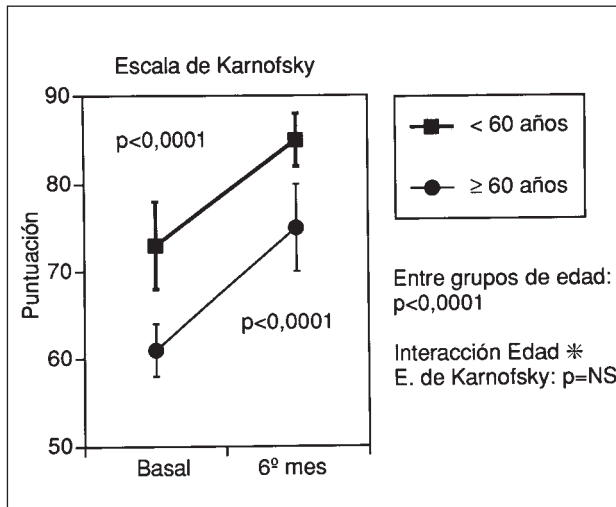


Fig. 2.-Influencia de la edad sobre la escala de Karnofsky en los pacientes tratados con EPO. Puntuaciones más elevadas implican una mejor CV. Media e intervalo de confianza del 95 %. No se detecta influencia significativa (interacción) del factor «grupo de edad» sobre la mejoría de las puntuaciones de la escala de Karnofsky.

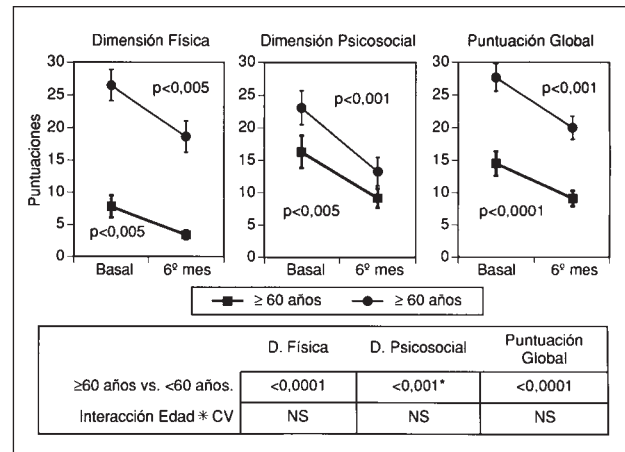


Fig. 3.-Efecto de la edad sobre la evolución de las puntuaciones del Sickness Impact Profile, en los pacientes tratados con EPO. Una menor puntuación implica una mejor CV. No se detecta influencia de los grupos de edad sobre la evolución de los indicadores de CV.

* Tras transformación logarítmica.

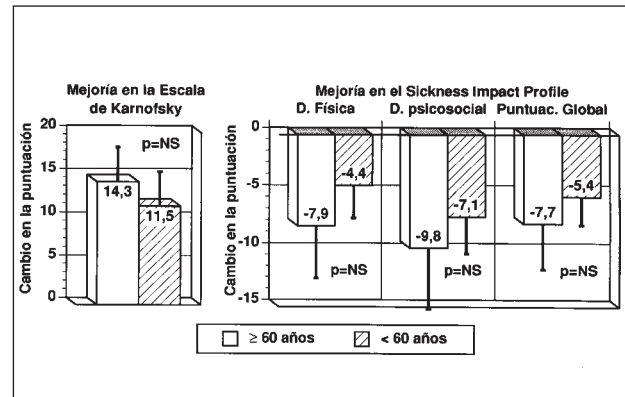


Fig. 4.-Mejoría en las puntuaciones de la Escala de Karnofsky y del Sickness Impact Profile en los pacientes tratados con EPO por grupos de edad. Media e intervalo de confianza del 95 %. Mejoría = (puntuaciones al sexto mes) - (puntuaciones basales) de los indicadores de CV.

1,6; EK: basal, $68,3 \pm 3,4$, final $65,8 \pm 2,6$; SIP Global: basal, $25,5 \pm 3,9$, final, $25,2 \pm 3,7$).

Para confirmar que el punto de corte elegido (60 años) era adecuado, se repitió el estudio comparando la evolución de los indicadores de CV de los pacientes menores de 60 años frente a los pacientes de ≥ 65 años ($n = 15$). En la figura 5 se muestra la evolución de la escala de Karnofsky y de la Puntuación Global del SIP en ambos grupos. Ambos grupos mejoraron significativamente sus indicadores de CV, sin detectarse interacción entre la pertenencia a un grupo de edad y la evolución de las puntuaciones de CV.

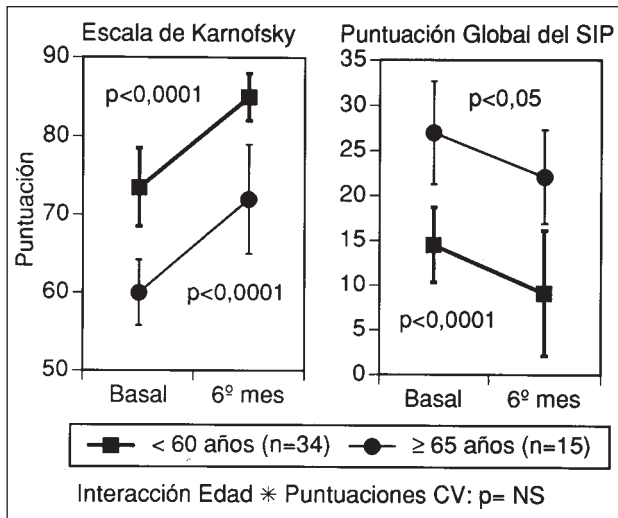


Fig. 5.—Evolución de las puntuaciones de la Escala de Karnofsky y Puntuación Global del SIP, en los pacientes tratados con EPO con edad < 60 años y ≥ 65 años. Media e intervalo de confianza del 95 %. No se encuentra relación entre los grupos de edad y la evolución de los indicadores de CV.

Evolución de la CV tras el tratamiento con EPO en los pacientes mayores de 69 años

En nuestro estudio, siete pacientes del grupo que recibió EPO tenían 70 o más años de edad (70-80 años), la media de la escala de Karnofsky era 56 (\pm 5) antes del tratamiento con EPO, 64 (\pm 8) al tercer mes y 67 (\pm 12) al sexto mes de tratamiento con EPO (test de Friedman: $p < 0,01$). En estos pacientes la puntuación media del SIP Global basal fue: 29 (\pm 4), y disminuyó a 25 (\pm 3) al sexto mes ($p = \text{NS}$). A pesar de que la mejoría del SIP Global no alcanzó significación estadística, cinco de ellos mejoraron la puntuación de dicho indicador.

Discusión

En la actualidad existen algunos trabajos que han analizado el efecto del tratamiento con EPO sobre la CV de los pacientes con anemia secundaria a IRC, pero son escasos los estudios que han utilizado un grupo control paralelo^{2,12}.

Laupacis y cols. publicaron en 1990 los resultados del Canadian Erythropoietin Study Group obtenidos tras realizar un estudio controlado con placebo en pacientes anémicos en hemodiálisis, demostrando que la corrección de la anemia con EPO mejoraba la CV de estos pacientes, y ello no era debido a un efecto placebo².

En el momento del diseño de este estudio, no se ha considerado ético la utilización como controles de

pacientes anémicos que precisaran EPO, tratados con placebo, una vez probado el efecto beneficioso que supone el tratamiento con EPO en la anemia de la IRC. Por otro lado, los avances ocurridos en los últimos años en la hemodiálisis, en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y en las medidas de soporte de los enfermos crónicos, hacen que los controles históricos sean poco adecuados para evaluar el posible efecto beneficioso de una nueva modalidad terapéutica como la eritropoyetina, sobre un aspecto tan complejo y sometido a diversas influencias socio-culturales y a factores personales como es la percepción de la CV. Por estos motivos se ha empleado en este estudio un grupo control de pacientes que no precisaban tratamiento con EPO, seguidos en paralelo al grupo tratado. Al tratarse de un estudio longitudinal, durante el cual se presentaban a los pacientes unos cuestionarios a intervalos prefijados, se pretendía comprobar que factores tales como la repetición de los tests, un mayor tiempo en diálisis u otros factores no controlados, pudieran influir en las respuestas y producir un sesgo en los resultados de los indicadores de CV. La ausencia de cambios significativos en la CV del grupo control, a lo largo de los 6 meses de estudio, hace improbable la existencia de factores distintos a la corrección de la anemia con EPO, que hubiesen influido en la mejoría de la CV observada en los pacientes que recibieron EPO, confirmándose que la mejoría en la CV de estos pacientes se debió a la corrección de la anemia con EPO.

En este estudio se ha intentado identificar aquellas características de los pacientes que podrían estar relacionadas independientemente con la mejoría de la CV después del tratamiento de la anemia con EPO. Los indicadores de CV previos al tratamiento con EPO fueron los factores más fuertemente relacionados con la mejoría de CV (tabla III). Una peor CV basal se ha relacionado uniformemente con una mejoría más importante después de la corrección de la anemia con EPO. Es decir, que aquellos pacientes que tienen una CV, peor son los que más van a mejorar tras la corrección de la anemia con EPO. Esto puede parecer obvio, ya que los pacientes con peor CV son los que tienen más posibilidades de mejorar tras la corrección de la anemia, pero las consecuencias derivadas de la constatación de este hecho son importantes. Por un lado, los pacientes en hemodiálisis con anemia y mala CV son los que obtendrían un mayor beneficio del tratamiento con EPO. Por otro lado, para analizar los resultados de los estudios clínicos sobre el efecto de la EPO en la CV de los pacientes en diálisis, y para comparar los resultados obtenidos entre distintos estudios clínicos, es necesario tener en cuenta las características generales y los niveles de partida de los indicadores de CV, de los pacientes incluidos en cada estudio.

Otro de los factores que hemos encontrado que se relaciona con la mejoría en la CV ha sido las cifras de hematócrito al final del seguimiento. El hecho de que los valores de hematócrito al final del seguimiento se relacionen positivamente con la mejoría de la Puntuación Global del SIP sugiere que algunos pacientes no alcanzaron un hematócrito adecuado, ya que en caso contrario, no habría sido posible demostrar esta relación.

Nissenson advierte sobre las dosis demasiado bajas de eritropoyetina utilizadas de forma generalizada en la actualidad, que tal vez no permitan a los pacientes alcanzar todo el beneficio potencial que la corrección de la anemia con este tratamiento puede conllevar¹³. En el mismo sentido, Eschbach afirma que la corrección parcial de la anemia con EPO, que se está realizando en la mayoría de los centros de diálisis, impide que el enfermo renal reciba todo el beneficio potencial que este tratamiento puede conllevar, y probablemente esto incide negativamente en su rehabilitación¹.

En los últimos años se ha producido un incremento progresivo en el número de pacientes de edad avanzada en diálisis⁵. Este envejecimiento de los pacientes en diálisis está probablemente relacionado con un progresivo envejecimiento de la población general, una mayor liberalización de los criterios de inclusión en diálisis, así como por no ser considerados generalmente estos pacientes buenos candidatos a recibir un trasplante renal. Algunos estudios han centrado su atención sobre la CV de los pacientes de edad avanzada en diálisis¹⁴⁻¹⁷, generalmente comparando la CV de estos pacientes bajo distintas modalidades de terapia sustitutiva renal. Son pocos los estudios que evalúan el efecto del tratamiento con EPO sobre la CV de los pacientes de edad avanzada en hemodiálisis¹⁸, y en algunos trabajos se muestra una visión negativa de las posibilidades de rehabilitación de los pacientes de edad avanzada tratados con EPO⁶⁻¹⁹. En nuestra opinión, era interesante comprobar si los pacientes de edad avanzada se beneficiaban de la mejoría en la CV que había sido demostrada en los pacientes de menor edad, tras la corrección de la anemia de la IRC con EPO. A pesar de que los pacientes de 60 o más años de edad en nuestro estudio, partían de una peor CV, tras la corrección de la anemia con EPO los pacientes de edad avanzada experimentaron una mejoría de los indicadores de CV similar a la que presentaron los pacientes más jóvenes. En los análisis preliminares se comprobó que el límite de edad de 60 años definía a dos poblaciones claramente diferenciadas respecto a la repercusión de la IRC sobre su calidad de vida. Dado que en algunos estudios el punto de corte para definir a los pacientes de mayor edad se sitúa en los 65 años, se quiso comprobar que la elección de un límite de edad más bajo

no producía un sesgo en los resultados. Con este fin se comparó también la evolución de los indicadores de CV en los pacientes mayores de 64 años con los pacientes de menos de 60 años, obteniendo los mismos resultados y confirmándose así la robustez y fiabilidad de los resultados obtenidos empleando el punto de corte de 60 años de edad.

Delano y cols. estudiaron la capacidad física y la CV de 29 pacientes en hemodiálisis antes y después del tratamiento con EPO⁶. Estos autores encontraron que todos los pacientes estudiados mejoraron la puntuación de la escala de Karnofsky, con la excepción de los que tenían 70 o más años de edad, aunque los autores no especifican cuántos pacientes se encontraban en esta situación. Los resultados del presente estudio en los pacientes con edad ≥ 70 años contrastan con los de Delano y cols., demostrando que los pacientes muy viejos en hemodiálisis también pueden mejorar su CV después de la corrección de la anemia con EPO.

Varios estudios han demostrado que los pacientes con insuficiencia renal terminal secundaria a diabetes, o con enfermedades severas asociadas a la IRT, tienen niveles peores de CV que los pacientes con IRT sin comorbilidad importante^{20,21}. Algunos de los estudios iniciales sobre el efecto de la EPO en la CV de los pacientes en hemodiálisis fueron orientados para facilitar la demostración del efecto beneficioso de la eritropoyetina, eligiéndose pacientes con mejor estado de salud y más jóvenes que la población general en diálisis^{2,22}. En el análisis de los factores relacionados con la mejoría de la CV realizado en este trabajo, se demuestra que aquellos pacientes con peor CV basal antes del tratamiento con EPO son los que van a experimentar una mejoría más importante de los indicadores de CV, tras la corrección de la anemia con EPO. Por otro lado, los pacientes de edad avanzada, que partían de un nivel peor de CV basal y tenían más comorbilidad asociada a la IRC, presentaron una importante mejoría de su calidad de vida tras la corrección de la anemia. Estos resultados sugieren que los pacientes con anemia y pobre CV, tales como los pacientes seniles o con comorbilidad importante, podrían beneficiarse de la corrección de la anemia con EPO tanto o más que los pacientes con mejor situación basal.

Como resumen final, podemos afirmar que la edad avanzada no debe ser una limitación a la hora de indicar tratamiento con eritropoyetina a pacientes anémicos en hemodiálisis. Se necesitan estudios prospectivos a más largo plazo que evalúen el efecto que conlleva la corrección de la anemia con EPO sobre la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis con comorbilidad severa asociada, diabéticos y con edad avanzada, para confirmar los resultados esperanzadores obtenidos en el presente estudio, y para

intentar determinar cuál debe ser el hematócrito óptimo de los pacientes en diálisis.

Bibliografía

1. Eschbach JW: Erythropoietin: The promise and the facts. *Kidney Int* (Suppl 44) 45:S70-S76, 1994.
2. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 300:573-578, 1990.
3. Evans RW: Recombinant human erythropoietin and the quality of life of end stage renal disease patients. A comparative analysis. *Am J Kidney Dis* (Suppl 1) 18:62S-70S, 1991.
4. Levin NW, Lazarus JM y Nissenson AR: Maximizing patient benefits with Epoetin alfa therapy. National cooperative rHu erythropoietin study in patients with chronic renal failure. An interim report. *Am J Kidney Dis* (Suppl 2) 22:3-12, 1993.
5. Nissenson AR. Dialysis therapy in the elderly patient. *Kidney Int* (Suppl 40) 43:S51-S57, 1993.
6. Delano BG: Improvements in quality of life following treatment with rHuEpo in anemic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* (Suppl 1) 24:14-18, 1989.
7. Karnofsky DA y Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: Macleod CM, editor. *Evaluation of chemotherapeutic agents*. New York: New York Columbia University Press, 1949, pp. 191-205.
8. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB y Gilson BS: The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health-status measure. *Med Care* 19:787-805, 1981.
9. McClellan WM, Anson C, Birkeli K y Tuttle E: Functional status and quality of life: Predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 44:83-89, 1991.
10. Hendricson WD, Russell IJ, Prihoda ThJ, Jacobson JM, Rogan A y Bishop GD: An approach to developing a valid Spanish language translation of a health-status questionnaire. *Med Care* 27:959-966, 1989.
11. Friedman EA: Diabetic nephropathy. En Suky WN and Massry SG, editors. *Therapy of renal diseases and related disorders*, 2nd ed. Massachusetts: Kluwer Academy Publishers, 1991, pp. 534-542.
12. Moreno F, Aracil J, Pérez E y Valderrábano F: Improvement in the quality of life (QL) of haemodialysis patients treated with erythropoietin (EPO). A controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 7:770, 1992 (abstract).
13. Nissenson AR: National Cooperative rHu erythropoietin study in patients with chronic renal failure: A phase IV multicenter study. Report of National Cooperative rHu Erythropoietin Study Group. *Am J Kidney Dis* (Suppl 1) 18:24-33, 1991.
14. Julius M, Hawthorne VM, Carpentier-Alting P, Kneisley J, Wolfe RA y Port FK: Independence in activities of daily living for end-stage renal disease patients: Biomedical and demographic correlates. *Am J Kidney Dis* 13:61-69, 1989.
15. Gokal R, Stout JP, Hiller V, Kinney J, Auer J, Oliver D y Smon LG: The quality of life of high risk and elderly dialysis patients (with particular reference to medical risk factor). *Perit Dial Bull* 7:56-60, 1987.
16. Julius M, Hawthorne VM, Carpentier-Alting P, Kneisley J, Wolfe RA y Port FK: Independence in activities of daily living for end-stage renal disease patients: Biomedical and demographic correlates. *Am J Kidney Dis* 13:61-69, 1989.
17. Ismail N, Hakim RM, Oreopoulos DG y Patrikarea A: Renal replacement therapies in the elderly: Part 1. Hemodialysis and chronic peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 22:759-782, 1993.
18. Moreno F, Aracil FJ, Pérez R y Valderrábano F: Improvement of the quality of life (QL) of elderly patients on haemodialysis (HD) treated with erythropoietin (EPO). *Nephrol Dial Transplant* 7:770-771, 1992 (abstract).
19. Ifudu O, Mayers J, Matthew J, Tan C, Cambridge A y Friedman E: Dismal rehabilitation in geriatric inner-city hemodialysis patients. *JAMA* 272:29-33, 1994.
20. Hart LG y Evans RW: The functional status of ESRD patients as measured by the Sickness Impact Profile. *J Chron Dis* (Suppl 1) 40:117S-130S, 1987.
21. Gutman RA, Stead WW y Robinson RR: Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. *N Engl J Med* 304:309-319, 1981.
22. Evans RW, Rader B, Manninen DL and the Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group: The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. *JAMA* 263:825-830, 1990.