

NEFROLOGÍA

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL

*Francisco José Mora Palma **
*Oscar Rodríguez Ocampo ***

SUMMARY:

The main etiologic factor of anemia in patients with chronic renal disease is lack of production of erythropoietin for the kidney. We treated 33 chronic renal patients with recombinant human erythropoietin and we followed them for one year. They improved the hematocrit as well as their quality of life and they did not need any more blood transfusions. We found a better hemoglobin when we gave them subcutaneous administration the recombinant human erythropoietin. The only side effect that we found was aggravation on the arterial hypertension in two patients. The ideal treatment of anemia in patients with chronic renal disease recombinant human erythropoietin.

Introducción:

Varios mecanismos contribuyen al desarrollo de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT). El factor principal es la deficiencia de la producción de la hormona eritropoyetina debido al daño en 108 sitios de su formación en el riñón. Otras causas que se mencionan en la literatura, que pueden agravar la anemia, son la presencia de toxinas urémicas que inhiben la eritropoyesis, la vida media más corta de la célula roja, hemólisis, micro sangrados digestivos, hiperparatiroidismo secundario severo, intoxicación aluminica, hiperesplenismo, deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12 (12 - 3 - 16 - 10). Numerosos estudios indican que la administración de eritropoyetina humana recombinante (r-EPO) es eficaz y segura, y no sólo mejora el hematocrito sino también la calidad de vida del paciente (16 - 10 - 18 - 4 - 11 - 5 - 6 - 1 - 8).

El presente estudio es la experiencia que tuvi-

* Asistente Especialista, Profesor Instructor, Escuela de Medicina, U.C.R.

** Jefe de Servicio

*** Servicio de Nefrología, Hospital San Juan de Dios

mos en el Hospital Calderón Guardia, con la administración de r-EPO en 33 pacientes con IRCT durante un año.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Fueron tratados 33 pacientes renales crónicos, (16 hombres y 17 mujeres) con edades que fluctuaron entre los 15 y 66 años, cuyo promedio fue de 40.1. La etiología de la insuficiencia renal crónica fue glomerulonefritis crónica en 15, nefritis lúpica en 3, pielonefritis crónica en 2, diabetes mellitus en 2, hipertensión arterial en 1, poliarteritis nodosa en 1, uropatía obstructiva en 1, desconocida en 7. El seguimiento fue durante 12 meses. De los 33 pacientes tratados, 24 estaban en el programa de hemodiálisis, 5 pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria y 4 pacientes no estaban en ningún tipo de diálisis.

La dosis de la r-EPO fue de 25 a 50 unidades por kilogramo de peso, la cual se mantuvo fija con muy poca variación: a 23 pacientes se les administró 2.000 unidades (Us) cada 48 horas, a 6 pacientes 4.000 Us cada 48 horas, a 2 pacientes 2.000 Us dos veces por semana, a un paciente 4.000 Us dos veces por semana, a un paciente 4.000 Us una vez por semana debido a que estaba en el programa de hemodiálisis una vez por semana. La vía de administración fue intravenosa (IV) en 19 pacientes y subcutánea (SC) en 14 pacientes. Nueve pacientes recibieron hierro oral, 14 pacientes ácido fólico y 2 pacientes estaban ingiriendo multivitaminas. La única complicación que se presentó fue crisis hipertensiva en dos pacientes, a uno de ellos hubo que suspenderle la r-EPO por la cual no terminó el tratamiento de 12 meses.

RESULTADOS:

Excepto a un paciente, al cual se le suspendió la r-EPO en el tercer mes, debido a una crisis hipertensiva, todos los demás completaron el estudio. Durante el tratamiento con r-EPO ningún paciente necesitó transfusión sanguínea.

El cuadro 1 muestra el promedio de la hemoglobina y hematocrito en las primeras cuatro semanas y en el cuadro 2 se indican los resultados de la hemoglobina y hematocrito mensualmente hasta completar el año.

CUADRO # 1					
Hemoglobina y hematocrito					
Semana	0	1	2	3	4
Hb (g/dl)	7.6	9	8.7	9.2	9.4
Hcto (ml/dl)	24	28	28	30	31

CUADRO # 2													
Hemoglobina y hematocrito													
Mes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hb	7.6	9.4	9.4	9.7	10	9.6	9.2	9.1	9.6	8.6	10	8.8	8.8
Hcto	24	31	29	31	31	30	31	29	30	26	32	30	28

Como se observa en el cuadro 1, hay una respuesta inmediata al administrar la r-EPO y se estabiliza en el período de seguimiento, como lo muestra el cuadro 2. En los cuadros 3 y 4 se compara la vía de administración de la r-EPO, 19 pacientes por vía IV contra 14 pacientes por vía SC (a partir del cuarto mes quedaron 13 pacientes). Como pueden observar hubo mejor respuesta por la vía SC.

CUADRO # 3						
Vía de administración de la r-EPO						
Semana		0	1	2	3	4
Hb (g/dl)	Vía SC	8.4	9.5	10	9.8	10
	Vía IV	7.7	8.8	8.7	8.8	9
Hcto (ml/dl)	Vía SC	26	30	31	30	31
	Vía IV	24	27	26	28	28

CUADRO # 4														
Vía de administración de la r-EPO														
Mes		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Hb	SC	8.4	10	10.2	10.9	11.2	11.2	11.3	11.2	12.3	11.7	11.6	11.1	11.4
	IV	7.7	9	9.1	9.3	9.7	9.4	9.7	9.7	9.2	9.4	9.2	8.8	8.5
Hcto	SC	26	31	32	35	36	36	36	35	35	35	35	34	35
	IV	24	28	28	29	30	29	30	29	29	29	29	29	29

En el cuadro 5 se muestra parcialmente el metabolismo del hierro, podemos observar que ningún paciente tenía depleción de hierro aparente, por este motivo los pacientes respondieron rápidamente a la administración de la r-EPO.

CUADRO # 5				
Metabolismo del hierro				
Mes	0	3	6	12
Hierro Sérico (n:50-150 ug/dl)	121.9	87.2	130	104
Capacidad de fijación (n:200-400ug/dl)	336	417	389	338
Índice de saturación (n:22 - 45%)	29	20	33	32

En los cuadros 6 y 7 se muestra el promedio de los parámetros bioquímicos hematológicos.

CUADRO # 6					
Promedio de los parámetros bioquímicos hematológicos					
Semana	0	1	2	3	4
Plaquetas	297.000	344.000	312.000	333.000	323.000
Reticulocitos (n: 0.5 - 1.5)	0.88	1.2	1.17	0.88	1.18

CUADRO # 7													
Promedio de los parámetros bioquímicos hematológicos													
Mes	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Plaquetas [*]	297 000	323 000	294 000	342 000	334 000	510 000	464 000	389 000	320 000	471 000	587 000	384 000	364 000
Reticulocitos	0.18	1.18	1.33	1.26	1.1	2.1	1.23	0.84	0.5	0.9	0.6	0.4	0.3

*Por razones obvias, hubo que fraccionar el número

Casi todos los pacientes refirieron mejoría en el apetito, sueño, capacidad de ejercicio y la libido.

DISCUSION:

Este estudio demuestra que existe en nuestro medio una eritropoyetina humana recombinante (r-EPO), para uso clínico y que es eficaz para estimular la eritropoyesis en los pacientes renales crónicos. No sólo mejora el hematocrito sino también la calidad de vida del paciente. Disminuye las transfusiones sanguíneas, reduce el riesgo de sensibilizar al paciente, previene el exceso de hierro, aumenta la tolerancia al ejercicio, disminuye el número de episodios de angina, mejora la función cognoscitiva y también la función sexual (11 - 1 - 8 - 17 - 19).

Si la hemoglobina no ha mejorado, a pesar de la administración de la r-EPO, la primera posibilidad es una deficiencia de hierro que no ha sido reconocida (19) otras causas son: una inflamación oculta (19), intoxicación por aluminio (15), o un hiperparatiroidismo secundario severo especialmente asociado a una fibrosis de la médula ósea (14). La literatura sugiere administrar hierro por varios motivos: a) Profilácticamente, para reducir el riesgo de desarrollar una deficiencia de hierro, b) para el tratamiento de la deficiencia de hierro y c) para el tratamiento de la deficiencia de hierro funcional. Recomiendan 200 mg dos o tres veces por día por vía oral y por la vía IV 100 mg cada dos semanas o IC-20 mg después de cada sesión de hemodiálisis (7).

Entre los efectos secundarios debido a la administración de r-EPO están la cefalea, el dolor osteomuscular (9), convulsiones (2), dolor en el sitio de administración (9) y aparición o un incremento de la hipertensión arterial (18 - 4 - 13). El único efecto indeseable que tuvimos fue un incremento de la hipertensión arterial en dos pacientes. Estos efectos mínimos que tuvimos probablemente se deben a la dosis baja que administramos a los pacientes. Ningún paciente se quejó de dolor en el sitio de punción cuando se

administró por vía SC porque utilizamos la r-EPO beta. Existen dos clases de r-EPO, alfa y beta. La r-EPO alfa se encuentra en una solución acuosa que contiene cloruro de sodio, buffer de citrato y albúmina humana sérica. En cambio la r-EPO beta no contiene citrato ni albúmina. Los autores reportaron que es la r-EPO alfa la que causa el dolor cuando se administra por vía SC, probablemente por la presencia de citrato (9).

La hipertensión arterial ha aparecido o se ha incrementado en un 20-30% de los pacientes a quienes se les ha administrado la r-EPO (18 - 4 - 13). Entre los probables mecanismos están: aumento de la viscosidad sanguínea, pérdida de la vasodilatación hipóxica, activación de los sistemas neurohormonales (catecolaminas, sistema renina angiotensina) y especialmente por efecto vascular directo debido a un aumento de la captación celular de calcio, una alteración de los agentes vasoactivos locales, un aumento en la síntesis de endotelina I, un efecto mitogénico y un mecanismo dependiente de plaquetas. Si se consideran los costos del producto, el peso de los pacientes y la respuesta hematológica observada, la utilización de dosis más elevadas que las usadas no parecen ser necesarias. Por tanto, con sólo disponer de la r-EPO beta, frascos de 2.000 unidades, se facilita la administración de la droga y no causa dolor.

Sin duda, actualmente la terapia ideal de la anemia del paciente renal crónica requiere de la r-EPO. Con esta alternativa se consigue un tratamiento más eficaz asegurando una mejor calidad de vida.

RESUMEN:

El principal factor etiológico de la anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica es la insuficiencia en la producción de eritropoyetina por parte del riñón. Tratamos a 33 pacientes renales crónicos con eritropoyetina humana recombinante y le dimos un seguimiento durante un año. Además de mejorar el hematocrito, mejoró la calidad de los

pacientes y no requirieron de transfusiones sanguíneas. Se encontró mejor respuesta cuando se administró por vía subcutánea. El único efecto secundario que se presentó fue un incremento de la hipertensión arterial, en dos pacientes.

El tratamiento ideal de la anemia del paciente con enfermedad renal crónica requiere de eritropoyetina humana recombinante.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Churchill D, Keown P, Laupacis A et al. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *Br Med J* 300: 573-57, 1990.
- 2- Edmunds ME, Walls J, Tucker B et al. Seizures in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1065-1069, 1989.
- 3- Eschbach JW, Adamson JW. Anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 28:1-5, 1985.
- 4- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR et al. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *Engl J Med* 316: 73-78, 1987.
- 5- Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *Engl J Med* 321: 158-1-3, 1989.
- 6- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 111: 992-1000, 1989.
- 7- Hörl WH. How to get the best out of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 2) 92 - 95, 1995.
- 8- Jacobs C. Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 2) : 43-45, 1995.
- 9- Koene RAP and Frenken LAM. Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why, and how? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 2): 35- 42, 1995.
- 10- Lim VS, DeGowin RL, Zavala D et al. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. *Ann Intern Med* 110: 108-114, 1989.
- 11- Mayer G, Thum J, Cada EM et al. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 34: 525-528, 1988.
- 12- McGonigle RJS, Wallin JD, Shaddock RK and Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:437-444, 1984. *Kidney Int* 25:437-444, 1984.
- 13- Raine AEG. Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet*: 97-100, 1988.
- 14- Rac, DS, Shin MS and 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.
- 15- Rosenlof K, Fyhrquist F, Tenhunen R. Erythropoietin, aluminium, and anemia in patients on hemodialysis. *Lancet* 335: 247-249, 1990.
- 16- Sundal E and Kaesser U. Correction of anemia of chronic