

Eficacia del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO-Hur) en niños anémicos con insuficiencia renal crónica (IRC). Experiencia de siete meses

M. Navarro, A. Alonso, J. M.^a Avila, E. Herrero y C. García Meseguer

Sección de Nefrología Pediátrica.
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

RESUMEN

Se ha evaluado en estudio prospectivo la eficacia y seguridad del tratamiento con EPO-Hur en 17 niños (nueve varones y ocho hembras con anemia e IRC, durante un período de doce a veintiocho semanas (\bar{X} veintidós semanas). La Hb basal fue de $7,5 \pm 1,4$ g/l y todos menos uno habían recibido transfusiones previas (rango, 1-69). De los 17 niños, siete estaban en diálisis crónica (tres hemodiálisis y cuatro DPAC) y 10 en situación prediálisis con filtrado glomerular estimado (FGE) de $14,6 \pm 6$ ml/min/1,73 m². La EPO-Hur se ha administrado intravenosa (i.v.) en una dosis semanal para los prediálisis y DPAC y en tres dosis por semana para los de hemodiálisis.

En la fase de inducción (semanas 1-12), la dosis de EPO-Hur se ha aumentado progresivamente, 50 a 200 U/kg/s, consiguiendo un incremento significativo de la Hb ($7,5 \pm 1,4$ VS $10,2 \pm 1,1$ g/l) ya en la octava semana. La dosis de mantenimiento necesaria para estabilizar la Hb entre 10-12 g/l fue de 236 ± 50 U/kg/s. En la valoración final (\bar{X} veintidós semanas), se demuestra un ascenso significativo de la Hb, Hto y reticulocitos ($7,5 \pm 1,4$ VS $10,9 \pm 1,5$ g/l; $22 \pm 3,8$ VS $33 \pm 5,3$ %; $7,5 \pm 3,7$ VS $22 \pm 10,8$ %), así como disminución significativa de la ferritina sérica (604 ± 755 VS 299 ± 499 ng/ml). La respuesta ha sido similar en los enfermos en diálisis y prediálisis, no influyendo el intervalo de administración (una a tres dosis semanales).

El FGE ha permanecido estable en los 10 prediálisis y no ha habido pérdida fístula arteriovenosa (FAV) ni cambios significativos de la TA. Las necesidades de heparina en hemodiálisis aumentaron en todos (12 a 23 %). Durante el estudio, 10 niños (59 %) presentaron hipercalcemia asintomática a las $14,4 \pm 5,7$ semanas de tratamiento. Los valores de CaT y Ca⁺⁺ de los 17, no mostraron aumento significativo con respecto a los basales. La PTH intacta descendió de forma muy significativa y los niveles séricos de aluminio ascendieron significativamente ($62,5 \pm 15$ VS $84,4 \pm 20$ mcg/l), registrándose también una disminución significativa de las necesidades de CO₃Ca oral ($278 \pm 6,6$ VS $122 \pm 4,4$ mcg/kg/d).

Concluimos que la eficacia de la EPO-Hur en niños queda probada (hemodiálisis, DPAC y prediálisis) administrada en una o tres dosis semanales. La elevación del aluminio sérico puede deberse a movilización tisular y podría relacionarse con los cambios en PTH, necesidades de CO_3Ca y episodios asintomáticos de hipercalemia.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Anemia. IRC.**

EFFICACY AND SAFETY OF rHu-EPO IN ANEMIC CHILDREN WITH CRF: Seven months experience

SUMMARY

The efficacy and safety of r-HuEPO has been evaluated in a prospective study. The results of 17 anemic children (9M, 8F) on CRF, treated for 12 to 28 weeks (Mean 22w) are presented. The mean Hb before treatment was $7,5 \pm 1,4$ gr/l, and all except 1, had received blood transfusions (range 1 to 69). r-HuEPO has been given iv, 1xweekly in 10 predialysis children (Estimated GFR $14,3 \pm \text{ml/m/1,73}$) and in the 4 CAPD: but 3xweekly in 3 on chronic haemodialysis.

For the induction period (week 1 to 12), r-HuEPO has been given in a progressive dose (50 up to 200 U/kg/w) and increase of Hb was significant ($7,5 \pm 1,4$ VS $10,2 \pm 1,1$ gr/l) but it already happened by 8thw of rHu-EPO. Maintenance dose of 236 ± 50 U/kg/w estabilised Hb rate between 10-12 gr/l. At the end of the study (Mean 22w) a significant increase of Hb, Hto and Reticulocitos has been achieved ($7,5 \pm 1,4$ VS $10,9 \pm 1,5$ gr/l; $22 \pm 2,3$ VS $33 \pm 5,3$ %; $7,5 \pm 3,7$ VS $22 \pm 10,8$ %), and also significant decrease of ferritine levels (604 ± 755 VS 299 ± 499 ng/ml). The results has been similar in predialysis and dialysis group and given in 1 or 3 divided doses/week.

Estimated GFR remained stable in the predialysis children ($14,3 \pm 6$ VS $11,7 \pm 4$ ml/m/1,73). AV fistulas has not been lost. Increase Heparine dose was necessary on haemodialysis (12 to 23 %). Even tough there was a non significant increase of total Ca and Ca^{++} ($10,1 \pm 0,86$ VS $11,6 \pm 1,06$ mg/dl; $1,28 \pm 0,11$ VS $1,52 \pm 0,16$ mmol/l), 10 cases developped asymptomatic hypercalcemia through the study. Aluminun levels showed a significant increase between $4,4 \pm 2,4$ and $18 \pm 6,8$ w ($62,5 \pm 15$ VS $84,4 \pm 20$ mcg/l). Intact PTH decrease not significantly (165 ± 270 VS 80 ± 70 pg/ml) but there was a significant decrease in CO_3Ca supplementation (278 ± 66 VS 122 ± 44 mg/kg/d).

We conclude that efficacy of r-HuEPO has been proven in children (haemodialysis, CAPD and predialysis), given iv 1 or 3 weekly. The significant increase of aluminun levels may be related to tissue removal and may be responsible for the asymptomatic hypercalcemia, decrease of iPTH and CO_3Ca supplementation.

Key words: **Erythropoietin. Anemia. CRF.**

Introducción

La anemia es en la IRC una complicación de etiología multifactorial, cuyo único tratamiento eficaz, hasta la actualidad, habían sido las transfusiones periódicas y el trasplante renal. Hoy día es potencialmente reversible gracias al empleo de la EPO-Hur, que ha demostrado su eficacia en el adulto en diálisis¹, siendo menos estudiada en situaciones prediálisis².

Aunque su utilización en edad pediátrica está todavía menos documentada, la administración de EPO-Hur en niños en diálisis corrige la anemia, mejorando su situación clínica^{3, 4}.

La anemia del niño con IRC tiene peculiaridades especiales, ya que aparece con filtrados glomerulares

(FG) superiores a los del adulto⁵, s56, descendiendo de forma significativa la Hb cuando el FG cae por debajo de 35 ml/m/1,73 m².

La corrección de la anemia es un factor determinante para la rehabilitación del niño con IRC avanzada, ya que guarda relación directa con la energía y capacidad de ejercicio físico⁵.

En este trabajo estudiamos la eficacia de la EPO-Hur en el tratamiento de la anemia del paciente pediátrico con IRC, tanto en diálisis (hemodiálisis y DPAC) como en prediálisis y sus posibles complicaciones.

Material y métodos

En octubre de 1988 se inició tratamiento protocolizado con EPO-Hur en un estudio prospectivo para valorar su eficacia y seguridad en el tratamiento de la anemia en niños con IRC.

Criterios de inclusión

Para inclusión en el estudio se han exigido los siguientes criterios: Hb, menor de 9 g/l durante más de tres meses; ferritina, normal o elevada; TA, normal o controlada con medicación antihipertensiva; ausencia de proceso infeccioso activo.

Se han valorado los resultados obtenidos en el estudio de 17 niños (nueve varones y ocho hembras), con edades comprendidas entre dos meses y 16,6 años (\bar{X} 8,6 años). De los 17 pacientes, siete se encontraban en programa de diálisis crónica (tres hemodiálisis y cuatro DPAC) y 10 en situación prediálisis con FGE de $14,3 \pm 6$ ml/m/1,73, calculado por la talla y la creatinina sérica⁷. Dieciséis habían precisado transfusiones previas, en número de $11,6 \pm 19$ unidades (rango, 1-69).

Hemos considerado dos fases:

a) *Fase de inducción* (semanas 1 a 12): Se realizó valoración del estado cardiovascular, hemograma, reticulocitos y bioquímica de la función renal, cada semana; valoración clínica antropométrica, ferritina sérica, PTH, niveles de aluminio sérico, metabolismo fosfocálcico y transaminasas, cada mes. La dosis de EPO-Hur fue creciente desde 50 a 200 U/kg/s, administrada i.v., en dosis única semanal para los enfermos en DPAC y prediálisis y repartida en tres dosis semanales para los de hemodiálisis.

b) *Fase de mantenimiento* (a partir de la semana 12): Valoración cardiovascular, hemoglobina, reticulocitos, bioquímica de la función renal y metabolismo fosfocálcico, cada quince días; valoración clínica antropométrica, ferritina sérica, PTH intacta y niveles de aluminio, cada tres meses. Radiografía de muñecas y/o rodillas cada tres-seis meses. La dosis de EPO-Hur se reguló para conseguir niveles de Hb

de 10-12 g/l, siendo la dosis media necesaria de 236 ± 50 U/kg/s.

Medicación asociada

Los enfermos con FAV funcionante han recibido aspirina (3-4 mg/kg/d) y/o dipiridamol (5 mg/kg/d) de forma persistente. Se han administrado suplementos orales de hierro si la ferritina sérica era ≤ 100 ng/ml.

Los 17 pacientes precisaron aportes orales de carbonato cálcico y de derivados hidroxilados de vitamina D₃ en dosis variables a lo largo del estudio. Sólo dos recibieron aportes orales de hidróxido de aluminio en alguna fase de tratamiento con EPO-Hur.

Métodos analíticos y estadísticos

El hemograma se ha realizado por Coulter. Los reticulocitos por conteo directo tras tinción con azul cresil brillante. La PTH, intacta, por radioinmunoensayo. Las determinaciones de función renal, fósforo y calcio total por autoanalyzer Astra-8. Ca⁺⁺ por electrodo selectivo y la fosfatasa alcalina por autoanalyzer. Los niveles de aluminio sérico por absorción atómica, sin llama y cámara de grafito, modelo 460 Pekin-Elmer.

El estudio estadístico utilizado ha sido comparación de medias en serie, pareadas o no pareadas, y comparación de medias para pequeños grupos.

Resultados

La valoración de los resultados ha sido hecha en 17 niños con duración de administración de EPO-Hur, mínima de doce semanas y máxima de veintiocho (\bar{X} veintidós semanas).

Necesidades transfusionales

La necesidad de transfusión desapareció en 15 de los 16. Sólo un paciente con IRC severa en el primer año de vida, en situación prediálisis, recibió una transfusión en la fase de inducción. En la figura 1 se expresa la evolución con EPO-Hur de una niña en diálisis con severa dependencia transfusional.

Respuestas hematológicas

El análisis global de los resultados (fig. 2) muestra un ascenso significativo de la Hb, Hto y reticulocitos, así como descenso de la ferritina sérica (Hb, $7,5 \pm 1,4$ VS $10,9 \pm 1,5$ g/l; Hto, $22 \pm 3,8$ VS $33 \pm 3,5$ %; Ret., $7,5 \pm 3,7$ VS $22 \pm 10,8$ %, y ferritina, 604 ± 755 VS 299 ± 499 ng/ml).

En la fase de inducción (primeras doce semanas) sólo fue estadísticamente significativo el aumento de

la Hb sérica, ya registrado en la octava semana de tratamiento. La crisis reticulocitaria fue mayor a la segunda semana (fig. 3).

Respuesta clínica

Se produjo mejoría en la actividad física, apetito y sensación de bienestar en todos menos en uno, en la fase de inducción y en el 100 % al final del estudio.

El caso que inicialmente no mejoró es un varón de quince años en DPAC por rechazo crónico de su primer injerto y cuya respuesta hematológica y clínica exponemos a continuación.

grupo prediálisis (administración única semanal), fueron algo superiores que las alcanzadas en diálisis, siendo, sin embargo, mayor la respuesta reticulocitaria en los de diálisis.

Efectos secundarios

No se ha perdido ninguna FAV ni se registraron cambios significativos en la TA. Las necesidades de heparina durante la hemodiálisis se incrementaron en el 100 % de los casos entre un 12 a 23 % sobre las basales. El FGE de los 10 pacientes en situación prediálisis descendió sin significación estadística: basal,

	Hb g/l	Hto %	Ret. ‰	Ferritina ng/ml	Mejoría clínica
Basal	8,1	24	7	214	—
Doce semanas	8,7	28,3	14	311	No
Nefrectomía. Injerto veinte se- manas	8	25	11	114	No
Veintiocho semanas	9,5	28,3	29	112	Sí
Cuarenta semanas *	12,1	37,1	21	43	Excelente

* Datos posteriores al cierre del estudio.

Hubo diferencias estadísticamente significativas sólo entre la Hb inicial de ambos grupos y el descenso de ferritina sérica del grupo de diálisis. Las cifras de Hb y Hto finales, que alcanzaron los pacientes del

14,3 ± 16; doce semanas 14,6 ± 6,3; \bar{X} veintidós semanas, 11,7 ± 4 ml/m²/1,73.

En 10 (50 %) se registraron elevaciones asintomáticas de Ca T (≥ 11 mg %) y de Ca⁺⁺ (≤ 1,35

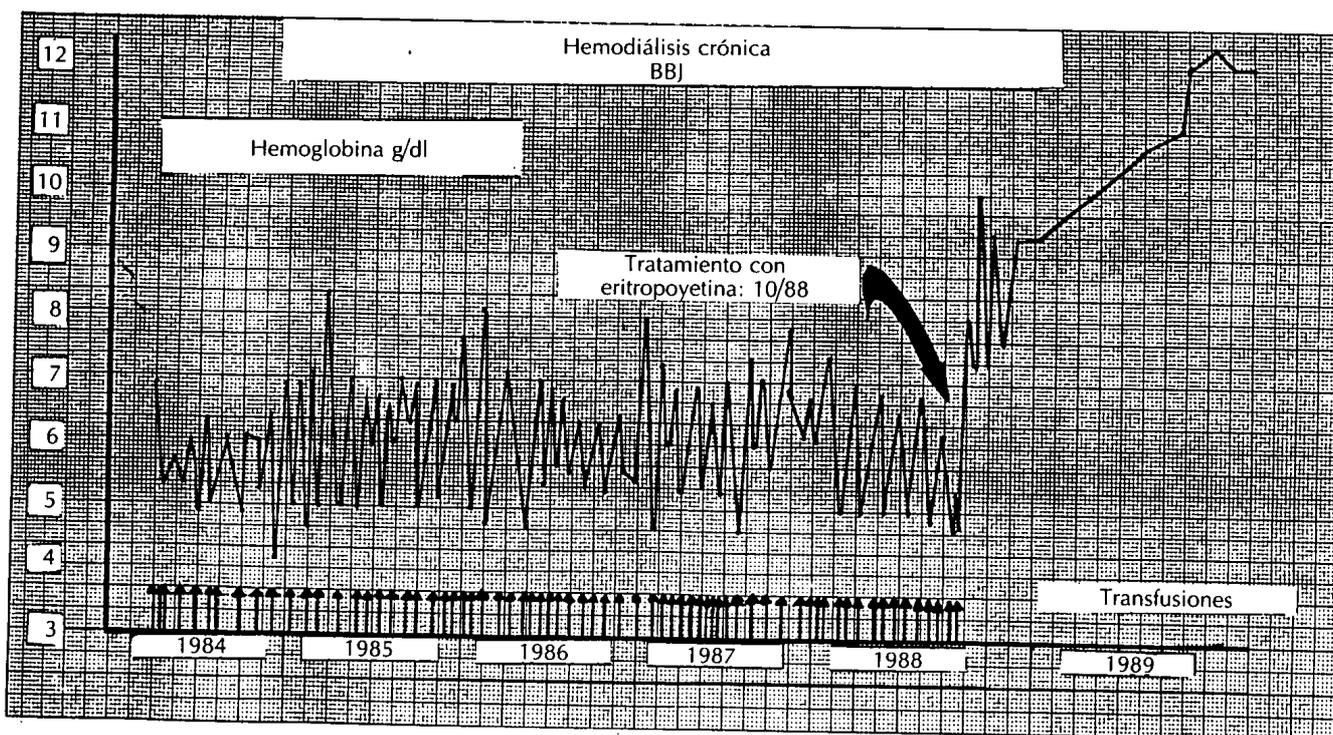


Fig. 1. Respuesta a EPO-Hur en pacientes de doce años dependientes de transfusiones.

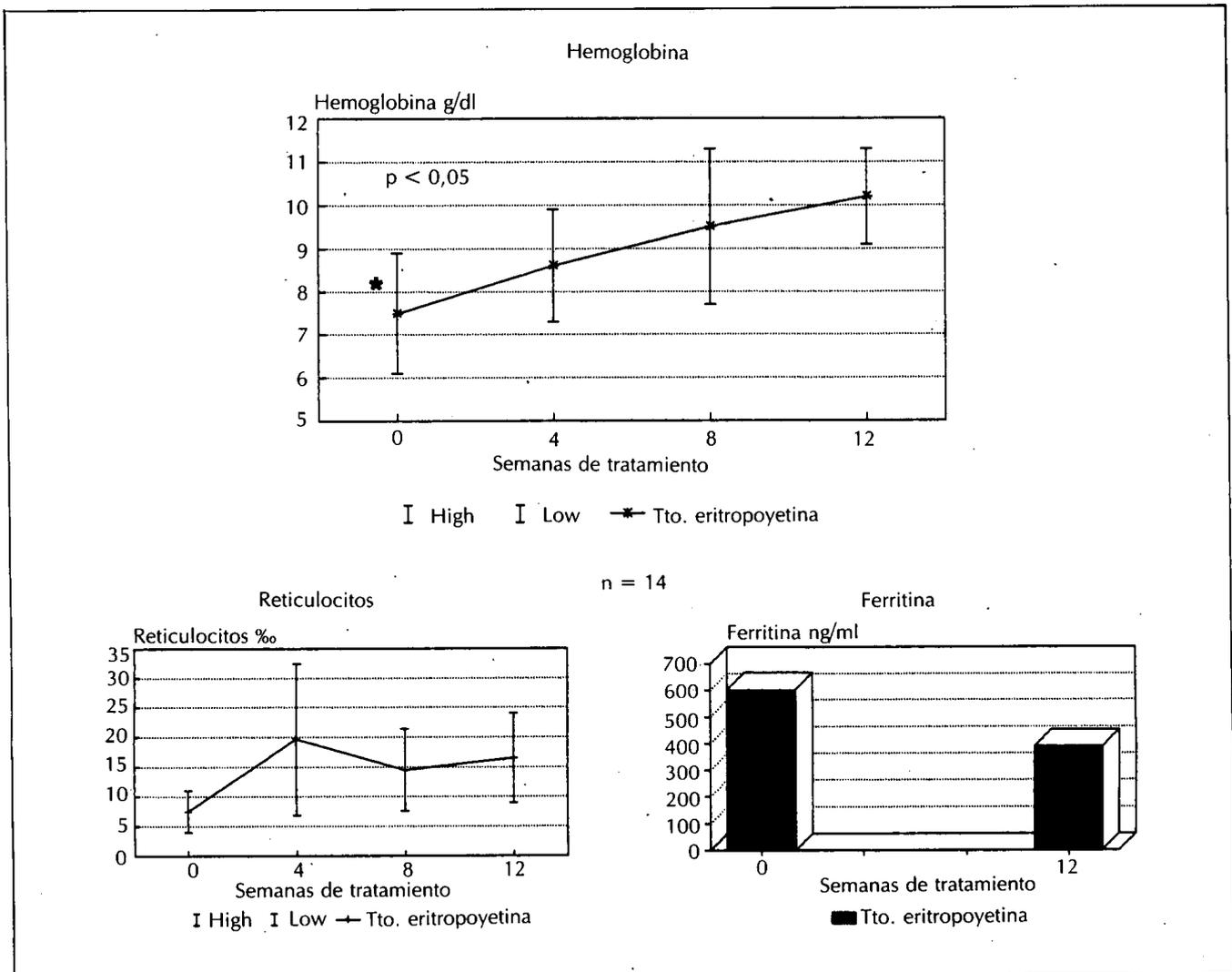


Fig. 2.—Resultados globales del tratamiento con EPO-Hur: Hb, reticulocitos y ferritina sérica.

mmol/l) a las $14,4 \pm 5,7$ semanas de tratamiento. El metabolismo fosfocálcico de los 17 mostró una elevación no significativa del CaT y Ca^{++} , así como descenso no significativo de la PTH intacta. Los niveles de aluminio sérico y las necesidades orales de carbonato cálcico sí se modificaron de forma significativa (tabla II).

Discusión

La anemia es un factor decisivo en la rehabilitación de los niños con IRC, siendo responsable de sus limitaciones de energía y capacidad de ejercicio⁵.

Las transfusiones son a veces necesarias antes de diálisis, como en nueve de los 10 niños prediálisis de esta serie. La dependencia transfusional de la población pediátrica en diálisis es mayor⁸ y el tratamiento con EPO-Hur supone eliminar los riesgos infecciosos,

inmunológicos y de hemosiderosis³. La posibilidad de conseguir un descenso de anticuerpos citotóxicos HLA⁹ al cesar las transfusiones puede abrir un futuro de esperanza para niños hiperinmunizados dependientes de ellas.

Los múltiples factores considerados hasta ahora, responsables de la anemia renal¹⁰ precisan nueva valoración tras la recuperación de ésta con EPO-Hur, tanto en la población en diálisis^{1, 3, 4, 11, 12} como en enfermos prediálisis^{2, 6, 13}. El posible papel atribuido a los factores inhibidores de la eritropoyesis del plasma urémico¹⁴ queda en duda tras los resultados obtenidos con la EPO-Hur¹⁵.

No existen datos en la literatura de niños tratados en situación prediálisis. Nuestra experiencia inicial con 10 casos muestra una respuesta excelente sin riesgos secundarios, similar a lo publicado en adultos^{2, 6, 13, 15}. Las cifras finales de Hb alcanzadas en los prediálisis fueron ligeramente superiores a los de

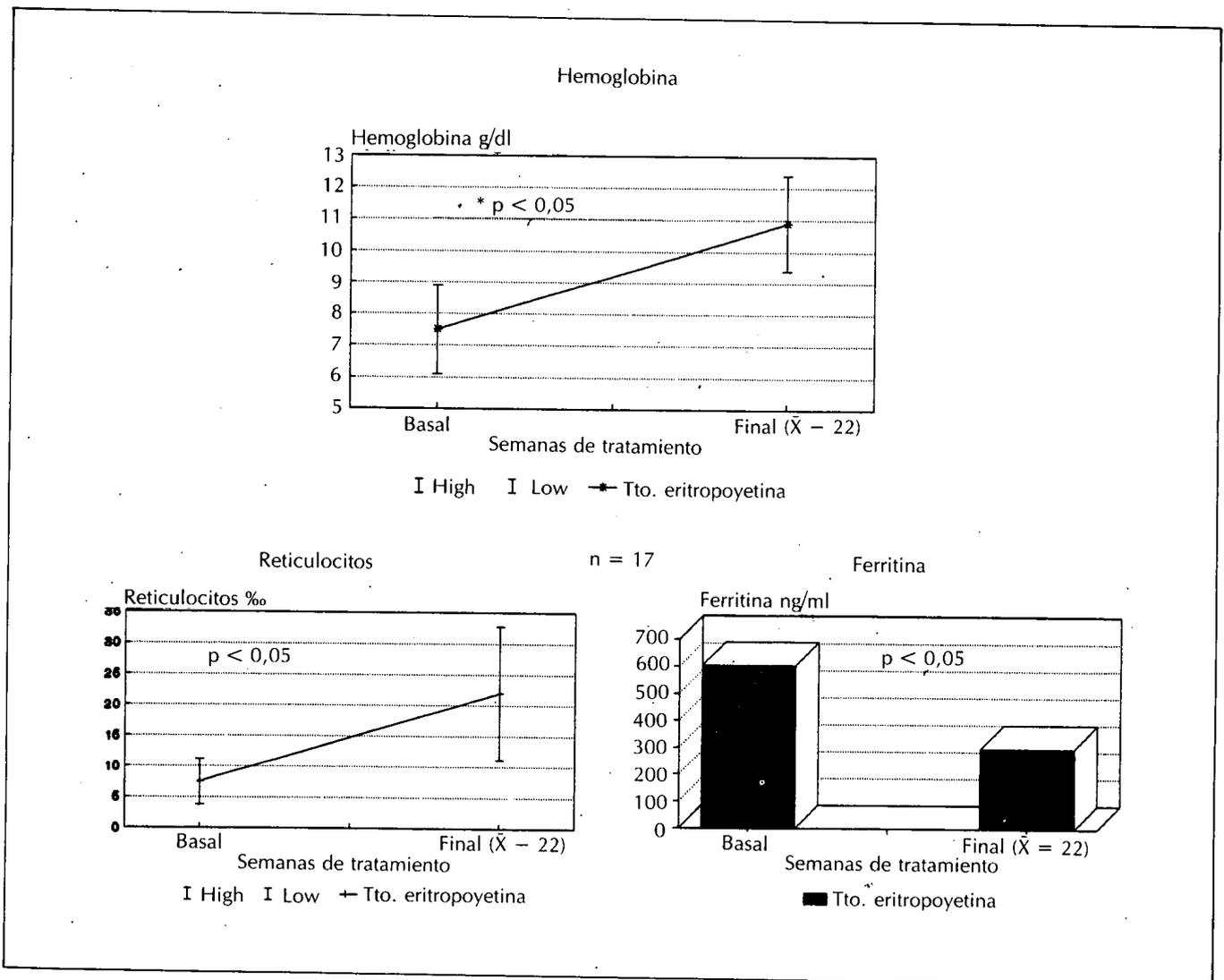


Fig. 3.—Resultados de la fase de inducción: Hb, reticulocitos y ferritina sérica.

Tabla I. Resultados del tratamiento con eritropoyetina en diálisis y prediálisis

Dosis U/kg/s	Hb g/dl	Hto %	Reticulocitos ‰	Ferritina ng/ml	Grupo
62	7,2 *	21,7	9,5	869 *	D: I
268	9,6	26	24	515 *	F
50	8,7 *	25,6	7,5	379	PD: I
215	10,7	32	22	54	F

* Diferencia significativa: análisis de medias para pequeños grupos. D = Diálisis. PD = Prediálisis. I = Inicial. F = Final.

diálisis y puede explicarse porque la Hb basal estaba significativamente más elevada.

La respuesta reticulocitaria precoz (segunda semana) fue algo mayor en los de diálisis, persistiendo elevados los reticulocitos a lo largo del tratamiento. La deficiencia de eritropoyetina endógena y la persis-

tencia en la disminución de la vida media de los hematíes explicarían la respuesta¹⁶. El descenso significativo de la ferritina, signo de eficacia de la EPO-Hur¹⁵, ha convertido a la mayoría de estos niños en dependientes de suplementos de hierro. La dosis única semanal i.v. ha sido eficaz en la fase de inducción y de mantenimiento. Es probable que la vía subcutánea sea la mejor alternativa para los niños prediálisis y diálisis peritoneal⁴.

La falta de respuesta inicial, en nuestro enfermo con rechazo crónico del injerto, revierte tras la nefrectomía, demostrando la ineficacia de la EPO-Hur en procesos inflamatorios crónicos¹⁷. La respuesta clínica excelente^{1, 2, 4, 6, 11-13}, comprobada en nuestra serie, hace que a los padres de los niños prediálisis les resulte difícil comprender que su hijo está a punto de precisar tratamiento sustitutivo con trasplante o diálisis.

No hemos encontrado cambios significativos en la TA, que, aunque infrecuente en niños, sí se han des-

Tabla II. Metabolismo fosfocálcico. Tratamiento con eritropoyetina

Determinación	n	Basal	Final (x = 22)
Calcio total (mg/dl).....	17	10 ± 0,86	11,6 ± 0,6
Calcio iónico (mmol/l).....	17	1,28 ± 0,11	1,52 ± 0,16
PTH intacta (pg/ml).....	17	165 ± 270	80 ± 70
CO ₃ Ca (mg/kg/día).....	17	278 ± 66	122 ± 44
		Semana: 4,47 ± 2,4	Final
Aluminio sérico (mcg/l) (normal: 25,6 ± 5,1).....	17	62,5 ± 15	84 ± 20 *

* p < 0,05.

crito⁴. La necesidad de aumentar las dosis de heparina en diálisis y las dificultades que existen para conseguir un buen acceso vascular en los niños nos ha hecho mantener tratamiento antiagregante en todos los que tenían FAV funcionando, sin que se haya perdido ningún acceso vascular.

Las modificaciones en el metabolismo fosfocálcico, referidos en la literatura¹⁸, no hacen mención al incremento de los niveles de aluminio sérico ni a los episodios asintomáticos de hipercalcemia encontrados por nosotros. Es posible que la EPO-Hur puede favorecer la liberación tisular de aluminio. El aumento de CaT y Ca⁺⁺, y la disminución de la PTH en rango no significativo, así como la disminución significativa de las necesidades de CO₃Ca, lo hemos interpretado como mejoría en el balance de calcio. Es preciso profundizar en estos hallazgos en futuros estudios.

Concluimos que la EPO-Hur es eficaz y segura en la corrección de la anemia de la IRC: en hemodiálisis, DPAC y prediálisis, administrada en uno o tres dosis semanales. La mayoría del balance de calcio puede relacionarse con el aumento de aluminio sérico o bien debido a una acción directa de la EPO-Hur en la absorción intestinal de calcio.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downin HR et al.: Correction of the Anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Result of the phase I and II. *Clinical Trial Nengl J Med* 316:73-78, 1987.
2. Lim VS, Degowin RL, Zavala D et al.: A double-blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 110:108-116, 1989.
3. Burghard R, Leititis J, Pallacks R et al.: Treatment of a seven year old child with end-stage renal disease and hemosiderosis by recombinant human erythropoietin. *Contrad Nephrol* 66:139-148, 1988.
4. Sinai-Trieman L, Salusky IB y Fine RN: Use of subcutaneous recombinant human erythropoietin in children undergoing continuous cycling peritoneal dialysis. *J Pediatric* 114:550-554, 1989.
5. Schärer K y Müller-Wiefel D: Complications of renal failure: Hematological complications. En *Pediatric Nephrology*. Holliday MA, Barratt TM, Vernier RL, Williams and Wilkins, 880-886, 1987.
6. Teenhan B: Hematologic and physiologic studies in predialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Dialysis and Transp* 12:636-639, 1988.
7. Schwartz GJ, Brion LP y Spitzer A: The use of plasma creatinine concentration to estimate glomerular filtration rate in infancy, childhood and adolescence. *Pediatric Clin North Am* 34:571-590, 1987.
8. Shärer K, Brunner FP, Von Dehn H et al.: Combined report on regular dialysis and trasplantation of children en Europe, 1972. *Proc Edta* 10:58-63, 1973.
9. Rigde SPA, Montini GM, Morris MC et al.: Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in children with end-stage renal failure maintained by haemodialysis. *Pediatric Nephrology* 2:C126, 1988 (Abst).
10. Boineau FG, Fismar JW y Lewy JE: Anemia in children with ESRD. En *End stage Renal Disease in children*. Fine RW and Gruskin AB. WS Sannders, 375-382, 1984.
11. Brommer J, Alexiou C, Müller BU et al.: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients: Dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Trasplant* 2:238-242, 1987.
12. Casati S, Passerini P, Campise MR et al.: Benefits and risk of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295:1017-1020, 1987.
13. Eschbach JW, Michael R, Kelly MR, Haley NR et al.: Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321:158-163, 1989.
14. McGonigle RJS, Husserl F, Wallin JD y Fisher JW: Hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis effects on erythropoiesis in renal failure. *Kind Int* 25:430-436, 1984.
15. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-138, 1989.
16. Zehnder C y Blumberg A: Human recombinant erythropoietin treatment in trasfusion dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 31:55-59, 1989.
17. Sitelman JC: Resistance to recombinant human erythropoietin therapy: A real clinical entity? *Semin Nephrol* 9 (Suppl 2):8-11, 1989.
18. Zehnder C, Gluck Z, Descoendes C et al.: Human recombinant erythropoietin in anaemic patients on maintenance haemodialysis. Secondary effects of the increase of haemoglobin. *Nephrol Dial Trasplant* 3:657-660, 1988.