

Corrección de la anemia del paciente en DPCA con eritropoyetina humana recombinante

B. Miranda, R. Selgas, C. Riñón, A. Fernández-Zamorano, F. Borrego, F. Ortuño, K. López-Revuelta, A. Tore y L. Sánchez Sicilia

Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

La eritropoyetina (EPO) representa un gran avance en el tratamiento de la anemia de los pacientes en hemodiálisis. La DPCA es un tratamiento extrahospitalario y por ello necesita vías alternativas para la administración de este medicamento, como pueden ser la intraperitoneal (i.p.) o subcutánea (s.c.). No está aún establecida la dosificación más apropiada para estas modalidades.

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes en DPCA durante ocho-noventa y meses con anemia severa ($Hb < 7,5$ g/dl) de diecinueve a sesenta y cinco años de edad. En un primer grupo (i.p.) se incluyeron cuatro enfermos a los que se administraba 4.000 U en 100 cc de líquido de diálisis 1,5 % mantenidos en peritoneo vacío durante dos horas. El segundo grupo (s.c.) incluyó seis pacientes que recibieron 20 U/kg/día s.c. Las dosis se ajustaron posteriormente de acuerdo a la respuesta obtenida.

La hemoglobina subió de $6,5 \pm 0,8$ a $10,5 \pm 2,5$ g/dl al tercer mes y a $10,8 \pm 2,3$ al sexto mes de tratamiento ($p < 0,01$). Los valores de volúmenes corpusculares, haptoglobina, bilirrubina, transferrina, saturación de transferrina, ferritina, hierro sérico, vitamina B_{12} y ácido fólico; leucocitos y plaquetas no se modificaron. La dosis de EPO disminuyó de 10.498 ± 2.310 a 4.410 ± 2.540 U/semana y a 2.825 ± 1.940 ($p < 0,01$) en los mismos períodos. No se observaron modificaciones de potasio, peso, presión arterial, necesidades de medicación hipotensora, función peritoneal y parámetros nutricionales y de diálisis. Un paciente presentó hiperpotasemia y otra hipertensión arterial severa, que se controló reduciendo la dosis de EPO. El grupo i.p. necesitó mayores dosis de EPO que el s.c.; 12.000 vs 7.172 ± 1.368 U/semana ($p < 0,05$). Su respuesta al tratamiento al segundo mes fue peor: $Hb 8,1 \pm 1,3$ vs $10,1 \pm 1,1$ g/dl ($p < 0,05$) y se registraron tres episodios de peritonitis causados por *Staphylococcus*. Por estas razones se transfirieron a la vía s.c. Concluimos que la EPO-H-R por vía subcutánea a bajas dosis diarias resulta eficaz para el tratamiento de anemia en pacientes en DPCA. La vía intraperitoneal es también útil, pero comparada con la subcutánea, es más cara y favorece la contaminación peritoneal.

Palabras clave: **DPCA. Anemia. Eritropoyetina.**

EFFECTS DE H-R-ERYTHROPOIETIN (EPO) THROUGH TWO DIFFERENT ROUTES ON CAPD PATIENTS

SUMMARY

Intravenous EPO represents a great improvement in the management of Hemodialysis patients. CAPD is an extrahospitalary treatment which needs alternative routes for the administration of this drug, such as intraperitoneal(ip) or subcutaneous(sc). The appropriate dosage by these routes in these patients remains to be established. Ten CAPD patients with severe anemia, 19-65 years, 8-91 months on CAPD were included in two alternative protocols: ip (4000 u. in 190 cc of 1.5 % dialysate, maintained 2 hours in peritoneum during bed rest, 3 days/week) and sc (21 U/kg/day). These dose were adjusted according anemia response. R: Hemoglobine rised from 6.5 ± 0.8 to 10.5 ± 2.5 g/dl at 3d, and to 10.8 ± 2.3 at 6th months of treatment ($p < 0.01$). The values of corpuscular volumes, Haptoglobine, Billirubine, Transferrine, Transferrin saturation, Ferritin, Serum ferrum, B₁₂ vitamin and folic acid, leucocytes and platelets did not show changes. EPO doses decreased from $10,498 \pm 2,310$ to $4,410 \pm 2,540$ U/week and to $2,825 \pm 1,940$ ($p < 0.01$) at the same periods. Modifications of potassium, weight, blood pressure, hypotensor agent requirements, peritoneal function and dialysis and nutritional parameters were not observed. One patient show exogenous hyperpotasemia and other arterial hypertension, which was controlled by reducing the EPO dose. The ip group required higher EPO dose than sc group: $12,000$ vs $7,172 \pm 1,368$ U/week ($p < 0.05$). Furthermore, its response to treatment was slightly worse at 2d month: Hb 8.1 ± 1.3 vs 10.1 ± 1.1 g/dl ($p < 0.05$) and three episodes of peritonitis caused by Staphilococcus were registered. Because of this reason, in patients were subsequently transferred to sc. We conclude that H-R-EPO through subcutaneous route at relatively small daily doses results as an usefull, cheap and accurate treatment for severe anemia in CAPD patients. Intraperitoneal route diluting the drug in small quantities of dialysate is also an usefull route, but in respect to sc is more expensive and favors peritoneal contamination.

Key words: **CAPD. Anaemia. Erythropoietin.**

Introducción

La anemia es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica y su severidad condiciona, en ocasiones, graves problemas para los pacientes. Hasta el momento actual se han considerado diferentes terapéuticas, ninguna de ellas totalmente eficaz¹. En 1985 se comunican las primeras experiencias con eritropoyetina humana recombinante (EPO), obteniéndose excelentes resultados como corresponde al tratamiento específico del déficit de la hormona².

La escasez de estudios realizados en pacientes en DPCA y, por tanto, de pautas específicas para la administración del medicamento nos animó a llevar a cabo el presente trabajo.

Material y métodos

Se estudian dos grupos de pacientes en tratamiento con DPCA que presentaban una cifra de hemoglobina (Hb) inferior a 7,5 g/dl.

En el grupo 1 se incluyeron seis pacientes a los que se les administra EPO por vía subcutánea a dosis inicial de 20 U/kg/día, que se iban reduciendo a medida que se incrementaba la cifra de Hb, hasta superar los 10 g/dl.

En el grupo 2 se incluyeron cuatro pacientes que fueron tratados con EPO intraperitoneal a dosis de 4.000 U tres veces por semana. La EPO era diluida por el paciente en 100 cc de líquido de diálisis peritoneal con glucosa al 1,5 % e introducido en peritoneo vacío durante dos horas; tras este período, y sin realizar un drenaje peritoneal, se realizaba el intercambio nocturno normal. Durante este período los pacientes se mantenían en decúbito para facilitar la absorción por vía linfática. Los pacientes usaban un sistema de desconexión a rosca (Baxter, S. A.).

Las características de los pacientes se exponen en la tabla I.

Mensualmente se realizaron controles clinicoanalíticos que incluían: TAS y D, peso, capacidad de ultrafiltración peritoneal en similares condiciones, sistemática de sangre (Hemalog, SMAC), haptoglobina,

Tabla I. Características clínicas de los pacientes estudiados

	Grupo 1 (SC) (n:6)	Grupo 2 (IP) (n:4)
Edad (años)	35 ± 6	44 ± 18
Peso (kg)	70 ± 16	64 ± 2
Meses DPCA	32 ± 24	27 ± 20
Nefropatía:		
Diabetes	2	2
Glomerular	2	1
Intersticial	1	1
Desconocida	1	

Fe sérico, transferrina, ferritina, vitamina B₁₂, ácido fólico, Ca⁺⁺ y PTH-i. Al inicio, y tras seis meses, se realizaron test de esfuerzo; esta prueba se realizó graduada, en cinta rodante, según protocolo de Bruce, en etapas de tres minutos sin descanso entre ellas con monitorización electrocardiográfica continua y toma de TA en el último minuto de cada etapa. Se analizó el comportamiento de la frecuencia cardíaca, TA, ECG, parámetros de carga tolerada y de capacidad funcional máxima. La prueba se suspendió ante intolerancia del paciente o alteraciones ECG. El MET (equivalente metabólico basal) se define como 3,5 ml/02/min. El consumo de oxígeno se estimó según las ecuaciones habituales corregidas para sexo y edad y definido como consumo de oxígeno alcanzado y expresado como 02/kg/min.

Ajuste de dosis sucesivas: una vez alcanzado el nivel de Hb > o = a 10 g/dl, se indicaron dosis para mantener esta cifra. Las reducciones de dosis se realizaron como sigue: la dosificación diaria pasaba a tres veces por semana en un primer paso y en un segundo a una vez por semana. Si la cifra de Hb era superior a 13,5 g/dl se suspendía la EPO.

Los resultados se procesaron en un ordenador IBM PC mediante el programa SIGMA y los test de Student y el ANOVA.

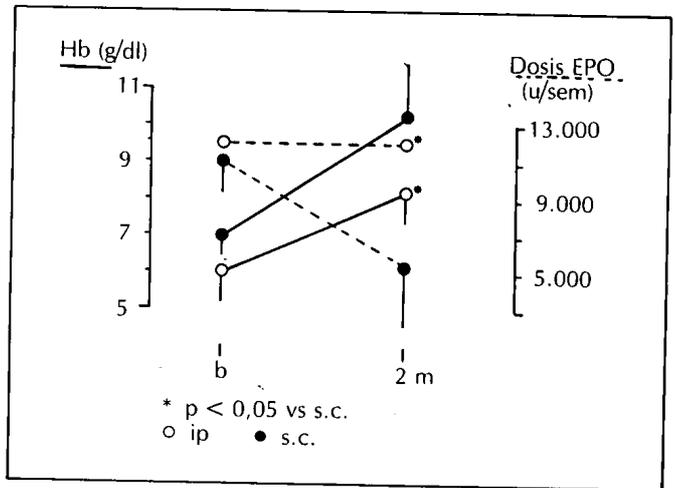


Fig. 1.—Evolución de la hemoglobina y dosis de eritropoyetina en ambos grupos a los ocho semanas de tratamiento.

Resultados

1. Estudio comparativo entre ambos grupos: En ambos casos se observó un incremento significativo de Hb y Hcto a los dos meses de iniciado el tratamiento (fig. 1). Las dosis medias empleadas fueron, sin embargo, bien diferentes. Los resultados obtenidos con el resto de parámetros hematológicos se especifican en la tabla II.

En el grupo de administración subcutánea se observó un episodio de HTA de difícil control.

En el grupo intraperitoneal aparecieron durante el estudio tres episodios de peritonitis por *S. epidermidis* en pacientes cuya incidencia previa de este problema era nula. Tras el período de estudio, todo este grupo se pasó a vía subcutánea.

2. Estudio global a los seis meses de tratamiento.

2a. Los parámetros hematológicos se exponen en la tabla III. En ella se aprecia el ascenso de la Hb y Hcto hasta el mes tercero, manteniendo niveles esta-

Tabla II. Resultados obtenidos en ambos grupos a los dos meses

	Basal		Dos meses	
	SC (n:6)	IP (n:4)	SC (n:6)	IP (n:4)
Hcto (%)	22 ± 8	19 ± 3	32 ± 3(*)	25 ± 4
HR (g/dl)	6,9 ± 0,5	6,1 ± 1	10 ± 2(*)	8,1 ± 1,3
Reticulocitos (/1.000)	20 ± 10	27 ± 7	26 ± 11	22 ± 5
Leucocitos (x 1.000)	5,4 ± 1,3	4,2 ± 1,5	6,2 ± 1,7	4,8 ± 1,2
Plaquetas (x 1.000)	215 ± 62	209 ± 36	243 ± 83	243 ± 65
Haptoglobina (mg/dl)	296 ± 56	278 ± 71	238 ± 101	234 ± 98
Transferrina (mg/dl)	179 ± 29	196 ± 41	181 ± 41	176 ± 56
Vitamina B ₁₂ (pg/ml)	1.179 ± 145	801 ± 192	854 ± 160	847 ± 268
Ac. fólico (ng/ml)	5,7 ± 1,6	6,3 ± 2,2	7 ± 3,2	6,8 ± 1,9
Ferritina (ng/ml)	264 ± 309	595 ± 976	352 ± 412	420 ± 614
Dosis EPO (U/semana)	10.395 ± 2.619	12.000 ± 0	5.185 ± 3.152(*)	12.000 ± 0

*: Diferencia significativa (p < 0,05) entre s.c. e i.p. en el período correspondiente.

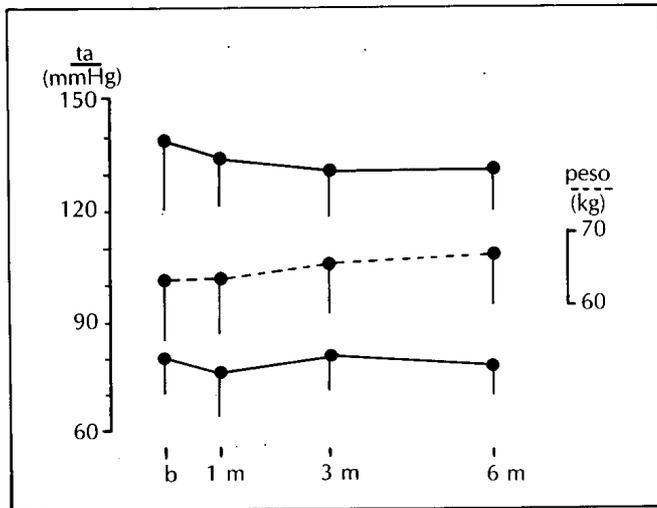


Fig. 2.—Evolución de tensión arterial y peso durante los seis meses de tratamiento.

bles hasta después del sexto ($p < 0,05$). La cifra de reticulocitos corregidos asciende durante el primer mes, regresando posteriormente; en el caso de los niveles de saturación de transferrina el fenómeno debe

ser secundario a los aportes orales o parenterales de hierro.

2b. Tensión arterial y peso. En la figura 2 se observa la evolución de ambos parámetros. El peso sufre un incremento no significativo. Las necesidades de hipotensores no se incrementaron, manteniéndose similares los porcentajes de pacientes que requerían similares dosis y fármacos. El caso de difícil control de TA precisó reducción de dosis de EPO.

2c. Parámetros de diálisis y tasa de ultrafiltración peritoneal: En la tabla IV se observa la evolución de los parámetros relacionados con la diálisis y en la tabla V la correspondiente a coeficientes de transferencia de masas peritoneales, ultrafiltración y función renal residual. Ninguno de estos parámetros se modificó significativamente. Las cifras de Ca y Ca^{++} no cambiaron, pero sí las de PTH-i, que mostraron tendencia a disminuir el primer mes, sin aumento de los requerimientos de calcitriol.

2d. Los resultados de los test de esfuerzo se exponen en la tabla VI; todos los parámetros evaluados muestran mejoría. Además, la baja capacidad funcional ($< 62\%$), que estaba presente al inicio del pro-

Tabla III. Evolución de los parámetros hematológicos durante los seis meses de tratamiento en los 10 pacientes

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
Hcto (%)	21 ± 3	$26 \pm 4,6$	$33,2 \pm 5,6$	$32,7 \pm 2,3(*)$
HB (g/dl)	$6,4 \pm 0,8$	$8,2 \pm 1,3$	$10,5 \pm 2,5$	$10,8 \pm 2,3(*)$
Reticulocitos ($\times 1.000$)	23 ± 7	32 ± 17	20 ± 11	18 ± 6
Reticulocitos corregidos	$0,8 \pm 0,4$	$2,1 \pm 1,1$	$1,4 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,7$
Leucocitos ($\times 1.000$)	$5,3 \pm 1,1$	$5,7 \pm 1,9$	$6,2 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,9$
Plaquetas ($\times 1.000$)	223 ± 51	252 ± 49	269 ± 89	240 ± 50
Haptoglobina (mg/dl)	171 ± 98			196 ± 103
Transferrina (mg/dl)	186 ± 30	177 ± 30	191 ± 21	174 ± 20
Hierro sérico (mcg/dl)	68 ± 31	59 ± 12	58 ± 26	64 ± 15
Saturación de transferrina (%)	27 ± 10	24 ± 6	25 ± 13	27 ± 9
Vitamina B_{12} (pg/ml)	1.051 ± 420			1.041 ± 186
Ac. fólico (ng/ml)	$6,1 \pm 1,6$			$6,2 \pm 3,4$
Ferritina (ng/ml)	373 ± 612	383 ± 612	245 ± 339	365 ± 568
Dosis EPO (U/semana)	10.498 ± 2.310	8.239 ± 2.355	4.410 ± 2.545	$2.825 \pm 1.944(*)$

* ANOVA, $P < 0,05$.

A partir del tercer mes todos los pacientes se mantienen en vía s.c. Los datos expuestos en el primer mes se refieren sólo al grupo s.c. inicial.

Tabla IV. Evolución de los parámetros de diálisis y metabolismo calcio-fósforo

	Basal	1 mes	3 meses	6 meses	ANOVA
Potasio (mmol/l)	$5,4 \pm 0,7$	$5,6 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,6$	$5,3 \pm 0,5$	NS
Proteínas totales (g/dl)	$6,4 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,2$	$6,4 \pm 0,5$	$6,1 \pm 0,3$	NS
Albumina (g/dl)	$3,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,3$	NS
Ac. úrico (mg/dl)	$6,5 \pm 1,4$	$6,2 \pm 1,3$	$6,3 \pm 1$	$5,7 \pm 0,9$	NS
Creatinina (mg/dl)	$14,2 \pm 2,7$	$13,7 \pm 2,2$	$15,2 \pm 1,8$	$13,0 \pm 1,9$	NS
Urea (g/dl)	$1,6 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,3$	NS
Fósforo (mg/dl)	$6,4 \pm 1,3$	$5,7 \pm 1,1$	$5,6 \pm 1,1$	$5,8 \pm 0,7$	NS
Calcio (mg/dl)	$9,6 \pm 0,8$	$9,8 \pm 0,7$	$9,7 \pm 1,2$	$9,8 \pm 0,6$	NS
Ca^{++} (mmol/l)	$1,3 \pm 0,08$	$1,4 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,06$	NS
PTH-i (pg/ml)	80 ± 94	67 ± 72	65 ± 78	62 ± 68	NS

Tabla V. Evolución de los valores de medida de función peritoneal

	Basal	6 meses	Valor de P
MTC urea (ml/min)	20,8 ± 4,6	18,1 ± 2,6	NS
MTC creatinina (ml/min)	9,4 ± 3,7	9,1 ± 2,3	NS
Ultrafiltración (ml/día)	1.918 ± 675	1.925 ± 710	NS

Tabla VI. Resultados del test de esfuerzo antes y después del tratamiento

	Basal	6 meses	Valor de P
Minutos bruce	2,5 ± 1	5,4 ± 0,5	< 0,05
Mets	3,7 ± 1,1	6,5 ± 0,1	< 0,05
Reserva aeróbica (%)	45 ± 13	75,3 ± 4,9	< 0,05
Capacidad funcional inferior a 62 % (%)	87,5	0	

toloco en el 87,5 % de los pacientes, desapareció totalmente.

Discusión

La administración de EPO es actualmente el tratamiento de elección de la anemia asociada a la insuficiencia renal terminal³. La escasez de datos sobre rutas alternativas a la intravenosa para su administración en pacientes ambulatorios, como los de DPCA, nos animó a llevar a cabo el presente protocolo. Realizamos el establecimiento de dosis inicial de acuerdo con las pautas i.v. conocidas. En el caso de la vía s.c. se eligió la pauta diaria por parecer más fisiológica. En cuanto a la vía i.p. se trató de administrar combinando los factores más favorecedores de acuerdo a lo conocido^{4, 5}: dificultad de absorción por su tamaño⁶ facilitada por peritoneo vacío durante dos horas, decúbito y alta dosis con frecuencia similar a la i.v. para también evitar la manipulación del circuito peritoneal.

El rendimiento, esto es, la elevación de la Hb en relación con el gasto de unidades de ambos protocolos es distinto, siendo mejor el de vía s.c. Aunque casualmente los pacientes incluidos en i.p. partían de cifras algo más bajas, y esto podría limitar el grado de respuesta. Un factor negativo añadido a este protocolo es el incremento de episodios de peritonitis exógena que apareció en esta población, tanto respecto a nuestra población general como con respecto a ellos mismos en períodos previos. El inevitable incremento de las manipulaciones del circuito peritoneal debe estar implicado en este fenómeno. Todo ello nos condujo a considerar como poco apropiada la ruta i.p. y transferir los pacientes tras ocho semanas a vía s.c.

A los seis meses del estudio todos los pacientes son capaces de mantener niveles de Hb superiores a 10 g/dl, con dosis claramente inferiores a las publicadas para pacientes en HD por vía i.v.⁷; el fenómeno puede ser secundario a un mejor rendimiento de la vía, o del tipo de paciente, o de ambos, dado que el paciente en DPCA muestra mejor corrección global de la anemia que el de HD. Debemos señalar que la velocidad de respuesta fue adecuada, excepto en los pacientes con requerimiento de suplementos de hierro, cuando se demoró la administración de dicho elemento. No hemos observado cambios en los parámetros de bioquímica habitual, como ha sido referido por otros: hiperkaliemia⁸, aumento de urea-creatinina⁹, hipercalcemia en niños¹⁰. Como consecuencia de la corrección de la anemia, las pruebas de esfuerzo mejoraron evidentemente, confirmando que la anemia es el gran protagonista del rendimiento físico de estos pacientes.

En relación con la función peritoneal, no hemos observado cambios significativos como han sido descritos por otros: reducción de transferencia peritoneal de P y creatinina cuando el Hcto pasa de 20 a 35 %¹¹ o incremento en la capacidad de ultrafiltración¹². Ninguno de estos hechos es de extrañar, pues tanto la transferencia peritoneal de solutos como de agua se influyen mucho más por otros factores que por el Hcto del capilar peritoneal¹³.

Los efectos colaterales del uso de EPO han sido escasos y dentro de los descritos por vía i.v., aunque en el caso de la HTA con clara menor repercusión que entre pacientes en HD con esta vía^{2, 3, 7}. Sólo algún paciente señaló ligera molestia en el lugar de la inyección. Probablemente la menor dosificación y el incremento más gradual de los niveles de Hb inciden positivamente sobre estos aspectos.

En conclusión, creemos que la vía subcutánea para la administración de eritropoyetina-H-R es la ideal en

pacientes en DPCA. El rendimiento de esta vía en esta población es claramente superior a la vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis, por lo que su coste se ve muy reducido.

Bibliografía

1. Eschbach JW y Adamson JW: The anemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 28:1-5, 1985.
2. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-148, 1989.
3. Schaefer RM, Horl WH y Massry SG: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 9:353-362, 1989.
4. Boelaert JR, Schurgers ML, Matthys EG, Belpaire FM, Daneels RF, De Cre M y Bogaert MG: Comparative pharmacokinetics of recombinant erythropoietin administered by the intravenous, subcutaneous and intraperitoneal routes in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 9:95-98, 1989.
5. Frenken LAM, Coppens PJW, Tiggeler RGW, Struijk DF, Krediet RT y Koene RAP: Clinical study of the efficacy and tolerance of recombinant human erythropoietin after intraperitoneal administration in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 36:508, 1989.
6. Bargman JM, Breborovicz A, Rodela H, Sambdros K y Oreopoulos DG: Intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin in uremic animals. *Perit Dial Int* 8:249-252, 1988.
7. Ponticelli C y Casati S: Correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 52:201-208, 1989.
8. Casati S, Paserini P, Campise M, Grazioni C, Cesano B, Perisic M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with recombinant human erythropoietin in patients having hemodialysis. *Br Med J* 4:1017-1020, 1987.
9. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Eng J Med* 316:73-78, 1987.
10. Navarro M, Alonso A, Avila JM, Herrero L y Martínez E: Eficacia de la eritropoyetina humana en niños anémicos con FRC: experiencia de siete meses. *Nefrología* 9 (Sup 1):50, 1989.
11. Habwe V, Lew SQ, Watson J, Early S y Bosch JP: Effect of hematocrit on solute removal in CAPD. *Kidney Int* 35:271, 1989.
12. Steinhauer HB, Lubrich-Birkner I, Dreyling KW, Horl WH y Schollmeier P: Increased ultrafiltration after erythropoietin-induced correction of renal anemia in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 53:87-88, 1989.
13. Spencer PC y Farrell PC: Solute and water transfer kinetics in CAPD. En *Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis*. Ed. by R. Gokal, pp. 38-55. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1986.