

ORIGINALES

Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina

J. C. Aguilera, A. Alcaraz, A. Andrés, E. Andrés, J. Bartolomé, C. Fernández Rivera, A. Genovés, S. Gil-Vernet, J. M. Griño, R. Hernández Simancas, I. Lampreabe, E. López de Novales, M. Mariné, M. J. Martín, J. L. Miguel, R. Moll, J. Muñoz, J. Otxaran, A. Pérez García, M. Pérez Fontán, L. Piera, A. Plans, M. Praga, B. Ramos, J. L. Rodicio, J. A. Rodríguez Hernández, M. Rodríguez-Gironés, E. Rotellar, A. Ruiz Fernández, L. M. Ruiz Muñoz, L. Sánchez-Sicilia y F. Valdés

CENTROS PARTICIPANTES

Hospital de Bellvitge Príncipes de España (Barcelona).
Hospital Carlos Haya (Málaga).
Hospital de Cruces (Vizcaya).
Hospital General Universitario (Valencia).
Hospital Juan Canalejo (La Coruña).

Ciudad Sanitaria La Paz (Madrid).
Hospital 12 de Octubre (Madrid).
Clínica Renal (Barcelona).
Ciudad Sanitaria Valle de Hebrón (Barcelona).
Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia).
CILAG - J & J.

RESUMEN

Se exponen los resultados de un estudio multicéntrico sobre la seguridad y eficacia de r-HuEPO en 81 pacientes con anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis. Treinta (30) pacientes habían recibido alguna transfusión en los últimos cuatro meses y cincuenta y uno (51) no.

Un 87 % de los pacientes transfundidos y un 94 % de los no transfundidos alcanzaron una hemoglobina de 10 g/dl. Un 13 % de los pacientes transfundidos y un 6 % de los no transfundidos no alcanzó la mencionada hemoglobina por falta de hierro sérico, ferritina o ambos, si bien todos, excepto uno con fibrosis medular, presentaron un aumento en la hemoglobina al final de los seis meses del estudio.

La dosis con la que se alcanzaron los 10 g/dl de hemoglobina y con las que se finalizaron el estudio fueron de $310 \pm 80,2$ U/kg/semana y de $222,2 \pm 133,9$ U/kg/semana, respectivamente, en el grupo de transfundidos y de $308 \pm 80,5$ U/kg/semana y de $200,4 \pm 122,6$ U/kg/semana, respectivamente, en el de no transfundidos.

Hubo pequeñas modificaciones en el potasio, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y creatinina y disminuciones en el hierro sérico y la ferritina en ambos grupos. Al finalizar el estudio un 33 % de los pacientes transfundidos y un 71 % de los no transfundidos tomaban suplementos férricos.

Un 10 % de los pacientes transfundidos y un 8 % de los no transfundidos, que eran normotensos al inicio del estudio, tuvieron que instaurar terapia hipotensora.

Un 30 % de los pacientes transfundidos y un 37 % de los no transfundidos, que eran hipertensos al inicio del estudio, tuvieron que aumentar la terapia hipotensora y un 10 % de los pacientes transfundidos y un 2 % de los no transfundidos presentaron cuadros de encefalopatía hipertensiva. Un 13 % de los pacientes transfundidos y un 2 % de los no transfundidos presentaron problemas en el acceso vascular.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Estudio multicéntrico.**

TREATMENT OF DIALYSIS ANEMIA WITH ERYTHROPOYETIN. A SPANISH MULTICENTRE STUDY

SUMMARY

A multicentre study to establish the safety and efficacy of r-HuEPO in 81 patients with anemia of chronic renal failure on hemodialysis is reported. Thirty (30) patients have received at least one transfusion within the last four months and fifty one (51) have not.

87 % of transfusion-dependant patients and 97 % of non transfusion-dependant patients reached 10 gr/dl of hemoglobine. 13 % of transfusion-dependant patients and 6 % of non transfusion-dependant patients did not reach the hemoglobine, due to iron and ferritin deficiency, but all patients but one with medullar fibrosis, increase their hemoglobine at the end of study.

The dose to reach 10 gr/dl of hemoglobine and the dose at the end of study were with 310 ± 80.2 U/kg/week and 222.2 ± 133.9 U/kg/week in the transfusion-dependant group and 308 ± 80.5 U/kg/week and 200.4 ± 122.6 U/kg/week in the non transfusion-dependant group.

There were slight changes in the serum levels of potassium, phosphorus, calcium, alkaline phosphatase and creatinine, and a decrease in serum iron and ferritin levels, in both groups. 33 % of the transfusion-dependant patients and 71 % of the non transfusion-dependant patients received iron supplement at the end of the study.

10 % of the transfusion-dependant patient and 8 % of the non transfusion-dependant patients that were normotense at the beginning of the study received antihypertensive drugs. 30 % of the transfusion-dependant patients and 37 % of non transfusion-dependant patients that were hipertensive patients at the beginning of the study have to adjust their hypotensive therapy. 10 % of the transfusion-dependant patients and 2 % of non transfusion-dependant patients developed hypertensive encephalopatý.

13 % of the transfusion-dependant patients and 2 % of the non transfusion-dependant patient had vascular access problems.

Key words: **Erythropoietin. Multicentre study.**

Introducción

La anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC) se debe fundamentalmente al déficit de hormona eritropoyetina. Hasta la síntesis de la eritropoyetina, a través de ingeniería genética (r-HuEPO), las alternativas terapéuticas disponibles eran escasas y sin resultados plenamente satisfactorios.

A partir de los primeros resultados de los ensayos clínicos en 1986¹ y 1987^{2, 3}, la utilización terapéutica de la eritropoyetina humana recombinante ha ido en aumento debido a los buenos resultados obtenidos. No obstante, hasta la actualidad no existía en España una experiencia en el uso de r-HuEPO en un amplio grupo de pacientes. El objeto de esta publicación es mostrar la experiencia del primer estudio

multicéntrico español, llevado a cabo con un grupo de 81 pacientes.

Material y métodos

Muestra

En el estudio se incluyeron pacientes con las siguientes características: estar diagnosticados de IRC y en tratamiento con hemodiálisis (dos o tres veces a la semana), tener historia clínica conocida y situación estable de al menos cuatro meses de duración, haber recibido o no transfusiones en los últimos cuatro meses, tener una hemoglobina igual o inferior a 9 g/dl y tener una edad entre quince y setenta años. Las mujeres en edad fértil debían usar un método anticonceptivo eficaz y tener un test del embarazo negativo al iniciar el estudio. No debían presentar anemia por causa distinta a IRC, hipertensión no controlada (TA diastólica en supino \geq 100 mmHg), diabetes incontrolada, adición a drogas o alcohol, función hepática irregular y clínicamente significativa, signos clínicos de intoxicación aluminica o hiperparatiroidismo secundario grave.

De entre los pacientes que reunían las anteriores condiciones, dentro de cada uno de los hospitales participantes se eligieron por un método randomizado tres (3) pacientes que hubieran recibido al menos una transfusión en los últimos cuatro meses, grupo de transfundidos (T), y cinco (5) que no hubieran recibido transfusiones en ese tiempo, grupo de no transfundidos (NT).

Para la realización del estudio se obtuvo la aprobación de los comités de ensayos clínicos de los centros y todos los enfermos seleccionados dieron su consentimiento por escrito, según las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki-Tokio.

Objetivos

El objetivo del estudio era evaluar la seguridad y eficacia de la r-HuEPO en el tratamiento de la anemia de la IRC en dos grupos de pacientes sometidos a hemodiálisis, los transfundidos en los últimos cuatro meses y los no transfundidos en ese período de tiempo. Igualmente se quería ver si existía alguna diferencia en el uso de r-HuEPO entre ambos grupos.

Se debía alcanzar una Hb de 10 g/dl (Hb objetivo), y una vez lograda ésta mantenerla entre 10 y 12 g/dl (rango de mantenimiento) hasta el final del estudio. La duración del mismo sería de seis meses.

Para ello se recogieron los siguientes datos: de los cuatro meses previos al inicio del tratamiento, la historia de las transfusiones y los parámetros bioquímicos y hematológicos que pudieran existir. En el momento de iniciar el estudio se completaba una

historia clínica por aparatos y otra específica de su enfermedad renal y anemia, se practicaba una exploración física completa y se realizaba una analítica, incluyendo hemoglobina, hematócrito, hematíes, fórmula y recuento leucocitario, reticulocitos, sodio, potasio, calcio, fósforo, creatinina, albúmina, bilirrubina, GOT, GPT, F. alcalina, hierro, ferritina, transferrina y TIBC. Igualmente se recogía la medicación tomada en los cuatro últimos meses.

Durante el estudio, después de cada administración de r-HuEPO, se tomaba la TA y la temperatura. Semanalmente se practicaba un hematócrito y una hemoglobina y mensualmente una hematología y bioquímica, con los mismos parámetros que al principio del estudio. Se recogieron todas las modificaciones terapéuticas, efectos secundarios o enfermedades intercurrentes acontecidos durante el estudio. Al finalizar el estudio se practicaba una exploración por aparatos.

Dosificación

Se inició el estudio administrando 50 U/kg de r-HuEPO intravenosamente después de cada diálisis. Cada tres semanas se aumentaban 25 U/kg/diálisis si no se había alcanzado la Hb objetivo. Alcanzada ésta, se intentaba mantener la dosis con la que se había llegado a la Hb objetivo, si bien se podía aumentar o disminuir 25 U/kg/diálisis para conservar la Hb en el rango de mantenimiento. Si la Hb superaba los 12 g/dl, se suspendía el tratamiento y se reiniciaba cuando ésta remitía al rango de mantenimiento, administrando entonces la mitad de la dosis con la que se superó los 12 g/dl.

Metodología de análisis

Dentro de cada grupo de pacientes (T y NT) se ha evaluado: número de pacientes que alcanzaron los 10 g/dl de Hb (pacientes respondedores) y que no lo alcanzaron (pacientes no respondedores), semana en la que se alcanzó la hemoglobina objetivo y dosis con que se alcanzó, evaluación del hierro y la ferritina en los respondedores y no respondedores, número de pacientes que superaban los 12 g/dl, semana en la que hubo de suspenderse el tratamiento y duración de la suspensión, modificaciones analíticas a las doce y veinticuatro semanas, aparición de efectos secundarios o concomitantes durante el tratamiento, modificaciones en la administración de hierro, heparina y terapia antiagregante y cambios en la temperatura media semanal durante los dos primeros meses considerando cuatro grupos, pacientes con temperatura menor o igual a 37 °C, pacientes con temperatura entre 37 °C y 37,5 °C, pacientes entre 37,5 °C y 38 °C y pacientes con más de 38 °C.

Las modificaciones de la TA dentro de cada grupo se estudiaron a través de la iniciación o aumento de

la terapia hipotensora, considerándose aparte los casos de encefalopatía hipertensiva (EH).

Se evaluó cuántos pacientes normotensos tuvieron que instaurar terapia hipotensora al inicio del estudio, cuántos hipertensos tuvieron que aumentar su dosis de hipotensores al inicio del estudio y cuántos pacientes normotensos e hipertensos sufrieron EH.

En los pacientes normotensos e hipertensos al comienzo del estudio se evaluó la semana en la que se inició o aumentó por primera vez la terapia hipotensora, la dosis semanal, hemoglobina y TA media en ese momento y la hemoglobina y TA media al inicio del estudio.

En los pacientes que presentaron EH se estudió la semana en que se presentó, dosis semanal, hemoglobina y TA media en ese momento, hemoglobina y TA media al inicio del estudio y características de la EH.

Se definió como hipertenso al enfermo que al iniciar el estudio presentaba una TA sistólica ≥ 160 mmHg o una TA diastólica ≥ 95 mmHg o que tomaba o había tomado, en los cuatro meses previos al estudio, terapia hipotensora (fig. 1).

Se ha realizado un análisis estadístico no paramétrico utilizando para las variables cuantitativas el test Wilcoxon para muestras pareadas, cuando se quería analizar las diferencias dentro de cada grupo el test de U de Mann-Whitney o el test exacto de Fisher para analizar las diferencias entre grupos. Para las variables cualitativas se utilizó el test de Chi cuadrado para valorar las diferencias entre grupos (fig. 2).

El paquete estadístico utilizado fue el SPSS/PC +.

Dado el gran número de test realizados, se ha hecho una corrección de los niveles α ^{4, 5}. Con esta corrección solamente los valores de $p < 0,001$ indican una auténtica diferencia y los valores de p entre 0,001 y 0,05 la indican si tienen una justificación médica. En las tablas únicamente se marcan los valores de $p < 0,001$ y en el texto sólo se indican los valores de p entre 0,05 y 0,001 si se tenía una explicación médica (fig. 3).

Los resultados se indican en forma de media (\pm) desviación típica, y en el caso de porcentajes, entre paréntesis se señala el número de pacientes. Cuando los valores de p son inferiores a 0,001 se indican como $p < 0,000$...

El total de casos remitidos a análisis fue de 83 pacientes y el total de casos incluidos en él de 81, 51 pertenecientes al grupo de no transfundidos y 30 al grupo de transfundidos.

Resultados

Durante los seis meses del estudio se produjeron siete abandonos prematuros («drop out»): tres de ellos debido a efectos secundarios (dos encefalopatías hipertensivas y un ictus), una muerte, dos enfer-

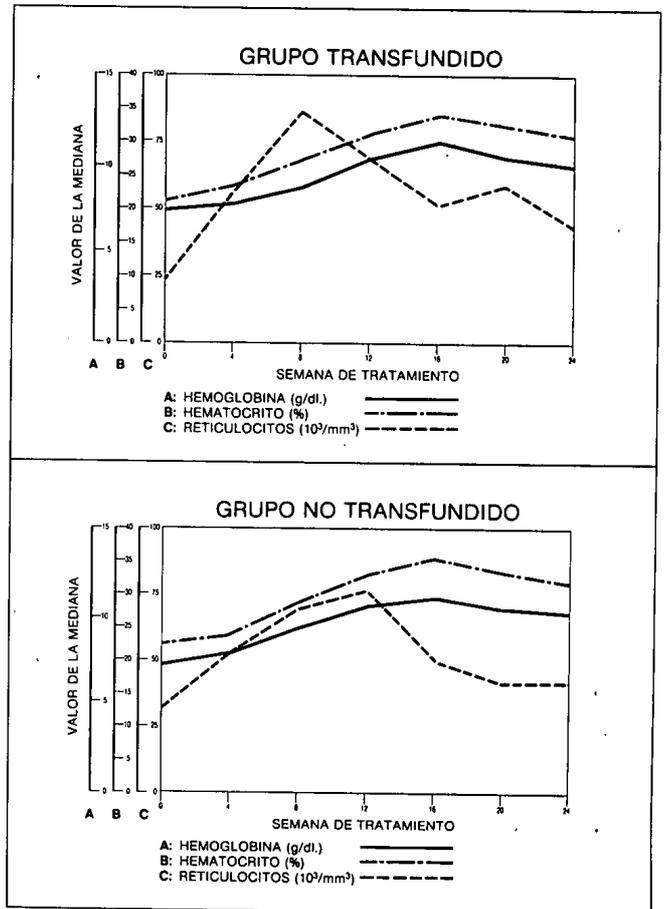


Fig. 1.—Evolución de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos.

medades intercurrentes (hepatitis y colon irritable) y un motivo personal.

La muerte se produjo como consecuencia de un hematoma subdural secundario a un traumatismo craneal por caída.

Descripción de la muestra

El 37 % (30) de los pacientes pertenecían al grupo de T y el 63 % (51) al grupo de NT. La edad media era de $44 \pm 14,7$ años en los T y de $46,5 \pm 14,4$ años en los NT. Un 43 % (13) de los T y un 47 % (24) de los NT eran hombres y un 57 % (17) de los T y un 53 % (27) de los NT eran mujeres.

El tiempo medio en diálisis hasta el inicio del estudio había sido de $73,1 \pm 51,2$ meses en los T y de $66,5 \pm 48,4$ meses en los NT. En el 60 % (18) de los T y en el 56 % (28) de los NT se refería en la historia renal con antecedentes de hipertensión. Un 17 % (5) de los T y un 4 % (2) de los NT presentaban nefrectomía bilateral. Un 40 % (12) de los T y un 34 % (17) de los NT tenían injerto no funcionante. La tabla I

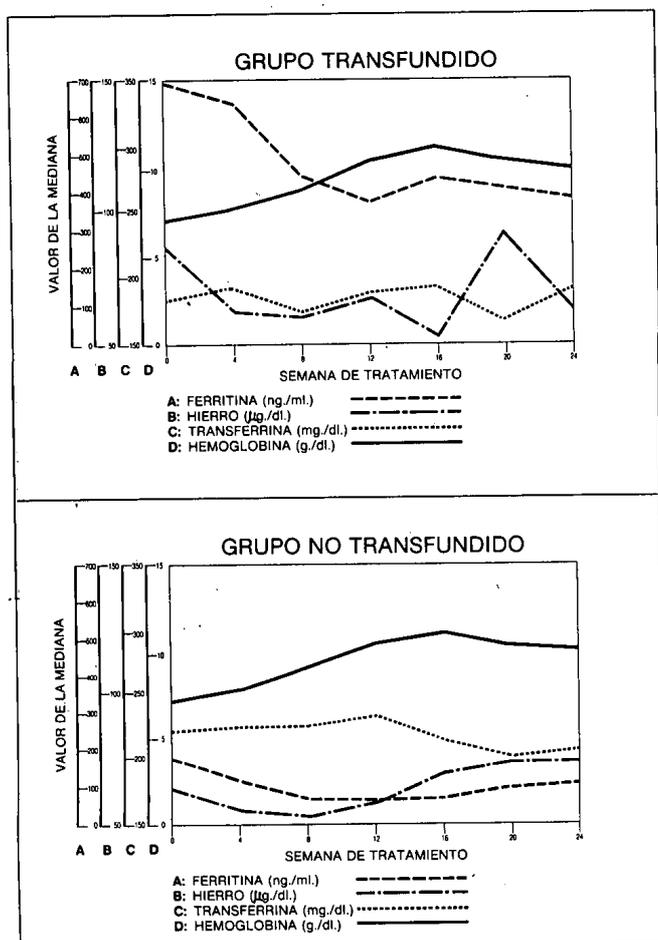


Fig. 2.—Evolución de ferritina, hierro, transferrina y hemoglobina.

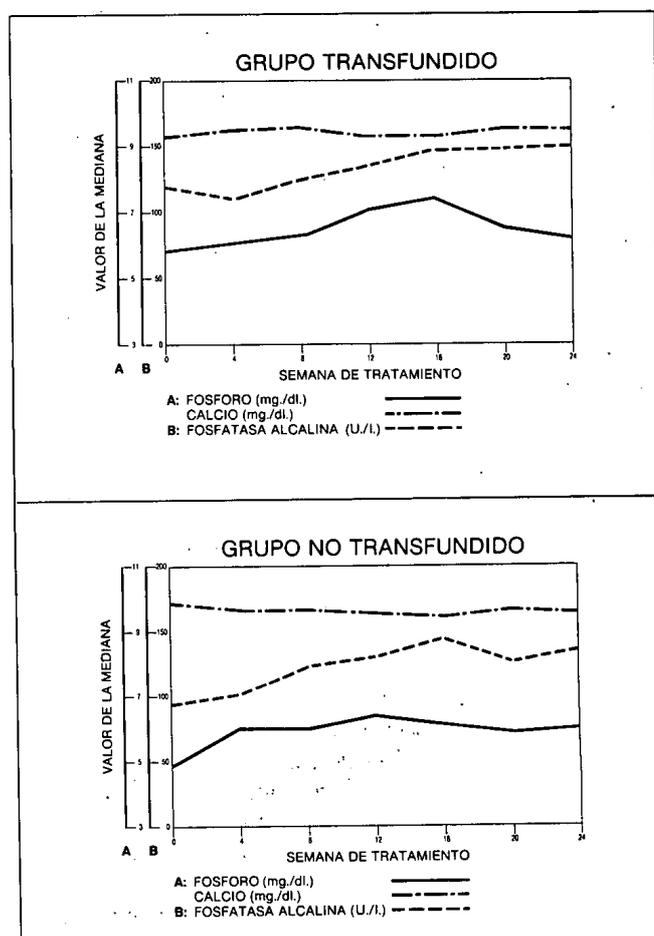


Fig. 3.—Evolución del fósforo, calcio y fosfatasa alcalina.

recoge las principales patologías renales encontradas.

En la tabla II se recoge el grado de anemia que presentaban los enfermos antes del inicio del tratamiento; destaca la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la hemoglobina pretransfusión del grupo de T y la hemoglobina de inicio del grupo de NT.

Respuesta al tratamiento

La hemoglobina objetivo se alcanzó a las $9 \pm 2,9$ semanas en el grupo de T y las $9 \pm 4,2$ semanas en

el grupo de NT. La dosis con la que se alcanzó dicha hemoglobina fue de $310 \pm 80,2$ U/kg/semana en el grupo de T y de $308 \pm 80,5$ U/kg/semana en el grupo de NT. La dosis al final de las veinticuatro semanas era de $222,2 \pm 133,9$ U/kg/semana grupo de T y de $200,4 \pm 122,6$ U/kg/semana en el de NT.

El 7 % (2) de los pacientes del grupo de T fueron transfundidos durante el estudio. Uno de los pacientes recibió un concentrado de hematíes al sexto día de tratamiento, alcanzando la hemoglobina objetivo

Tabla I. Patología renal

	T	NT
Enfermedad glomerular	33 % (10)	20 % (15)
Enfermedad túbulo-intersticial	13 % (4)	10 % (5)
Riñón poliquístico	3 % (1)	6 % (3)
Nefroesclerosis	10 % (3)	8 % (4)
Nefropatía por analgésicos	0 % (0)	4 % (2)
Otras/desconocida	47 % (14)	57 % (29)

Tabla II. Grado de anemia

	T	NT
Número unidades transfundidas (4 meses)	$3,40 \pm 2,60$	—
Número semana entre última transfusión y primera dosis	$6,60 \pm 4,00$	—
Hemoglobina (pretransfusión)	$6,36 \pm 1,02$ *	—
Hemoglobina, inicio	$7,20 \pm 1,53$	$7,18 \pm 0,99$ *
Hematócrito, inicio	$21,70 \pm 4,70$	$22,10 \pm 3,00$

* $P < 0,001$. Significación entre grupos.

en la semana 11 a una dosis de 300 U/kg/semana. El otro paciente tuvo que recibir un concentrado de hemáties en las semanas 9 y 19, no respondiendo al tratamiento en las veinticuatro semanas (Hb final = 7,8 g/dl, Hb inicial = 7,2 g/dl). La paciente presentaba una fibrosis medular secundaria a hiperparatiroidismo, objetivada por biopsia medular, con trastorno inflamatorio subyacente y metrorragias frecuentes y copiosas.

Un 57 % (17) de los pacientes del grupo de T y un 60 % (31) del grupo BT respondió entre 150 y 300 U/kg/semana, mientras que un 10 % (3) de los T y un 10 % (5) de los NT respondieron a la dosis máxima permitida, 450 U/kg/semana (tabla III).

El 73 % (22) de los pacientes del grupo de T y el 77 % (39) del grupo de NT alcanzaron la HB objetivo entre las semanas 1 y la 12. Ningún paciente del grupo de T y sólo un 6 % (3) de los NT alcanzaron la mencionada Hb entre las semanas 17 y 24 (tabla III).

El porcentaje de pacientes que no alcanzó la Hb objetivo no fue significativamente distinto en ambos grupos, 13 % (4) en los T y un 6 % (3) en los NT (tabla III). Al inicio del estudio y en las semanas 16, 20 y 24 los no respondedores del grupo T presentaban un hierro más bajo que los respondedores, mientras que los no respondedores del grupo no transfundidos presentaban un hierro y una ferritina más baja. Dado el escaso número de pacientes del grupo de no respondedores no se han podido realizar test de significación entre respondedores y no respondedores. Los respondedores del grupo de NT presentaban una ferritina y un hierro, significativamente menores que

los del grupo de T, al inicio del estudio ($p < 0,001$) (tabla IV).

El porcentaje de pacientes en el que hubo que suspender el tratamiento por alcanzar una hemoglobina superior a 12 g/dl fue similar en ambos grupos: 50 % (15) en el grupo de T y 51 % (26) en el de NT. El número de semanas de interrupción del tratamiento fue de $3,3 \pm 2,3$ en ambos grupos. La primera semana en la que hubo que suspender el tratamiento fue en la $13,8 \pm 4,3$ en el grupo de T y de $15,2 \pm 3,9$ en el grupo de NT.

Parámetros analíticos

La máxima cifra de reticulocitos se alcanzó en ambos grupos en la semana 8, $78,33 \pm 45,95$ (T) y $86,19 \pm 75,93$ (NT), siendo este aumento estadísticamente significativo con relación a los reticulocitos de inicio ($p < 0,000...$) en ambos grupos.

Las plaquetas en el grupo de T aumentaron significativamente en la semana 12 ($p < 0,001$) y en la semana 24 ($p < 0,003$). En el grupo de NT hubo un aumento significativo en la semana 12 ($p < 0,041$), volviendo a los valores iniciales en la semana 24. Los pacientes del grupo de T presentaban unas plaquetas significativamente menores que las del grupo de NT al iniciar el estudio ($p < 0,002$) y en la semana 12 ($p < 0,026$).

Los leucocitos aumentaron de forma significativa en los pacientes T ($p < 0,045$) y en los pacientes NT ($p < 0,041$) en la semana 12, volviendo a los valores iniciales en la semana 24.

Tabla III. Distribución de la respuesta

	T		NT	
	%	% acumul.	%	% acumul.
Dosis semanal				
150	7 (2)	7 (2)	8 (4)	8 (4)
225	13 (4)	20 (6)	17 (9)	25 (13)
275	7 (2)	27 (8)	0 (0)	25 (13)
300	30 (9)	57 (17)	35 (18)	60 (31)
375	20 (6)	77 (23)	23 (12)	83 (42)
450	10 (3)	87 (26)	10 (5)	94 (48)
NR	13 (4)	13 (4)	6 (3)	6 (3)
Semana respuesta				
1-4	3 (1)	3 (1)	10 (5)	10 (5)
5-8	37 (1)	40 (12)	38 (19)	48 (24)
9-12	33 (10)	73 (22)	29 (15)	77 (39)
13-16	13 (4)	87 (26)	10 (5)	88 (45)
17-20	0 (0)	87 (26)	4 (2)	92 (47)
21-24	0 (0)	87 (26)	2 (1)	94 (48)
NR	13 (4)	13 (4)	6 (3)	6 (3)

NR - No respuesta.

Tabla IV. Ferroquímica en respondedores/no respondedores

	Transfundidos							
	No respondedores				Respondedores			
	0	16	20	24	0	16	20	24
Ferritina (ng/ml)	976,0 ± 1.076,0	546,0 ± 488,0	569,0 ± 522,0	502,0 ± 524,0	901,0 ± 887,0 *	526,0 ± 656,0	553,0 ± 619,0	659,0 ± 892,0
Hierro (µg/dl)	64,8 ± 33,4	37,7 ± 22,5	37,8 ± 12,9	40,7 ± 19,2	109,1 ± 52,0 *	64,3 ± 39,0	90,5 ± 41,6	76,6 ± 40,0

* P < 0,001 - Significación entre grupos.

	No transfundidos							
	No respondedores				Respondedores			
	0	16	20	24	0	16	20	24
Ferritina (ng/ml)	219,0 ± 27,0	62,0 ± 6,0	48,0 ± 6,0	74,0 ± 23,0	395,0 ± 635,0 *	218,0 ± 441,0	273,0 ± 466,0	261,0 ± 447,0
Hierro (µg/dl)	57,3 ± 18,0	41,2 ± 35,5	54,0 ± 36,8	47,0 ± 14,1	72,9 ± 37,0 *	76,9 ± 41,0	83,4 ± 38,7	88,7 ± 49,1

* P < 0,001 - Significación entre grupos.

No se apreciaron modificaciones en la fórmula leucocitaria.

La ferritina disminuyó progresivamente en las semanas 12 y 14 en el grupo de T, siendo esta disminución significativa en la semana 12 ($p < 0,008$). En el grupo de NT se observó una fuerte disminución en la semana 12 ($p < 0,011$), que se mantuvo de forma menos acusada en la semana 24 ($p < 0,036$). Los niveles de ferritina son significativamente superiores en el grupo de T al inicio del estudio ($p < 0,007$), en la semana 12 ($p < 0,004$) y en la semana 24 ($p < 0,32$).

El hierro en el grupo de T tiene una disminución muy acusada en la semana 12 ($p = 0,000...$), que se mantiene en la semana 24 ($p < 0,000...$). En el grupo de NT hay una disminución significativa en la semana 12 ($p < 0,014$), con posterior aumento en la semana 24, que supera los valores iniciales. En el grupo de NT el hierro era significativamente inferior

que el del grupo de T al iniciar el estudio ($p < 0,006$).

Un 10 % (3) de los pacientes del grupo de T y un 37 % (19) de los del grupo de NT tomaban suplementos férricos al comienzo del estudio. Al finalizar el mismo, un 33 % (10) de los pacientes del grupo de T y un 71 % (36) de los del grupo de NT tomaban dichos suplementos, siendo esta diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,01$). También hubo diferencias significativas entre el número de pacientes que tomaban suplementos de hierro al iniciar y finalizar el estudio en el grupo de NT ($p < 0,01$). No se han realizado test de significación entre la toma de suplementos al inicio del estudio entre grupos y entre comienzo y final intergrupos dado el escaso número de pacientes (tabla V).

La transferrina en el grupo de T aumenta en las semanas 12 y 24, mientras que disminuye en el grupo de NT en las semanas 12 y 24, en este último

Tabla V. Hematología

	Transfundidos			No transfundidos		
	0	12	24	0	12	24
Hemoglobina (g/dl)	7,20 ± 1,53	10,30 ± 1,65 ♦	9,90 ± 1,33 ♦	7,18 ± 0,99	10,53 ± 1,65 ♦	10,25 ± 1,09 ♦
Hematócrito (%)	21,70 ± 4,70	32,20 ± 4,90 ♦	30,30 ± 4,20 ♦	22,10 ± 3,00	33,00 ± 5,10 ♦	31,80 ± 3,40 ♦
Hematíes ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	2,24 ± 0,54	3,34 ± 0,48 ♦	3,34 ± 0,71 ♦	2,43 ± 0,57	3,67 ± 0,52 ♦	3,60 ± 0,69 ♦
Leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6,09 ± 2,26	6,67 ± 2,19	6,16 ± 1,71	6,69 ± 2,06	7,67 ± 3,05	6,58 ± 1,78
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	173,00 ± 56,00	200,00 ± 63,00 ♦	210,00 ± 64,00	219,00 ± 71,00	237,00 ± 76,00	211,00 ± 58,00
Reticulocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	34,83 ± 34,66	76,65 ± 65,03	58,83 ± 42,80	46,42 ± 43,26	78,01 ± 55,50 ♦	67,27 ± 84,34
Ferritina (ng/ml)	911,00 ± 893,00	627,00 ± 813,00	537,00 ± 843,00	385,00 ± 616,00	158,00 ± 265,00	252,00 ± 438,00
Hierro (µg/dl)	103,20 ± 51,80	72,30 ± 44,30 ♦	71,30 ± 39,60 ♦	71,90 ± 36,20	62,40 ± 36,60	86,70 ± 48,70
Transferrina (ng/dl)	185,50 ± 42,70 *	186,60 ± 58,90	187,80 ± 53,30	235,40 ± 58,70 *	218,20 ± 73,40	207,50 ± 53,60
TIBC (µg/dl)	210,70 ± 45,70	201,50 ± 75,30	200,60 ± 72,40	222,50 ± 68,50	224,30 ± 77,30	224,20 ± 71,10

♦ P < 0,001 - Significación dentro del grupo.

* P < 0,001 - Significación entre grupos.

Tabla VI. Bioquímica

	Transfundidos			No transfundidos		
	0	12	24	0	12	24
Sodio (mmol/l)	140,60 ± 4,00	141,90 ± 4,20	140,60 ± 4,00	141,40 ± 4,70	140,40 ± 4,00	139,50 ± 3,20
Potasio (mmol/l)	5,46 ± 0,81	5,80 ± 0,69	5,85 ± 0,75	5,45 ± 0,71	5,72 ± 0,81	5,69 ± 0,76
Fósforo (mg/dl)	5,74 ± 1,25	7,09 ± 1,65 ♦	6,18 ± 2,02	4,85 ± 1,37	6,62 ± 1,90 ♦	6,29 ± 1,78 ♦
Calcio (mg/dl)	9,53 ± 0,96	9,28 ± 0,83	9,56 ± 0,94	9,95 ± 0,87	9,67 ± 0,89	9,44 ± 0,94 ♦
Creatinina (mg/dl)	12,07 ± 2,19	12,96 ± 2,58	12,33 ± 2,37	11,61 ± 2,07	12,77 ± 2,55 ♦	12,51 ± 2,27
Albumina (g/dl)	42,70 ± 3,40	43,00 ± 3,50	42,80 ± 3,80	41,60 ± 3,40	41,90 ± 4,20	41,20 ± 3,20
Bilirrubina (mg/dl)	0,43 ± 0,22	0,50 ± 0,28	0,52 ± 0,39	0,46 ± 0,31	0,50 ± 0,32	0,50 ± 0,30
SGOT (U/l)	21,80 ± 11,00	21,30 ± 14,50	26,10 ± 33,70	24,00 ± 33,60	19,20 ± 13,20	20,50 ± 19,10
SGPT (U/l)	28,90 ± 21,90	33,60 ± 32,70	32,00 ± 32,50	31,10 ± 42,90	24,90 ± 24,70	30,90 ± 36,80
F. alcalina (U/l)	121,10 ± 68,80	158,20 ± 92,70	157,00 ± 105,70	130,10 ± 97,50	142,80 ± 93,30	152,50 ± 92,30

♦ P < 0,001 - Significación dentro del grupo.
 * P < 0,001 - Significación entre grupos.

caso de una forma significativa (p < 0,013). En el grupo de T la transferrina era significativamente menor que la del grupo de NT al inicio del estudio (p < 0,000...).

El potasio aumentó significativamente en ambos grupos en la semana 24 (p < 0,021) en los T y (p < 0,047) en los NT.

El calcio en el grupo de T disminuyó en la semana 12, volviendo a valores normales en la semana 24, mientras que en el grupo de NT disminuyó de forma significativa en la semana 12 (p < 0,046) y en la semana 24 (p < 0,001).

El fósforo en el grupo de T aumentó de forma significativa en la semana 12 (p < 0,000...) para remitir, pero sin alcanzar los valores iniciales, en la semana 24. En el grupo de NT aumentó de forma significativa en la semana 12 (p < 0,000...) y en la semana 24 (p < 0,000...). En el grupo de NT el fósforo era significativamente menor que el del grupo de T al inicio del estudio (p < 0,005).

La fosfatasa alcalina disminuyó significativamente (p < 0,001) en el grupo de T en las semanas 12 y 24 (p < 0,016). En el grupo de NT hubo un aumento progresivo en las semanas 12 y 24, que nunca fue significativo (tabla VI).

La creatinina, en el grupo de T, aumentó significativamente en la semana 12 (p < 0,01), remitiendo prácticamente a los valores iniciales en la semana 24. En el grupo de NT existe un aumento significativo en la semana 12 (p < 0,000...) que se mantiene menos acusado en la semana 24 (p < 0,007).

Complicaciones del tratamiento

— Hipertensión

En un 50 % (15) de los pacientes T y un 47 % (24) de los pacientes NT presentaron modificaciones en sus parámetros tensionales a lo largo del estudio. De ellos, un 10 % (3) de los pacientes T y un 8 % (4) de los pacientes NT eran normotensos, a los que hubo que instaurar tratamiento hipotensor. Un 30 % (9) de los pacientes T y un 37 % (19) de los NT eran hipertensos, a los que hubo que aumentar la terapia hipotensora y un 10 % (3) de los T y un 2 % (1) de los NT presentaron cuadros de encefalopatía hipertensiva (EH).

Los pacientes que sufrieron una EH presentaban al inicio del estudio una Hb menor y una TA media más alta que los pacientes normotensos o hipertensos,

Tabla VII. Modificación terapia hipertensiva

Grupo	Grupo HTA	Semana actual	Dosis actual EPO	Hemoglobina inicio	Hemoglobina actual	TA media inicio	TA media actual
T	A	17,0 ± 7,0	275,0 ± 156,1	7,2 ± 0,8	9,5 ± 1,7	99,0 ± 10,6	123,7 ± 12,2
	B	9,0 ± 4,7	270,9 ± 95,1	7,5 ± 0,9	9,2 ± 1,4	98,6 ± 10,8	115,7 ± 11,5
	C	11,7 ± 1,2	325,0 ± 35,4	6,4 ± 0,5	12,2 ± 1,2	103,0 ± 10,0	157,7 ± 9,2
NT	A	9,0 ± 4,4	275,0 ± 43,3	7,3 ± 0,2	9,0 ± 1,9	87,3 ± 20,0	103,0 ± 13,3
	B	6,7 ± 3,9	248,9 ± 78,1	7,0 ± 1,0	8,5 ± 1,6	96,5 ± 13,8	113,8 ± 9,7
	C	11,0	300,0	5,9	12,6	107,0	147,0

A) Paciente normotenso al inicio del tratamiento.
 B) Paciente hipertenso al inicio del tratamiento.
 C) Encefalopatía hipertensiva.

Tabla VIII. Encefalopatía hipertensiva

Grupo	HTA inicio	Dosis actual EPO	Semana actual	Hb. inicio	Hb. actual	TA media inicio	TA media actual	Comentarios
T	Sí	375,0	13,0	6,6	13,1	113,0	163,0	Convulsiones
NT	No	450,0	14,0	7,5	9,0	97,0	153,0	Retinopatía hipertensiva. Grado III
T	Sí	300,0	11,0	5,9	12,6	103,0	147,0	Convulsiones
T	No	300,0	11,0	6,8	10,9	93,0	163,0	Convulsiones

tanto en el grupo de T como NT (tabla VII). Dado el escaso número de pacientes en este grupo, no se ha podido realizar test de significación.

Los pacientes con EH se hospitalizaron, controlándose su cuadro en veinticuatro horas. Tres de ellos presentaron cuadro de convulsiones tónico-clónicas. De ellos uno había presentado un cuadro semejante en 1982 y otro era normotenso al inicio del estudio. Los tres presentaron TAC normal.

El paciente que no presentó convulsiones era normotenso al inicio del estudio y fue el único que no había alcanzado la Hb objetivo en el momento de la EH. En él se objetivó en el fondo de ojo una retinopatía hipertensiva grado III (tabla VIII).

Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas y dos de ellos abandonaron el estudio por decisión propia, ambos pertenecían al mismo centro y sufrieron la EH con un intervalo de dos días. Los pacientes que continuaron en el estudio se les mantuvo la Hb entre 9 y 10 g/dl, en vez de entre 10 y 12 g/dl.

— Problemas de acceso vascular

En un 13 % (4) de los T y en un 2 % (1) de los NT

presentaron problemas en el acceso vascular. En el grupo de T hubo dos trombosis de la fístula, una trombosis de una prótesis vascular, y el resto se resolvió con tratamiento fibrinolítico, antiagregante o ambos.

En el grupo de NT solamente se presentó una trombosis de una prótesis vascular, que se resolvió con fibrinolítico y angioplastia transluminal.

Los dos pacientes con prótesis vasculares habían presentado, antes del estudio, problemas trombóticos en las mismas.

Un 3 % (1) de los pacientes del grupo de T y un 4 % (2) de los del grupo de NT tomaban antiagregantes plaquetarios al iniciar el estudio, mientras que un 27 % (8) de los pacientes del grupo de T y un 22 % (11) de los del grupo de NT lo tomaban al final. El 95 % (18 de 19) de estos pacientes pertenecían a tres centros en los cuales algún paciente había tenido problemas circulatorios o en acceso vascular.

— Cambios en la pauta de diálisis

No se comunicaron cambios en el número de horas de diálisis.

Tabla IX. Evolución de la temperatura en los dos primeros meses de tratamiento

Grupo	Semana	A	B	C	D
T	1	77 % (24)	16 % (5)	7 % (2)	0 % (0)
	2	68 % (21)	16 % (5)	16 % (5)	0 % (0)
	3	77 % (23)	20 % (6)	3 % (1)	0 % (0)
	4	70 % (21)	23 % (7)	3 % (1)	3 % (1)
	5	76 % (23)	21 % (6)	3 % (1)	0 % (0)
	6	73 % (22)	27 % (8)	0 % (0)	0 % (0)
	7	80 % (24)	17 % (5)	3 % (1)	0 % (0)
	8	83 % (25)	13 % (4)	3 % (1)	0 % (0)
NT	1	79 % (41)	15 % (8)	4 % (2)	2 % (1)
	2	81 % (43)	13 % (7)	6 % (3)	0 % (0)
	3	87 % (45)	12 % (6)	0 % (0)	2 % (1)
	4	82 % (43)	14 % (7)	4 % (2)	0 % (0)
	5	83 % (43)	15 % (8)	2 % (1)	0 % (0)
	6	90 % (46)	6 % (3)	4 % (2)	0 % (0)
	7	86 % (44)	10 % (5)	4 % (2)	0 % (0)
	8	90 % (45)	8 % (4)	2 % (1)	0 % (0)

A - Temperatura $\leq 37^\circ \text{C}$.

B - Temperatura > 37 y $< 37,5^\circ \text{C}$.

C - Temperatura $\geq 37,5$ y $< 38^\circ \text{C}$.

D - Temperatura $\geq 38^\circ \text{C}$.

En un 4 % (2) de los pacientes NT se objetivaron trombos en el dializador.

Un 33 % (10) de los pacientes del grupo de T y un 29 % (15) de los del grupo de NT incrementaron ligeramente las pautas de heparinización intradiálisis.

— Otros

En el estudio de las modificaciones de la temperatura durante los dos primeros meses un porcentaje de pacientes entre el 13 % (4) y el 27 % (8) del grupo de T mantuvo entre 37 °C y 37,5 °C durante todo este tiempo. Sin embargo, en el grupo de NT el porcentaje estuvo entre el 12 % (6); el 16 % (8) mantuvo esta temperatura sólo hasta la semana 5. Dado el poco número de pacientes no se han podido realizar test de significación (tabla IX).

Un 7 % (2) de los pacientes T y un 12 % (6) de los del grupo de NT presentaron cefalea no asociada a hipertensión.

En un 4 % (2) de los pacientes NT se presentaron accidentes cerebrovasculares. El primero fue un cuadro de hemiparesia derecha, parálisis facial izquierda y afasia motora en un paciente de sesenta y ocho años, que se recuperó totalmente en nueve días. El cuadro se interpretó como accidente cerebrovascular de causa trombótica y dada la edad del paciente se decidió retirarlo del estudio. El otro caso fue un cuadro de parálisis facial derecha y hemiparesia izquierda en un paciente de cincuenta y seis años que se recuperó en veinticuatro horas. Se diagnosticó al paciente de accidente isquémico transitorio.

Un paciente del grupo de NT con antecedentes de epilepsia presentó un cuadro de convulsiones tónico-clónicas con pérdida de conciencia de treinta segundos de duración, con una Hb de 13,5 g/dl y una TA de 80/40 mmHg.

Un 10 % (3) de los pacientes del grupo de T y un 2 % (1) de los del grupo NT presentaron dolores óseos. Un 3 % (1) de los T y un 4 % (2) de los NT presentaron artralgias, mientras que un paciente del grupo de NT, mialgias.

Finalmente, un 7 % (2) de los pacientes del grupo de T y un 8 % (4) de los NT presentaron prurito a lo largo del estudio.

Discusión

EPO ha demostrado ser un tratamiento eficaz para corregir la anemia en ambos grupos de pacientes, ya que un 87 % de los pacientes del grupo de T y un 94 % de los NT alcanzó la Hb objetivo de 10 g/dl. Todos los pacientes que no alcanzaron ésta, excepto uno, experimentaron un aumento de la hemoglobina que les llevó a la eliminación de las transfusiones en aquellos que las precisaban. El único caso que no

experimentó este aumento presentaba una fibrosis medular secundaria a hiperparatiroidismo, un trastorno inflamatorio subyacente y metrorragias frecuentes y copiosas.

Como cabía esperar, los niveles de ferritina y hierro han sido superiores a lo largo del estudio en el grupo de T con respecto al grupo de NT.

En el grupo de NT el aumento de hierro en la semana 24 por encima de los valores iniciales se ha podido deber a los suplementos férricos tomados durante el tratamiento.

Se ha descrito que la falta de respuesta al tratamiento se debe básicamente a déficit de los depósitos de hierro^{6, 7} y en otros casos puede estar mediado por una intoxicación evidente o subclínica de aluminio^{3, 7}. En nuestro estudio, aunque no se han podido realizar test de significación debido al poco número de pacientes no respondedores, la no respuesta en el grupo de transfundido se podría justificar por escasa cantidad de hierro sérico y posiblemente por una mala utilización de los depósitos de hierro de la ferritina. En el grupo de no transfundidos la no respuesta parece estar claramente relacionada con un déficit de hierro sérico y ferritina.

La estabilización de la ferritina a partir de la semana 16 y el fuerte descenso del hierro observado en los pacientes no respondedores del grupo T nos hace pensar en la necesidad de dar más valor a los niveles de hierro sérico que a la ferritina para la introducción de suplementos férricos en la terapia de los pacientes transfundidos. Dada la no realización del TIBC, en varios centros no se ha podido hacer el cociente hierro/TIBC, que podría sustentar esta afirmación.

Los incrementos en la dosis han sido demasiado rápidos, ya que un 50 % de los pacientes de ambos grupos tuvo que suspender el tratamiento y esta suspensión tuvo que mantenerse en torno a las tres semanas. Además, la dosis final era notablemente inferior a la dosis con la que se alcanzó la hemoglobina objetivo.

El aumento de las plaquetas y leucocitos puede estar relacionado con las interacciones de los factores de crecimiento hematopoyéticos^{8, 9}.

El incremento del potasio, fósforo y creatinina puede estar justificado por un aumento en el apetito de estos pacientes. No obstante, se debate la disminución de la eficiencia de la hemodiálisis como una causa añadida a ésta^{10, 11}. Esto parece claro en valores de hematócrito superiores al 35 %¹² y podría estar justificado porque el aclaramiento de determinados parámetros, como el fósforo, depende del flujo plasmático. En nuestro estudio las máximas elevaciones de estos parámetros, en ambos grupos de pacientes, se produjeron en la semana 12, correspondiendo con hematócritos cercanos o superiores a 35 %, y se normalizaron en la semana 24, correspondiendo con hematócritos inferiores al 35 %.

Las causas del aumento de la tensión arterial en los pacientes en tratamiento con EPO no son claramente conocidas en la actualidad. Se ha hablado del papel de las resistencias periféricas¹³⁻¹⁵, de la viscosidad^{13, 16, 17} y últimamente del papel del aumento del calcio libre en la vasoconstricción arteriolar¹⁸. La existencia y el grado de hipertensión al principio del tratamiento parece condicionar el incremento de ésta durante el mismo^{17, 19} y la presencia de hematocritos más bajos al inicio del tratamiento se relaciona con un mayor aumento de la tensión arterial¹⁹. En nuestro estudio, a pesar de no haber podido realizar test de significación por escaso número de pacientes en el grupo de encefalopatía hipertensiva, parece asociarse los cuadros más graves de EH a hematocritos iniciales más bajos y tensiones arteriales iniciales más altas.

Llama la atención que uno de los pacientes con menor incremento de la hemoglobina sufrió un cuadro de encefalopatía hipertensiva y cabe destacar que ninguno de los cuadros de encefalopatía hipertensiva dejó secuela en los pacientes.

El porcentaje de pacientes con trombosis y problemas en el acceso vascular fue menor en los pacientes no transfundidos en comparación con los transfundidos. No se han podido realizar test de significación dado el escaso número de pacientes.

No hemos encontrado una justificación al distinto comportamiento de la temperatura en los dos primeros meses entre el grupo de transfundidos y no transfundidos. El resto de las complicaciones encontradas durante el tratamiento no revisten el mayor interés.

Conclusiones

Un 87 % de los pacientes del grupo de T y un 94 % de los NT alcanzó la Hb objetivo de 10 g/dl.

Todos los pacientes que no alcanzaron la hemoglobina objetivo, excepto uno, experimentaron un aumento en la hemoglobina y hematocrito, que en el caso del grupo de transfundidos ha supuesto la eliminación de las transfusiones.

No han existido diferencias entre el grupo de transfundidos y no transfundidos respecto a la respuesta al tratamiento y complicaciones del mismo.

Dada la rapidez de la respuesta que ha llevado a la disminución e incluso a la suspensión de la dosis de mantenimiento y a la repercusión de determinadas complicaciones en algunos pacientes, parece aconsejable pautas individualizadas de tratamiento que determinen la rapidez y nivel de respuesta en base a las necesidades y estado de los pacientes.

Con la administración de EPO existe un aumento en la demanda de hierro. En nuestro estudio un 33 % de los pacientes T y un 77 % de los NT precisaron

suplementos de hierro. Es preciso valorar otros parámetros ferroquinéticos, además de la ferritina, para evitar, y en su caso tratar, un posible déficit de hierro durante la administración de EPO.

El control de los incrementos de la TA no ha supuesto un gran problema, siendo aconsejable manejar con más cuidado los pacientes que presenten hematocritos más bajos, TA más altas, o ambos, antes de la administración de EPO.

Bibliografía

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR y Cotes PM: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 2:1175-7, 1986.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316:73-8, 1987.
3. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J* 295:1017-20, 1987.
4. Miller RG: Simultaneous statistical inference. 2nd Ed. New York, Springer-Verlag, 1981.
5. Lehmann E: Testing statistical hypotheses. 2nd Ed. New York, John Wiley & Sons, 1986.
6. Kühn K, Nonnast-Daniel B, Grützmaier P, Grüner J, Pfaffl W, Baldamus CA y Scigalla P: Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol* 66:94-103, 1988.
7. Stivelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: a renal clinical entity? *Seminars in Nephrol* 9:8-11, 1989.
8. Groopman JE, Molina JM y Scadden DT: Hematopoietic growth factors. Biology and clinical applications. *N Engl J Med* 321:1449-58, 1989.
9. Bruno E, Miller ME y Hoffman R: Interacting cytokines regulate in vitro human megakaryocytopoiesis. *Blood* 73:671-77, 1989.
10. Zehnler C: Erythropoietin treatment: influence of hemoglobin concentration on dialyser creatinine clearance in hemodialysed patients. *Nephron* 51:424-25, 1989.
11. Eschbach JW, Kelly MR, Haley R, Abels RI y Adamson JW: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321:158-62, 1989.
12. Casati S, Campise M, Crepaldi M, Lobo J, Graziani G y Ponticelli C: Hemodialysis efficiency after long-term treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4:718-20, 1989.
13. Raine AEG: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 1:97-100, 1988.
14. London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Jacquot C, Safar M y Druke TB: Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 36:878-82, 1989.
15. Page H, Jelkman W y Weiss CH: Erythropoietin and blood pressure. *Horm Metabol Res* 21:224, 1989.
16. Schaefer RM, Leschke M, Strauer BE y Heidland A: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol* 8:449-53, 1988.
17. Canaud B, Donadieu P, Politu C, Rivory Mathieu-Daude JC,

- Peterlongo F y Mion C: Erythropoietin-Associated Hypertension: What role for blood viscosity changes? *Nephron* 51:430-31, 1989.
18. Bund SJ, Heagerty A, Edmunds M y Walls J: Erythropoietin does not induce vasoconstriction directly in human subcutaneous resistance arterioles. *Nephron* 53:173, 1989.
19. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and treatment with recombinant human erythropoietin. Comunicación Oral XXI Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, 1989.