

Comportamiento peritoneal en pacientes tratados con eritropoyetina

A. Fernández, N. Vega, L. Hortal, C. Plaza, J. C. Rodríguez, M. Perdomo y L. Palop

Servicio de Nefrología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Estudiamos el comportamiento peritoneal en ocho pacientes en DPCA tratados con eritropoyetina, realizando, antes de iniciar el tratamiento y después de alcanzada la hemoglobina diana, aclaramientos peritoneales, tasa dializado/plasma y coeficiente de transferencia área masa para urea, creatinina, glucosa y proteínas y volumen de ultrafiltración.

No encontramos diferencia significativa cuando analizamos cada uno de estos parámetros en el conjunto de la población, existiendo una tendencia a la disminución en el volumen de ultrafiltración.

Sin embargo, al valorar la repercusión de la Hb y Hct alcanzados en el segundo estudio objetivamos menor difusión peritoneal para urea y creatinina (medida por CTM) en los pacientes con Hb > de 11 g/dl.

Palabras clave: **DPCA. Eritropoyetina. Coeficiente de transferencia área masa.**

PERITONEAL BEHAVIOUR IN PATIENTS TREATED WITH ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

We have studied peritoneal membrane behaviour in eight patients in CAPD treated with erythropoietin before starting the treatment and three months later when Hb level reached 10 g % or higher.

We studied peritoneal clearance; dialysate to plasma ratio; mass transfer area coefficient for urea, creatinine, glucose and protein; and ultrafiltration volume.

We have found no significant difference in this parameters in all the patients. There is a tendency to decrease the ultrafiltration volume.

However, in the patients with Hb higher than 11 g/dl in the post-treatment study we found lesser peritoneal diffusion for urea and creatinine when we measured it with CTM.

Key words: **CAPD. Erythropoietin. Mass transfer area coefficient.**

Correspondencia:
Dra. Ana Fernández.
Servicio de Nefrología.
Hospital Nuestra Señora del Pino.
Angel Guimerá, s/n.
35004 Las Palmas de Gran Canaria.

Introducción

La utilización de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal, ha puesto un verdadero avance, siendo efectiva en la práctica totalidad de los pacientes en los que se ha utilizado¹⁻⁴.

En diálisis peritoneal, diversos autores han estudiado la farmacocinética de esta droga^{5, 6}, vía de administración idónea^{7, 8} y respuesta hematológica^{9, 10}.

Si la corrección de la anemia o los cambios hemodinámicos inducidos por la r-HuEPO^{11, 12} producen alguna modificación en el comportamiento del peritoneo como membrana dializante es un aspecto pendiente de valoración.

En el presente trabajo evaluamos la cinética peritoneal en ocho pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) antes de iniciar tratamiento con r-HuEPO y una vez alcanzada la hemoglobina (HB) diana.

Material y métodos

Se estudian ocho pacientes en DPCA (cinco varones y tres mujeres) con una edad media de $41,5 \pm 14,2$ años y un tiempo medio en diálisis de $32,2 \pm 23,2$ meses que fueron tratados con r-HuEPO 150 u/K semanales administrados por vía subcutánea tres veces en semana, aumentando o disminuyendo 75 u/K semanales según respuesta hematológica.

Todos los estudios se hicieron en el primer intercambio del día, con un volumen de infusión de 1.500 cc, una concentración de glucosa de 4,25 % y un tiempo de intercambio de doscientos cuarenta minutos.

Se valoraron los siguientes parámetros:

1. Tasa dializado/plasma en los tiempos cero, treinta, sesenta, ciento veinte, ciento ochenta y doscientos cuarenta minutos de intercambio para urea, creatinina, sodio, potasio, glucosa y proteínas, según modelo previamente descrito por Twardowski¹³.

2. Aclaramientos peritoneales para los mismos solutos, excepto el sodio.

3. Coeficiente de transferencia área masa (CTM) para urea, creatinina, glucosa y proteínas, según modelo de Garred y Farrell¹⁴.

Se consideró como volumen ultrafiltrado (VU) la diferencia existente entre el volumen drenado y el infundido.

El estudio se repitió a los $3,5 \pm 1,1$ meses cuando ya habían alcanzado en algún momento la Hb diana.

Un paciente presentó un episodio de peritonitis entre los estudios, que fue manejado y resuelto con la pauta de tratamiento habitual de nuestra unidad. El segundo estudio se realizó después de un mes de la curación de la peritonitis.

Todos los cálculos se realizaron de manera informatizada, aplicando a la metodología inicialmente desarrollada por Twardowski, Farrell y Garred, un programa de diseño propio.

Los análisis estadísticos se hicieron con t de Student para muestras pareadas y no pareadas, análisis de correlación y regresión lineal.

Resultados

La Hb media basal de los pacientes fue $7,6 \pm 0,7$ g/dl, pasando a $11,3 \pm 1,5$ en el momento de realizar el segundo estudio ($p < 0,001$).

No encontramos diferencia entre los valores plasmáticos medios de urea, creatinina y potasio pre y postratamiento. Tampoco hubo modificación en el peso medio de los pacientes o en el volumen medio de ultrafiltración drenado, aunque en este último existe una tendencia a la disminución (tabla I).

En las tablas II y III se muestran los valores medios de la tasa dializado/plasma, aclaramiento peritoneal y CTM corregidos para la superficie corporal del paciente en el conjunto de la población.

En ninguno de ellos encontramos diferencia significativa entre los estudios basal y postratamiento.

Sin embargo, al analizar el CTM en relación con la Hb y el Hct alcanzado por los pacientes en el momento de realizar el segundo estudio, encontramos que existen diferencias significativas. Siendo los valores de CTM de urea y creatinina de $15,5 \pm 4,1$ y $5,89 \pm 0,95$ en los cuatro pacientes en los que la Hb y el Hct eran mayor de 11 y 35 % y de $26,15 \pm 6,85$ y $11,4 \pm 5,7$ en los pacientes que no alcanzaron estas cifras ($p < 0,05$). Estas diferencias no existían en los estudios basales (tabla IV).

No encontramos diferencias en relación con la Hb y el Hct en los CTM de glucosa y proteínas ni en los aclaramientos peritoneales de ninguno de los solutos estudiados.

Discusión

La corrección de la anemia con r-HuEPO puede originar efectos adversos, entre los que destaca la hipertensión arterial^{2, 3} que se ha relacionado con aumento de la viscosidad sanguínea, aumento de las resistencias periféricas y disminución del gasto cardíaco^{12, 15}. Los fenómenos trombóticos en los accesos vasculares son otra complicación asociada^{2, 4}.

Asimismo se ha descrito en hemodiálisis una disminución de los aclaramientos *in vivo* de los dializadores, posiblemente inducida por la disminución del volumen plasmático de intercambio¹⁶.

Estos y otros mecanismos podrían modificar el

Tabla I. Parámetros clínicos y bioquímicos en los estudios iniciales y finales

	Pre		Post
HCT	22,8 ± 2,7	p < 0,001	35,1 ± 4,6
Hg (g %)	7,6 ± 0	p < 0,001	11,3 ± 1,5
Urea (mg %)	161 ± 48	NS	160 ± 65
CR (mg %)	12,5 ± 2,4	NS	12,3 ± 1,8
K (me/l)	5,47 ± 0,6	NS	5,37 ± 0,8
Peso	65,6 ± 0,7	NS	6,3 ± 0,6
UF (ml)	712,5 ± 274,8	NS	562 ± 243,2

Tabla II. Tasas dializado/plasma para urea, creatinina (CR), potasio (K), glucosa y proteínas totales (PT)

Tiempo (minutos)	0	30	60	120	180	240
Urea						
Pre	0,16	0,46	0,64	0,81	0,89	0,95
Post	0,15	0,47	0,65	0,82	0,90	0,95
CR						
Pre	0,19	0,37	0,48	0,63	0,71	0,78
Post	0,18	0,36	0,49	0,62	0,72	0,78
K						
Pre	0,18	1,47	0,61	0,75	0,82	0,88
Post	0,12	0,44	0,60	0,73	0,80	0,86
Glucosa						
Pre	1	0,73	0,57	0,39	0,32	0,27
Post	1	0,74	0,57	0,43	0,33	0,27
PT *						
Pre	4,19	6,71	7,30	8,72	10,56	11,82
Post	3,72	5,80	6,34	7,53	8,85	10,34

* Valores × 1.000.

comportamiento peritoneal en pacientes tratados con r-HuEPO.

Steinhauer y cols.¹⁷ describen aumento de la ultrafiltración y de los aclaramientos peritoneales en ocho

Tabla III. Aclaramientos peritoneales y coeficientes de transferencia área masa para urea, creatinina (CR), glucosa y proteínas totales (PT)

	Aclaramiento (ml/m)	CTM (ml/m)
Urea		
Pre	8,00 ± 1,1	20,0 ± 3,7
Post	7,50 ± 0,9	20,8 ± 7,7
CR		
Pre	6,49 ± 0,7	7,6 ± 2,8
Post	6,10 ± 0,7	8,6 ± 4,8
Glucosa		
Pre	5,01 ± 0,5	8,3 ± 1,4
Post	4,85 ± 0,6	8,5 ± 2,2
PT		
Pre	96,77 ± 35,6 *	2,5 ± 1,2
Post	79,49 ± 21,7 *	2,1 ± 0,9

* Valores × 1.000.

pacientes en DPCA tratados con r-HuEPO. Sin embargo, en este estudio no se analizó la tasa dializado/plasma ni el CTM.

Aunque en nuestro estudio no encontramos diferencia en el volumen de ultrafiltración entre los estudios iniciales y finales, existe una tendencia a la disminución del mismo, siendo en este aspecto nuestros resultados distintos a los hallazgos previos de Steinhauer y cols. Esta disminución podría justificar que los aclaramientos peritoneales sean algo menores en el segundo estudio.

No parecen existir alteraciones en la capacidad de difusión peritoneal cuando analizamos en todo el grupo los valores medios de las tasas dializado/plasma y CTM.

No obstante, al valorar estos parámetros en dos subgrupos de pacientes, con diferencia significativa (p < 0,001) en la Hb y Hct alcanzados en el momento de realizar el segundo estudio 12,6 vs 9,6 y 39 vs 30, respectivamente, observamos dos tipos de comportamiento.

Por una parte, existe una tendencia a mejorar la difusión peritoneal (CTM de urea y creatinina) con respecto a los valores iniciales en el grupo con Hb y Hct menores. Mejoría que no alcanza significación

Tabla IV. CTM de urea y creatinina (CR) en los estudios iniciales y finales según hematócrito (HCT) en estudios finales

	Coeficiente de transferencia área masa (ml/m)		
	HCT > 35		HCT < 35
Urea			
Pre	19,08 ± 4,7	NS	20,99 ± 2,70
Post	15,50 ± 4,1	p < 0,05	26,16 ± 6,85
CR			
Pre	6,60 ± 2,2	NS	8,6 ± 3,3
Post	5,89 ± 0,95	p < 0,05	11,40 ± 5,75

estadística tal vez por el escaso número de pacientes.

Sugerimos como posible explicación a este fenómeno el que una vez superados valores críticos de Hb y Hct aumente y/o mejore la superficie dializante del peritoneo. ¿Apertura de áreas capilares?

Por otra parte, la menor difusión de urea y creatinina (medida por CTM) en los cuatro pacientes con Hb y Hct mayores podría estar inducida por un aumento de resistencias periféricas que a nivel sistémico se tradujo en hipertensión arterial severa en dos pacientes que requirieron tratamiento médico agresivo para su control.

Al comparar el tiempo de respuesta y la dosis acumulativa hasta alcanzar los niveles diana se objetivó una tendencia a una respuesta más rápida (8,5 vs 14 semanas), precisando dosis acumulativas menores (1.593 vs 2.850 unidades) en los pacientes con Hb y Hct más elevados.

Quizá esto traduzca una respuesta individual de los pacientes a la droga, en la que sin duda intervienen la situación de los depósitos férricos junto a otros factores no analizados en este estudio.

Es posible que al sobrepasar un dintel en la corrección de la anemia, que en nuestro estudio se establece en 11 g/dl y Hct 35 %, se produzcan cambios en el volumen plasmático de intercambio, en la reactividad y/o permeabilidad de la membrana peritoneal, capaces de anular el efecto beneficioso que sobre la difusión hemos encontrado en los pacientes que no alcanzaban este dintel en el momento del estudio.

Consideramos necesario realizar estudios en mayor número de pacientes para caracterizar con más precisión los posibles cambios en la cinética peritoneal inducidos por el tratamiento con r-HuEPO y la posible influencia de otros factores (peritonitis, medicación, etcétera.) que pueden modificar la estructura de la membrana o la reactividad vascular.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Egrie JC, Michael RD et al.: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial*. *N Engl J Med* 316:73-78, 1987.
2. Casati S, Passerini P, Campise MR et al.: Benefits and risks of protected treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295:1017-1020, 1987.
3. Bommer J, Alexiou C, Müller-Büll J et al.: Recombinant Human Erythropoietin Therapy in Haemodialysis patients-Dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 2:238-242, 1987.
4. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ et al.: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1175-1177, 1986.
5. Boelaert JR, Schurgers M, Matthys EG et al.: Comparative Pharmacokinetics of recombinant erythropoietin Administered by the intravenous, subcutaneous, and Intraperitoneal Routes in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Inter* 9:95-98, 1989.
6. Samolson T, Danielson BG y Wikström: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of recombinant erythropoietin (Epo) after S.C. and I.V. Administration. Abstracts XXVI Congress of EDTA, 210, 1989.
7. Bommer J Ritz E y Weinreich TH: Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 406, 1988.
8. Frenken LA, Coppens PJ y Triggler RG: Intraperitoneal erythropoietin. *Lancet* 1495, 1988.
9. Meils F, König P, Neyer U et al.: Erythropoietin in CAPD patients-First experience. Abstracts of XXVI Congress of EDTA, 207, 1989.
10. Icardi A, Paoletti E, Traverso GB et al.: Behaviour of erythropoiesis during recombinant humanerythropoietin (r-HuEPO) therapy in CAPD. Abstracts of XXVI Congress of EDTA, 202, 1989.
11. Raine AE: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: Implications of erythropoietin therapy. *Lancet* 97-99, 1988.
12. Shaefer RM, Lescheke M, Strauer BE et al.: Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol* 8:449-453, 1988.
13. Twardowski ZJ, Kanna R y Rowant BF: Peritoneal equilibration test. *Per Dial Bull* 7:138-147, 1987.
14. Garred LJ, Canaud B y Farrell: A simple kinetic model for assessing peritoneal mass transfer in Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Asaio* 6:131-137, 1983.
15. Neff Ms, Kwan EK, Persoff M et al.: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* XLIII:876-883, 1971.
16. Zehnder C: Erythropoietin treatment: Influence of haemoglobin concentration on dialyser creatinine clearance in haemodialysed patients. *Nephron* 51:424-425, 1989.
17. Steinhauer HB: Effect of human recombinant erythropoietin on dialysis efficiency in CAPD. Abstract of 2 European Symposium on Peritoneal Dialysis, 1989.