

# *Causas de resistencia a la eritropoyetina administrada por vía subcutánea*

**M. Cuxart i Grup Col·laboratiu de Nefrologia a Girona**

Hospital de Figueres, Clínica Girona y Residencia Josep Trueta. Girona

Señor director:

La introducción de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en el tratamiento de la insuficiencia renal ha mejorado el problema de la anemia con toda su cohorte de repercusiones secundarias y efectos yatrogénicos. Se estima que el 95 % de los pacientes responde de forma correcta al tratamiento con rHuEPO<sup>1,2</sup>. No obstante, un pequeño porcentaje de enfermos responden de forma defectuosa o nula a la rHuEPO, clasificándose a los mismos como resistentes<sup>3</sup>. El concepto de resistencia es controvertido, dada la imposibilidad de comparar curvas dosis-respuesta entre individuos sanos y pacientes urémicos. Los diferentes trabajos definen la resistencia de una forma que podríamos considerar empírica, ya sea por una deficiente respuesta en relación al tiempo de tratamiento, una disminución significativa del hematocrito después de una buena respuesta inicial o bien la necesidad de dosis extremadamente elevadas<sup>4,5</sup>. Existen diferentes causas responsables de una respuesta deficiente a la rHuEPO en pacientes en hemodiálisis; la más frecuente es el déficit de hierro, pero otros factores, como el hiperparatiroidismo o procesos inflamatorios crónicos, pueden interferir una adecuada respuesta<sup>6,7</sup>.

El objetivo de este trabajo ha sido conocer posibles causas de resistencia a la rHuEPO administrada por vía subcutánea, así como la dosis de rHuEPO a partir de la cual se ha de sospechar esta resistencia.

Se han estudiado 74 pacientes (42 mujeres) en hemodiálisis periódica con una edad media de  $62 \pm 11$  años, todos ellos con más de 6 meses de tratamiento de rHuEPO.

Grup Col·laboratiu Nefrologia a Girona: J Bromsoms, J M. Mauri, M. Matas, G. Maté, R. Pascual, J Ptera, J Prim, R. Sans, D. Serra, P. Torquet y M. Vallès.

El protocolo de tratamiento consistía en una dosis inicial de rHuEPO de 40  $\mu$ /kg vía subcutánea tres veces por semana durante seis semanas, con posterior ajuste de esta dosis hasta obtener hematocrito (Hto) estable superior al 29 %. Se investigaron causas de resistencia en aquellos pacientes que, tras un período superior de 12 semanas precisando dosis superiores al doble de la media del grupo respondedor (>180 U/kg/semana) no conseguían Hto > 29 %, así como aquellos que, tras conseguir un Hto estable, mostraban una disminución de 5 o más puntos, excluyéndose de la definición a aquellos en que dicha disminución era secundaria a pérdidas sanguíneas.

Setenta pacientes (94 %) consiguieron el Hto diaria a las 11 semanas de iniciada la rHuEPO, precisando una dosis media de  $84 \pm 11$  U/kg/semana para mantener el Hto estable después de la fase inicial. Cuatro pacientes no respondieron, tres de ellos presentaban neoplasias diseminadas y el cuarto una amiloidosis primaria. La dosis media de rHuEPO administrada a estos pacientes fue de 297 U/kg/semana (230-600), precisando tres de ellos transfusiones durante el tratamiento con rHuEPO por presentar Hto < 20 % sin evidenciarse sangrado activo.

En otros 15 pacientes, el Hto disminuyó 5 o más puntos. En ocho casos se observó patología infecciosa coincidiendo con el descenso del Hto, en otro recidiva de una neoplasia ginecológica y en otro paciente la desestabilización coincidió con niveles indetectables de ferritina.

En los cinco pacientes restantes se observaron episodios de sangrado agudo o crónico.

La patología infecciosa y neoplásica ha sido la causa principal de resistencia a la rHuEPO. A pesar de que la respuesta individual a la rHuEPO es variable, dosis subcutáneas superiores a 200 U/kg/semana han de sugerir alguna causa de resistencia y, consecuentemente, alertar sobre estas posibilidades.

## **Bibliografía**

1. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35 (1):134-138, 1989.

Correspondencia: Dr. M. Cuxart.  
Servei de Nefrologia.  
Hospital de Figueres.  
Ronda Rector Arolas, s/n.  
17600 Figueres (Girona).

2. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delamo BG y cols.: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 111 (12):992-1000, 1989.
3. Drüeke TB: Resistance to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 10:34-39, 1990.
4. Silveman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: A real clinical entity? *Semin Nephrol* 9 (1 suppl.2):8-11, 1989.
5. Besarab A: Recombinant human erythropoietin: physiology, pathophysiology of anemia in renal failure, and economic aspect related to dosing. *Am J Nephrol* 10:2-6, 1990.
6. Lorenzo V y Hernández D: Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología* XII, (supl. 1):1-5, 1992.
7. Rao DS, Shin M y Mohini R: Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 328:171-175, 1993.