

Eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) en pacientes con insuficiencia renal crónica

Estudio multicéntrico en Colombia

Alvaro García, Roberto D'Achiardi, David Paredes, Diego García, María Consuelo González, María Elvira Martínez, John Serna, Alvaro Mercado, César Cuero, Germán Gamarra, Alvaro Sus

Se presentan 43 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), en hemodiálisis, con hemoglobina (Hb) menor de 8 gr/dL. Se excluyeron quienes presentaron anemias por deficiencia de ácido fólico, B12, HTA de difícil control, drogadicción, hiperparatiroidismo e intoxicación por aluminio. Se administraron por vía venosa 50 U/kg tres veces por semana de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO). La edad promedio fue 40 ± 17 años, con predominio del sexo masculino (57%). Después de 12 semanas de tratamiento, la Hb aumentó de 7.1 ± 1 a 10.5 ± 1.6 gr/dL ($p < 0.001$). Se observó una discreta leucocitosis, los niveles séricos de Na, K, Ca, P₀₄, Cr, aminotransferasas y bilirrubinas no presentaron cambios significativos. El hierro y la ferritina sérica disminuyeron en respuesta al

incremento del número de glóbulos rojos. Hubo aumento de la presión arterial en 17% y un paciente presentó trombosis de la fistula A-V. Conclusión: la r-HuEPO es segura y efectiva en el tratamiento de la anemia secundaria a IRC.

INTRODUCCION

Los pacientes con IRC presentan una serie de alteraciones metabólicas que pueden ser corregidas parcialmente con los métodos dialíticos actuales. Un alto porcentaje de la morbilidad de la uremia está dado por la anemia crónica que la caracteriza. Los factores que contribuyen a su desarrollo son varios: las toxinas urémicas inhiben la eritropoyesis (1,2), la vida media de los eritrocitos está disminuida en 50% y la pérdida de sangre en forma oculta está aumentada (3,4); sin embargo, el factor determinante de la anemia del paciente con IRC es la deficiencia de eritropoyetina, hormona producida por las células intersticiales peritubulares de la corteza renal, la cual es indispensable para mantener un número normal de glóbulos rojos circulantes (3, 4).

El tratamiento con r-HuEPO ha demostrado una efectividad de 95% para corregir la anemia en los pacientes en hemodiálisis (4-8), diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD) (9) o prediálisis (10), mejorando su calidad de vida (6-8) y permitiéndoles un desempeño social pleno y

Dr. Alvaro García: Profesor de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Nefrólogo Unidad Renal HUSVP, Medellín; Dr. Roberto D'Achiardi: Profesor de Medicina, Universidad Javeriana, Jefe de Nefrología, Hospital San Ignacio, Santafé de Bogotá; Dr. David Paredes: Residente de Nefrología, Universidad Javeriana; Dr. Diego García: Profesor Escuela Colombiana de Medicina, Nefrólogo Fundación Santafé de Bogotá; Dra. María Consuelo González: Hematología, Clínica San Rafael, Santafé de Bogotá; Dra. María Elvira Martínez: Profesora de Medicina, Jefe de Nefrología Hospital Militar Central, Santafé de Bogotá; Dr. John Serna: Residente de Nefrología, Hospital Militar; Dr. Alvaro Mercado: Profesor de Medicina, Universidad del Valle, Jefe Unidad Renal, Hospital Universitario del Valle y Fundación Valle de Lili, Cali; Dr. César Cuero: Residente de Nefrología, Universidad del Valle; Dr. Germán Gamarra: Profesor de Medicina, UIS, Nefrólogo Hospital González Valencia, Bucaramanga; Dr. Alvaro Sus: Profesor de Medicina, UIS, Nefrólogo Centro de Diálisis Cedral, Bucaramanga.

Solicitud de separatas al Dr. García.

mejor capacidad de trabajo. Como problemas inherentes al uso de la r-HuEPO se han informado: hipertensión arterial *de novo* y/o aumento de las cifras en hipertensos, convulsiones y eventos trombóticos a nivel de la fístula A-V (11-15). Dichos efectos adversos pueden ser minimizados con el uso adecuado e individualizado de la r-HuEPO (15-17).

A nivel nacional, la experiencia con r-HuEPO es limitada, lo cual motivó la realización de un estudio multicentrico, con el fin de determinar la eficacia y seguridad de la droga en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

MATERIAL Y METODOS

Entre octubre de 1990 y abril de 1991 se realizó este estudio multicentrico prospectivo en 43 pacientes con IRC en programa de hemodiálisis crónica adscritos a los siguientes centros hospitalarios: Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín; Fundación Santa Fe de Bogotá, Clínica San Rafael, Hospital Militar y Hospital San Ignacio, de Santafé de Bogotá; Hospital Ramón González Valencia y Centro de Diálisis de Bucaramanga y Hospital Universitario del Valle y Fundación Valle de Lili de Cali.

Los criterios de ingreso fueron: edad 15 a 70 años, hemodiálisis regular de dos a tres veces por semana con parámetros clínicos y químicos de tratamiento dialítico óptimo, hemoglobina menor de 8 g/dL. No se incluyeron pacientes embarazadas o lactando, con anemias previas por deficiencia de hierro, ácido fólico, vitamina B12 o anemias de otra etiología, pacientes con hipertensión arterial no controlada, diabetes mellitus inestable, adicción a drogas o alcohol, disfunción hepática, hiperparatiroidismo severo, signos claros de intoxicación por aluminio o que estuvieran participando en otro estudio.

Previo consentimiento por escrito, les fueron administrados posdiálisis en la línea de retorno 50 U/kg peso, de r-HuEPO. Dicha dosis se podía aumentar a partir de la cuarta semana (10 o 25%), si la hemoglobina (Hb) no había aumentado 2 g por encima del valor inicial. A todos los pacientes

se les practicó examen físico completo, historia clínica de su IRC y anemia asociada, además los siguientes exámenes: Hb, hematocrito (Hto), plaquetas, reticulocitos, glóbulos rojos, leucograma, sodio, potasio, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasas alcalinas, sideremia, ferritina, transferrina y porcentaje de saturación. Después de cada dosis de r-HuEPO se valoraron los signos vitales y las reacciones adversas. Cada semana se cuantificaron Hb, Hto, reticulocitos, así como química sanguínea en las semanas cuatro, ocho y doce del tratamiento.

En total fueron estudiados 41 de los 43 pacientes (dos fueron excluidos por datos incompletos). La etiología de la IRC fue: glomerulopatía clasificada 32%, indeterminada 30%, hipertensión 10%, uropatía obstructiva 9%, diabetes mellitus tipo II 7%, congénitas 5%, rechazo crónico del primer trasplante 7%; nueve pacientes tenían cirugía previa: nefrectomía por rechazo de trasplante, tres; paratiroidectomía total, cuatro, y prostatectomía, dos. Veinte eran hipertensos moderados, controlados con combinaciones de metildopa, propranolol, inhibidores de la ECA, calcio antagonistas y bloqueadores alfa adrenérgicos. Utilizaban como quelante del fósforo, hidróxido de aluminio, 30 y carbonato de calcio 11. Recibían sulfato ferroso 26, ácido fólico-vitaminas 40, hidantoína dos, 1-25 dihidroxicolecalciferol dos, digoxina tres, ranitidina uno y aspirina en dosis menores de 500 mg/d, dos.

Métodos estadísticos: para medir la diferencia estadística entre las diferentes variables se utilizó la prueba de Wilcoxon. Se consideró estadísticamente significativa una, $p < 0.05$. Los **datos se** presentan como promedio \pm desviación estándar.

RESULTADOS

La edad promedio del grupo estudiado fue 40 \pm 17 años, (rango 16 a 75); 57% fueron hombres; raza mestiza 54%, blanca 34% y negra 12%. La duración de la enfermedad antes del inicio de la diálisis fue de 21 \pm 19 meses (rango 1 a 84).

Después de 12 semanas de tratamiento se evidenció un aumento altamente significativo de la

Hb de 7.1 ± 10 g/dL a 10.5 ± 16 g/dL, $p < 0.001$. Los promedios de la Hb y del Hto, por semana, se pueden apreciar en las Figuras 1 y 2; estos aumentos fueron estadísticamente significativos con respecto a su promedio anterior, a partir de la tercera semana ($p < 0.001$).

El recuento de glóbulos rojos por mm³ (en millones) aumentó de 2662 ± 1000 , a 2998 ± 764 , 3525 ± 1501 y 3665 ± 572 , a las cuatro, ocho y doce semanas, respectivamente; $p < 0.001$ con respecto al valor inicial (Figura 3). El incremento de la semana ocho a la doce no fue significativo. Concomitantemente, se evidenció una reticulocitosis significativa a las cuatro, ocho y doce semanas, comparado con el porcentaje inicial 1.4 ± 0.9 , 2.5 ± 1.6 , 2.8 ± 1.9 y 1.7 ± 1.0 , respectivamente; $p < 0.001$ con respecto al inicial.

Se observó una discreta leucocitosis en las semanas cuatro (6237 ± 2254) y ocho (6103 ± 1895), comparado con el valor previo (5258 ± 1924) $p < 0.05$. No se presentaron cambios significativos en el recuento de linfocitos, monocitos, eosinófilos ni plaquetas. Pero sí una leve neutrofilia en respuesta a la leucocitosis.

Durante el tratamiento no se presentaron alteraciones séricas significativas del Na, K, Ca, P, albúmina, creatinina, aminotransferasa, bilirrubinas, tal como se aprecia en la Tabla 1.

El valor inicial de las fosfatasas alcalinas (U/l) fue 410 ± 402 , las determinaciones a las cuatro, ocho y doce semanas fueron: 231 ± 289 ($p = 0.001$), 284 ± 330 ($p = 0.01$) y $388 (\pm 384)$ ($p = 0.02$), respectivamente. La ferritina inicial (ng/ml) fue de 1361 ± 1782 y de 806 ± 584 a las cuatro semanas ($p = 0.03$), a las ocho y doce las diferencias no fueron estadísticamente significativas (1028 ± 1392 y 754 ± 708). Catorce pacientes tuvieron ferritina mayor de 1000 mg/ml. El hierro sérico (mcg/dL) mostró una tendencia a disminuir: 92 ± 62 , 80 ± 64 , 76 ± 36 , 73 ± 28 , ($p = NS$), tal como se aprecia en la Figura 4. El porcentaje de saturación de la transferrina evidenció una disminución del 33 ± 16 inicial, al 23 ± 11 ($p = 0.001$) en las primeras cuatro semanas de tratamiento, luego permaneció estable en las semanas ocho y doce respectivamente: $29 \pm 10, 30 \pm 10$. La

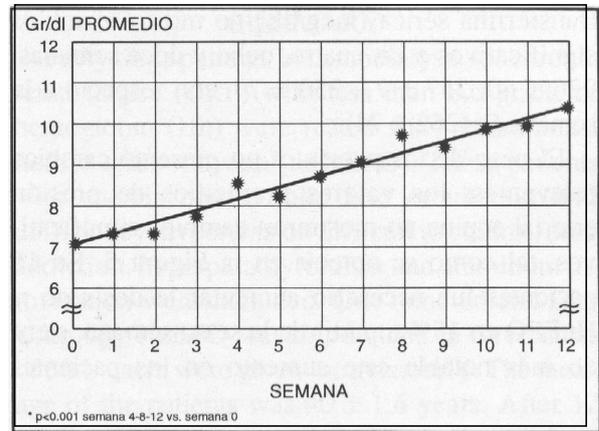


Figura 1. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en insuficiencia renal crónica. Evolución de hemoglobina.

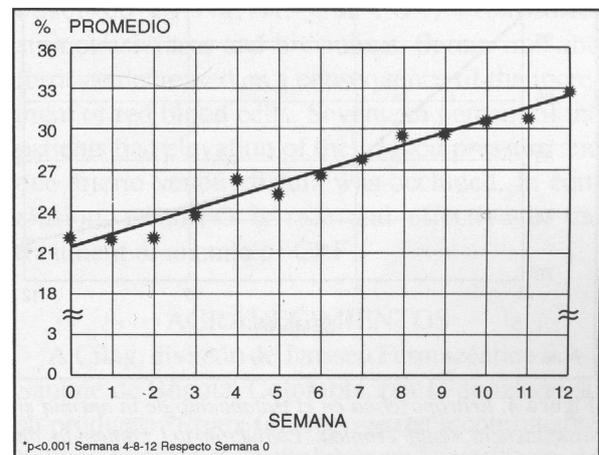


Figura 2. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en insuficiencia renal crónica. Evolución del hematocrito.

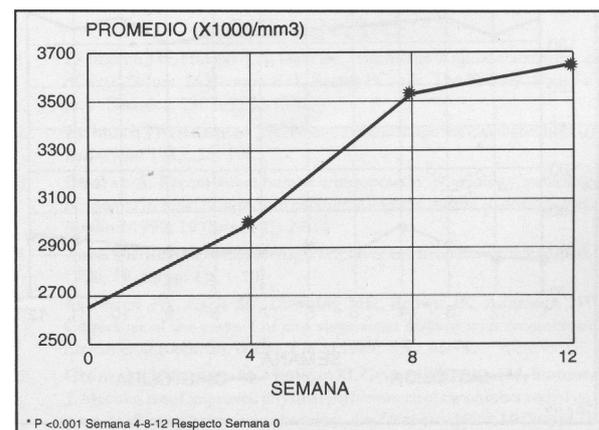


Figura 3. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en insuficiencia renal crónica. Evolución de los glóbulos rojos.

transferrina sérica (mcg/dL) no mostró cambios significativos a las cuatro, ocho y doce semanas: 226 ± 60 , 257 ± 77 , 250 ± 79 , con respecto a la semana 0: ($262 + 74$).

El peso de los pacientes no presentó cambios relevantes; los valores promedios de presión arterial supina no mostraron cambios significativos, tal como se aprecia en la Figura 5. En 16 pacientes fue necesario aumentar la dosis de r-HuEPO en 15% a partir de la sexta semana, siendo más notable este aumento en los pacientes

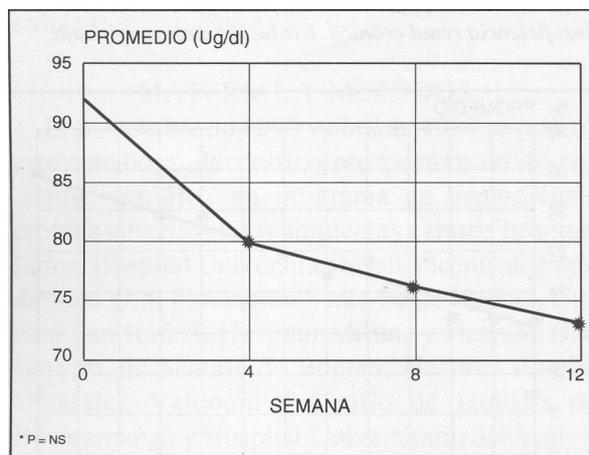


Figura 4. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en insuficiencia renal crónica. Evolución del contenido del hierro.

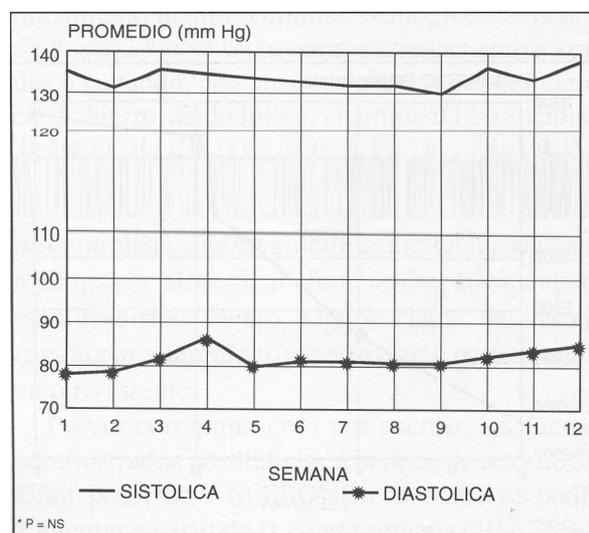


Figura 5. Eritropoyetina en el tratamiento de la anemia en insuficiencia renal crónica. Evolución de la presión arterial.

Tabla 1. Promedios química sanguínea. Tratamiento con r-HuEPO.

Semana	0	4	8	12
Na mEq/L	139 ± 4	140 ± 4	140 ± 4	139 ± 4
K mEq/L	5.7 ± 1	5.7 ± 1	54.9 ± .9	54.9 ± .9
Ca mg/dL	8.7 ± 1	9.3 ± 1	8.8 ± 1.5	9.2 ± .8
PO ₄ mg/dL	5.4 ± 2	4.7 ± 1.4	4.8 ± 1.7	5.0 ± 1.9
Albúmina gr/dL	4.0 ± 1	4.0 ± 0	4.0 ± 1	4.0 ± 1
Cr mg/dL	11 ± 3	11 ± 3	12 ± 4	12 ± 3
Bilir/bina mg/dL	.7 ± .3	.8 ± .3	.7 ± .4	.7 ± .3
TGO U/L	20 ± 16	29 ± 41	28 ± 35	26 ± 34
TGP U/L	26 ± 26	46 ± 96	31 ± 20	37 ± 39

* P = NS

residentes en Bogotá, comparado con los de Medellín, Cali y Bucaramanga. Al final del tratamiento los niveles de Hb y Hto fueron similares. Complicaciones: en siete pacientes se presentó aumento de la cifra promedio de la presión arterial sistólica de 13 mm Hg y diastólica de 16 mmHg; cinco pacientes eran hipertensos previos. El Hto de los normotensos fue: $22 + 3$, 27 ± 4 , 30 ± 5 y 33 ± 5 , en las semanas cero, cuatro, ocho y doce, respectivamente; en cambio, el de los hipertensos fue 21 ± 3 , 25 ± 1 , 28 ± 3 y 34 ± 4 , para los mismos períodos del estudio (NS). Tres pacientes respondieron parcialmente al uso de r-HuEPO (protocolos 4, 18 y 32). Otras complicaciones observadas fueron ojos rojos en dos, trombosis de la fístula A-V en uno y cefalea en tres. La temperatura corporal permaneció estable durante el tratamiento.

DISCUSION

El uso individualizado de la r-HuEPO en pacientes urémicos ha mostrado una efectividad de 93%, al corregir la anemia propia de este estado (4, 5, 8-10), mejorando la calidad de vida, la actividad social y la capacidad de trabajo (6, 7). Un porcentaje alto de las complicaciones secundarias a su uso depende de aumentos bruscos del Hto, la dosis empleada y el nivel de Hto alcanzado (11-15). El propósito de este trabajo fue demostrar la seguridad y efectividad del tratamiento con dosis pequeñas de r-HuEPO.

Cuarenta y un pacientes urémicos, en hemodiálisis crónica, mostraron aumento significativo de la Hb (7.1 a 10.5 g/dL) en 12 semanas de tratamiento, con ascenso gradual y progresivo de: Hb, Hto, glóbulos rojos y reticulocitos como manifestación de actividad medular. No se apreciaron cambios llamativos a nivel de otras series hematológicas (granulocítica y/o megacariocítica). Las concentraciones séricas de sodio, potasio, calcio, fósforo, albúmina, creatinina, bilirrubinas y aminotransferasas no presentaron cambios relevantes. Es de anotar que los niveles de hierro sérico, ferritina y el porcentaje de saturación disminuyeron durante el tiempo de tratamiento como respuesta a un incremento de la masa total de glóbulos rojos, ya descritos por otros (18).

Las complicaciones inherentes al tratamiento fueron mínimas; siete pacientes presentaron cambios en las cifras tensionales, el Hto alcanzado en éstos fue mayor (pero en forma no significativa) que el promedio de los "normotensos". Se presentó trombosis de la fístula A-V en un paciente a quien le fue practicada una nueva, la cual funcionó sin problema. En tres pacientes los aumentos de Hb y Hto fueron parciales, en ellos los promedios de las fosfatasas alcalinas y del fósforo sérico fueron mayores que el promedio general de los estudiados, evidenciando algún grado de hiperparatiroidismo secundario, lo cual puede explicar respuestas parciales al uso de r-HuEPO (19, 20).

En este trabajo el uso de la r-HuEPO mostró una efectividad de 93%, similar a los resultados obtenidos en otros estudios (4, 5, 8, 9). Solamente 17% de la población estudiada presentó aumento de las cifras tensionales, menor que el 23 a 25% informado (11, 13), no hubo hipertensión severa (diastólica >110 mmHg), o eventos convulsivos (13, 14). Un paciente presentó trombosis de la fístula A-V, cifra inferior a la reportada de 7% (11,13,14).

El uso de dosis pequeñas de eritropoyetina recombinante ha mostrado excelentes resultados en el manejo del paciente urémico, pues se acompaña de un número menor de complicaciones (16, 17). Este trabajo multicéntrico confirma la seguridad y efectividad de la r-HuEPO en dosis pequeñas.

SUMMARY

Forty three patients in hemodialysis for chronic renal failure (CRF) with less than 8.0 gr/dL of hemoglobin (Hb) were treated with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). Those patients with anemia due to folic acid or vitamin B12 deficiency, hypertension difficult to control, drug addiction, hyperparathyroidism and aluminum intoxication were excluded. One hundred and fifty U/kg of r-HuEPO weekly, divided in three doses of 50 U each, were given intravenously. The mean age of the patients was 40 ± 1.6 years. After 12 weeks of treatment the Hb rose from 7.1 ± 1.0 gr/dL to 10.5 ± 1.6 gr/dL ($p < 0.001$). There was a mild increment of leucocytes. No changes were observed in Na, K, Ca, P₀₄, creatinine, aminotransferases and bilirrubins. Serum iron and ferritine decreased as a consequence of the increment of red blood cells. Seventeen percent of the patients had elevation of their blood pressure and one arterio-venous fistula was occluded. In conclusion, r-HuEPO is safe and effective in the treatment of anemia of CRF.

AGRADECIMIENTOS

A Cilag, división de Janssen Farmacéutica S.A., Santafé de Bogotá, Colombia, por la donación de su producto @Eprex (eritropoyetina recombinante humana). A médicos, enfermeras y auxiliares de enfermería de las diferentes Unidades Renales, quienes hicieron posible este estudio multicéntrico.

REFERENCIAS

1. **Eschbach JW, Harker LA, Dale DC.** The hematological consequences of renal failure. In Brenner BM, Rector FC, eds. *The Kidney*. Philadelphia: Saunders 1987: 1522-1541.
2. **Eschbach J W.** Adamson JW, Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 1985; **28**: 1-5.
3. **Besarab A.** Recombinant human erythropoietin: physiology, pathology of anemia in renal failure, and economic aspects related to dosing. *Am J Nephrol* 1990; **10 (Suppl 2)**: 2-6.
4. **Abels BR.** Review of hematologic effects of erythropoietin. *Sem Nephrol* 1990; **10 (Suppl 1)**: 1-10.
5. **Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Brown JK, Adamson JW.** Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Eng J Med* 1987; **316**: 73-78.
6. **Grunze M, Kohlmann M, Mulligan M, Gruner I, Koeppel M, Bommer J.** Mechanism of improved physical performance of chronic hemodialysis patients after erythropoietin treatment. *Am J Nephrol* 1990; **10 (Suppl 2)**: 15-23.
7. **Laupacis BA.** Changes in quality of life and functional capacity in

- hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Sem Nephrol* 1990; **10**(Suppl 1): 11-19.
8. **Spinowitz B.** The practical aspects of therapy with r-HuEPO. *Am J Nephrol* 1990; **10** (Suppl 2): 34-38.
 9. **Piraino B, Johnston JR.** The use of subcutaneous erythropoietin in CAPD patients. *Clin Nephrol* 1990; **33**; 200-202.
 10. **Lim VS, Degowin RL, Zavala D et al.** Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. *Ann Intern Med* 1989; **110**:108-114.
 11. **Abraham PA.** Practical approach of initiation of recombinant human erythropoietin therapy and prevention and management of adverse effects. *Am J Nephrol* 1990; **10** (Suppl 2): 7-14.
 12. **Casati M, Passerini P, Campise MR et al.** Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J* 1987; **295**: 1017-1020.
 13. **Eschbach WJ, Adamson WJ.** Guidelines of recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 1989; **24** (Suppl 1): 2-8.
 14. **Raine GE.** Seizures and hypertension events of r-HuEPO. *Sem Nephrol* 1990; **10** (Suppl 1): 40-50.
 15. Canadian Erythropoietin Study Group. The clinical effects and side-effects of recombinant human erythropoietin (EPO) in anemic patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1990; **37**: 78 (Abstract).
 16. **Aranoff GR, Duff DR, Sloam RS, Brier ME, Maurice B, Erickson B, Golpert T.** The treatment of anemia with low-dose recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1990; **10** (Suppl 2): 40-43.
 17. Canadian Erythropoietin Study Group. Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; **11**: 23-26.
 18. **Van Wyck DB.** Iron management during recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 1989; **24** (Suppl 1): 9-13.
 19. **Muirhead N.** Factors affecting the response to erythropoietin in chronic renal failure. *Sem Dialysis* 1990; **4**: 5-8.
 20. **Stivelman JC.** Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a real clinical entity? *Sem Nephrol* 1989; **9**: 8-11.