

# *Eficacia clínica comparada de dos pautas de administración intravenosa de eritropoyetina humana recombinante en pacientes en hemodiálisis. Efectos sobre los depósitos de hierro*

L. M. Ruiz Muñoz, J. Ocharán, G. García-Erauskin, S. Zárraga, J. J. Amenábar, P. Gómez-Ullate e I. Lampreabe

Servicio de Nefrología. Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya).

## RESUMEN

*Hemos estudiado la eficacia y seguridad clínica de dos tipos de dosificación por vía intravenosa de eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) en dos grupos de pacientes en hemodiálisis.*

*El grupo I (ocho pacientes) recibió r-HuEPO en dosis creciente variable: 50 U/kg posthemodiálisis tres veces/semana con ascensos de 25 U/kg cada tres semanas hasta conseguir valores de hemoglobina superior a 10 mg/dl, con una dosis máxima de 150 U/kg y buscando posteriormente una dosis de mantenimiento que estabilizara la hemoglobina entre 9 y 12 mg/l. Su seguimiento fue de seis meses. El grupo II (siete pacientes) recibió de manera constante 25 U/kg tres veces/semana. Su control evolutivo alcanzó los cuatro meses.*

*En el grupo I se consiguió respuesta en un tiempo medio de 9,87 semanas, con una dosis media de 100 U/kg. En el grupo II respondieron a los cuatro meses cinco de los pacientes. En conjunto, consiguieron respuesta en nueve semanas, tiempo similar al del grupo I. En seis de los pacientes del grupo I se pudo rebajar la dosis de mantenimiento a 25 U/kg, idéntica a la de tratamiento permanente en el grupo II.*

*Un paciente del grupo I sufrió un accidente cerebrovascular trombótico que motivó la retirada de la r-HuEPO. Otro paciente del mismo grupo no mostró respuesta hasta el diagnóstico de una tuberculosis pulmonar y el inicio de un tratamiento tuberculostático.*

*Al estudiar el comportamiento del metabolismo del hierro observamos una mayor tendencia significativa a la depleción de los depósitos de hierro, valorados mediante la ferritina sérica, en el grupo de pauta variable. Por contra, los pacientes de la pauta constante mantenían e incluso aumentaban dichos depósitos. Los resultados sugieren la necesidad de una feroterapia obligada en las dosificaciones en pauta creciente de r-HuEPO, pudiendo ser, por contra, optativas en las de dosificación constante y baja.*

Palabras clave: **Hemodiálisis. Anemia. Eritropoyetina. Hierro. Ferritina.**

## COMPARATIVE CLINICAL EFFICACY OF TREATMENT WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN IN HAEMODIALYSIS PATIENTS BY TWO DIFFERENT INTRAVENOUS DOSAGES. EFFECTS ON IRON DEPOSITS

### SUMMARY

We have studied the efficacy and clinical security of intravenous recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) in the treatment of anemia in two groups of haemodialysis patients with two different types of dosage.

Group I (8 patients) were treated in increasing doses: they began with 50 U/kg thrice weekly intravenous post-dialysis. We added 25 U/kg every 3 weeks till reaching hemoglobin values of 10 mg/dl, with a maximum of 150 U/kg and trying to keep levels between 9 and 12 mg/dl so that we tried to decrease the r-HuEPO administration to a maintenance dose as low as possible. Their following time was 6 months. Group II (7 patients) received 25 U/kg thrice weekly in an unchanged way of dosage. Their evolutive control was 4 months.

In Group I response was reached in a mean time of 9.87 weeks, with a half dose of 100 U/kg and it was possible to decrease to a maintenance dose of 35.7 U/kg. In Group II 5 patients got a satisfactory response after 4 months of treatment. As a whole they had the response in a mean time of 9 weeks, a time similar to that of group I. Six of the patients of Group I had maintenance doses of 25 U/kg, identical to those of constant treatment in Group II.

One patient of Group I suffered a thrombotic cerebro-vascular accident and treatment with r-HuEPO was interrupted. Another patient did not show response until a diagnostic of lung tuberculosis was evident and a specific treatment initiated.

When we studied the behaviour of iron metabolism we found a greater significative tendency to the depletion of iron stores, showing an important decrease in levels of seric ferritin, in Group I. However, patients of the constant dosage could maintain or even increase such stores. Results suggest the need for an iron support therapy in treatments with r-HuEPO in the way of increasing dosage, while it seems not to be necessary in a constant and low dosage way.

Key words: **Haemodialysis. Anemia. Erythropoietin. Iron. Ferritin.**

### Introducción

La anemia es una de las complicaciones principales de la insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis. Se desarrolla típicamente como una anemia hipoproliferativa normocrómica y normocítica, contribuyendo de forma significativa en la morbilidad y posiblemente también en la mortalidad de los pacientes urémicos<sup>6</sup>.

La causa primordial de la anemia en la IRC es el déficit de la eritropoyetina (EPO), hormona fundamental en la hematopoyesis. Se han involucrado otros factores, pero su papel es secundario, como son: la disminución de la supervivencia eritrocitaria por hemólisis en medio urémico, la inhibición urémica de la eritropoyesis, las pérdidas sanguíneas favorecidas por la disfunción plaquetaria del enfermo urémico, la intoxicación aluminica, el hiperparatiroidismo y los estados carenciales de hierro y ácido fólico<sup>1, 3</sup>.

La utilización de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) ha supuesto un avance en el tratamiento de la anemia en hemodiálisis. Evita el tratamiento con transfusiones sanguíneas repetidas, que conllevaban no pocos efectos secundarios o indeseables, como la transmisión de infecciones virales, la sensibilización inmunológica, la sobrecarga corporal de hierro y el freno de la maduración de la serie roja<sup>2, 4</sup>.

En el presente trabajo exponemos nuestra experiencia clínica en el manejo de la rHuEPO en pacientes con anemia en hemodiálisis, valorando la eficacia y seguridad del fármaco aplicando dos pautas de dosificación diferentes por vía intravenosa.

### Material y métodos

Hemos estudiado 15 pacientes (siete varones y ocho hembras) tratados con r-HuEPO (Cilag, Suiza).

Su edad media era de  $39,8 \pm 15,6$  años (rango: 20-68). Las causas de su IRC eran: glomerulonefritis crónicas (tres casos), nefropatías intersticiales crónicas (tres), nefroangiosclerosis (tres), nefropatías congénitas (dos) y etiología desconocida (dos). Su tiempo medio de estancia en hemodiálisis era de  $35,7 \pm 14,8$  meses (rango: 8-94). Los requerimientos medios de transfusiones eran de  $1,9 \pm 1,7$  unidades cada cuatro meses (rango: 0-6 unidades).

Todos los sujetos presentaban datos analíticos de anemia normocítica y normocrómica, sin presentar datos de estados carenciales de hierro, ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>. Tampoco existían otras circunstancias clínicas que coadyuvasen al desarrollo de la anemia, como infecciones, intoxicación aluminica, hiperparatiroidismo secundario, etc.

La r-HuEPO se administró por vía intravenosa tres veces por semana, al final de cada respectiva sesión de hemodiálisis, a una velocidad de inyección del bolo de uno a dos minutos.

En todos los pacientes se realizaron controles analíticos, con la siguiente sistemática periódica:

*Semanal:* Hematimetría completa (hemoglobina, hematócrito, leucocitos, plaquetas y recuento reticulocitario).

*Mensual:* Bioquímica sanguínea completa (Na, K, Cl, Ca, P, urea, creatinina, proteínas, bilirrubina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, glucosa y ácido úrico) y ferrocínica elemental (sideremia, transferrina, índice de saturación y ferritina).

Todos estos datos se compararon con determinaciones realizadas a nivel basal previo al estudio.

Se consideró como efecto satisfactorio de respuesta el alcanzar un valor de hemoglobina de 10 mg/dl, con la pretensión posterior de mantener los niveles entre 9 y 12 mg/dl, no permitiendo nunca que superase los 12 mg/dl ni tampoco los valores de hematócrito superiores a 35 %.

Los pacientes fueron aleatoriamente distribuidos en dos grupos, con arreglo a dos sucesivas fases de tratamiento caracterizadas, respectivamente, por dos diferentes pautas de dosificación de la r-HuEPO:

*Grupo I. Dosis variable* (ocho pacientes)

Dosis inicial de 50 U/kg tres veces/semana. Aumentos de 25 U/kg cada tres semanas hasta conseguir el efecto satisfactorio de respuesta. Se estableció una dosis límite de 150 U/kg. Si el valor de la hemoglobina superaba los 12 mg/dl o el de hematócrito el de 35 %, se suspendía la r-HuEPO hasta constatar el descenso por debajo de esos valores y se reanudaba el tratamiento a una dosis que era la del 50 % inferior a la última administrada. De esta manera intentábamos también hallar una dosis de mantenimiento que fuese incluso sensiblemente inferior a la que había permitido la respuesta y que pudiera incluso acercarse a la dosis inicial.

*Grupo II. Dosis constante* (siete pacientes)

Dosis inicial de 25 U/kg tres veces/semana hasta conseguir el nivel de respuesta en el tiempo indefinido que pudiera precisar y valorando si dicha dosis podía también permanecer como dosis adecuada de mantenimiento.

Durante cada una de las respectivas fases de estudio y en cada uno de los grupos protagonistas se efectuó una vigilancia de efectos secundarios o indeseables, tanto de los que se pudiesen presentar de manera inmediata a la administración de la r-HuEPO por vía i.v. (por ejemplo, síndrome flu-like, hipertermias, etc.) como de los que pudiesen manifestarse de manera más diferida, como la trombosis del acceso vascular, la fácil coagulabilidad de los dializadores o la aparición o agravamiento de hipertensión arterial. Con respecto a este último extremo, reseñaremos que eran hipertensos cinco sujetos en el grupo I y cuatro del grupo II.

Como medidas complementarias de terapéutica acordamos administrar un tratamiento antiplaquetario (dipiridamol, 150 mg, y ácido acetilsalicílico, 125 mg/día) a todos los pacientes, así como también un suplemento obligatorio de 240 mg de sulfato terroso diarios.

El tiempo de seguimiento fue de seis meses para la pauta del grupo I y de cuatro meses en el grupo II.

Los estudios estadísticos se efectuaron mediante test de muestras no paramétricas: Mann-Whitney en la comparación intergrupos y Wilcoxon en la comparación de datos apareados dentro de cada grupo.

## Resultados

*Respuesta en el grupo I:* Durante la evolución de la primera fase de tratamiento con r-HuEPO en nuestra unidad de hemodiálisis, objetivamos en el grupo seleccionado una respuesta eficaz y rápida en términos globales. La dosis inicial, como ya hemos mencionado anteriormente, fue en todos los pacientes 50 U/kg. La dosis que consiguió la respuesta fue en valores medios 100 U/kg. El tiempo medio de obtención de la respuesta fue de 9,87 semanas. Finalmente, la dosis de mantenimiento resultó ser sensiblemente inferior en la mayoría de los pacientes a la inicial: 35,7 U/kg (tabla I).

Merecen reseñarse en este grupo las siguientes observaciones: la dosis de respuesta es muy variable, existiendo, por ejemplo, pacientes que responden incluso con la dosis inicial (un caso) o tras una única modificación de la dosis a 75 U/kg (tres casos). Por contra, otros pacientes llegan a requerir 100 y 125 U/kg (un caso cada uno). Existen además dos personas que alcanzan la dosis tope de 150 U/kg. Estas resultaron ser una hembra, que era la más anciana de todo el conjunto (sesenta y ocho años), y un paciente

**Tabla I.** Dosificaciones individuales de r-HuEPO empleadas en cada respectiva pauta de tratamiento

Grupo I	D. inicial	D. respuesta	Tiempo respuesta	D. mantenimiento
1	50	150	20	Retirada de tratamiento
2	50	150	24	100
3	50	50	3	25
4	50	75	6	25
5	50	75	4	25
6	50	125	11	25
7	50	75	4	25
8	50	100	7	25
Media		100	9,87	35,7

Grupo II	D. inicial	D. respuesta	Tiempo respuesta	D. mantenimiento
1	25	No respuesta a los 4 meses		
2	25	No respuesta a los 4 meses		
3	25	25	8	25
4	25	25	9	25
5	25	25	4	25
6	25	25	12	25
7	25	25	12	25
Media		25	9	25

Las dosis son en U/kg. El tiempo se mide en semanas.

de cuarenta y cinco años en el que fue diagnosticada una tuberculosis pulmonar activa a los cinco meses de iniciado el estudio y no se empezó a objetivar respuesta hasta el inicio de un tratamiento tuberculostático.

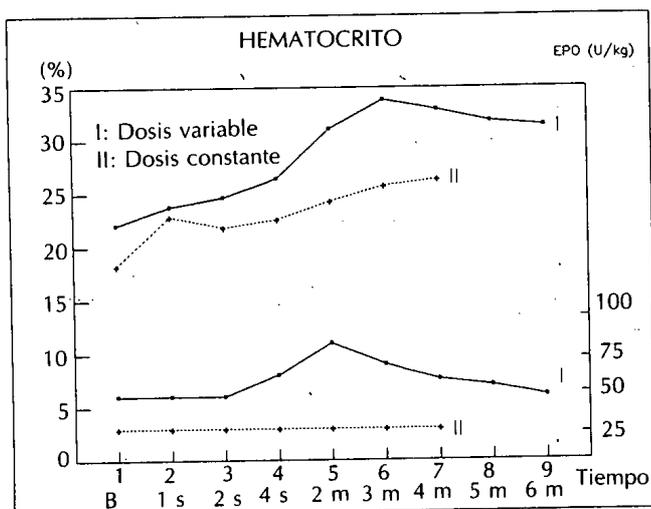


Fig. 1.—Evolución de los valores de hemoglobina (mg/dl) en los dos grupos objeto del estudio en comparación con las variaciones de dosificación de la r-HuEPO. I: Dosis variable; II: Dosis constante; B: Valores basales; S: Semanales; M: Mensuales ( $p < 0,05$  en el mes 2,  $< 0,01$  en el mes 3,  $< 0,05$  en el mes 4 y NS en el resto de comparaciones intergrupos).

Lo que nos resultó relevante, por lo que hacía referencia al posterior manejo de los pacientes, era que pudimos en seis de ellos rebajar la dosis a la mitad de la inicial y considerarla al cabo de seis meses como dosis efectiva de mantenimiento. Solamente el sujeto afecto de tuberculosis y la paciente más anciana del conjunto, que hubo de ser retirada por otra parte del estudio al acontecer en ella un accidente cerebrovascular, fueron los que fallaron en este extremo. Además, fue frecuente en los pacientes que requirieron 100 o más U/kg el que tuviéramos que suspender la r-HuEPO durante unos días por haber superado los valores ideales de respuesta.

Cuando estudiamos en términos evolutivos la respuesta de corrección de la anemia observamos cómo ya en la segunda semana de tratamiento era significativo tanto el ascenso de la hemoglobina como el del hematocrito con respecto a los valores basales. La máxima significación se alcanzaba en el segundo mes para la hemoglobina y en el tercero para el hematocrito. Con posterioridad, y por claro efecto de la rebaja de dosis en busca de la dosificación de mantenimiento, dichos valores se estabilizaban alrededor de 10 mg/dl para la hemoglobina y de 30 % para el hematocrito (figs. 1 y 2 y tabla II).

La respuesta reticulocitaria fue ya apreciable en la primera semana de tratamiento, alcanzando su máxima expresión al final del primer mes, para perder ha-

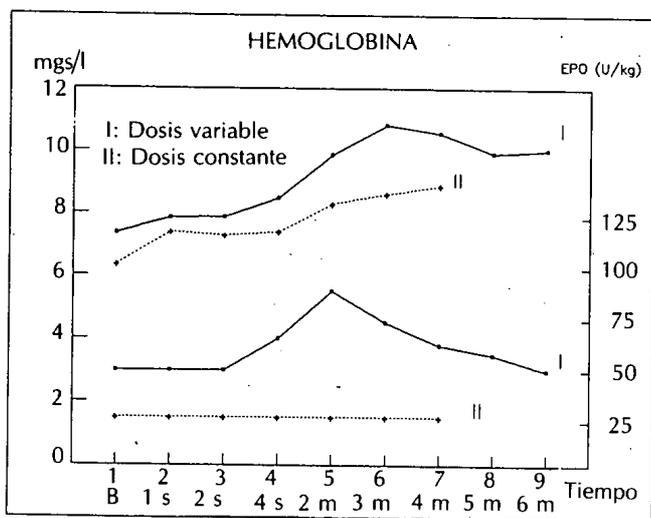


Fig. 2.—Evolución de los valores de hematócrito (%) en los dos grupos objeto del estudio en comparación con las variaciones de dosificación de la r-HuEPO. I: Dosis variable; II: Dosis constante; B: Valores basales; S: Semanales; M: Mensuales ( $p < 0,01$  en el mes 2,  $< 0,05$  en el mes 3 y NS en el resto de comparaciones intergrupos).

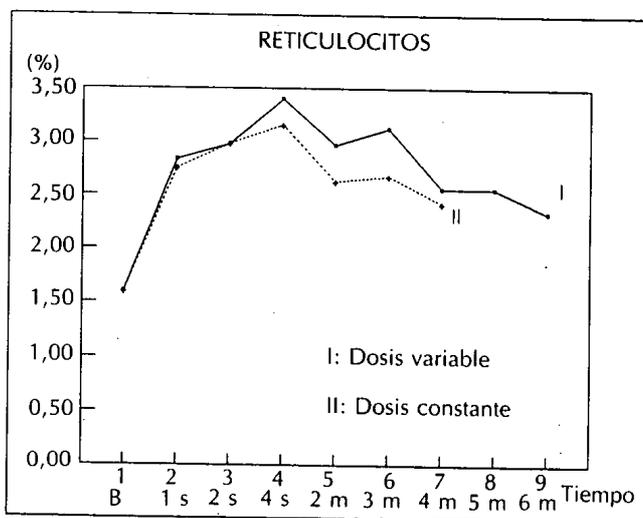


Fig. 3.—Evolución de los valores de reticulocitos (%) en los dos grupos objeto del estudio. I: Dosis variable; II: Dosis constante; B: Valores basales; S: Semanales; M: Mensuales (NS las comparaciones intergrupos).

cia el cuarto mes diferencia significativa con respecto a los valores basales (fig. 3 y tabla II).

**Respuesta en el grupo II:** Fue la observación de que en la fase I era posible obtener una dosis estable de mantenimiento de 25 U/kg lo que nos movió a considerar la segunda pauta de tratamiento del estudio en el grupo II. Efectivamente, todos los pacientes fueron iniciados y mantenidos indefinidamente con 25 U/kg. Conseguimos respuesta en cinco de ellos en el tiempo medio de nueve semanas. Han existido dos pacientes en que al cabo de cuatro meses, y en el momento de escribir el presente trabajo, aún no han alcanzado el nivel de respuesta (tabla I).

El estudio evolutivo en el tiempo de este grupo evidencia una significativa respuesta tanto de ascensos de hemoglobina y hematócrito como de respuesta reticulocitaria, ya en la primera semana de tratamiento,

con respecto a sus basales. Es decir, una respuesta incluso un tanto más rápida que en el grupo I, a pesar de su menor dosis inicial (figs. 1 y 2 y tabla III).

En ningún caso tuvimos que efectuar suspensión temporal de la medicación por sobrepasar los valores ideales de respuesta, cosa que sí había sucedido en el grupo I.

Valorando los niveles de hematócrito, la comparación de la respuesta entre los dos grupos evidenció una mayor diferencia significativa a favor del grupo I en el segundo mes de tratamiento ( $31,0 \pm 4,1$  vs  $24,3 \pm 3,4$ ;  $p < 0,01$ ). Sin embargo, en el cuarto mes la diferencia entre los dos grupos ya no resultaba significativa, a pesar incluso de que, como hemos referido, en el grupo II existían dos pacientes sin respuesta efectiva.

**Comportamiento del metabolismo del hierro:** He-

**Tabla II.** Valores de hematimetría y ferrocínica en los pacientes tratados con la pauta de dosificación variable (grupo I. N = 8)

	Hb (mg/dl)	Hto (%)	Ret (%)	Hierro (mcg/dl)	Ferritina (mcg/l)
Basal	7,3 ± 0,8	22,0 ± 2,8	1,6 ± 0,4	50,0 ± 7,0	167,3 ± 110,4
Semana 1	7,8 ± 0,7	23,9 ± 2,7	2,8 ± 0,8 <sup>a</sup>		
Semana 2	7,9 ± 0,9 <sup>a</sup>	24,7 ± 3,3 <sup>b</sup>	3,0 ± 0,5 <sup>a</sup>		
Semana 4	8,5 ± 1,1 <sup>b</sup>	26,4 ± 4,0 <sup>b</sup>	3,5 ± 1,0 <sup>b</sup>	47,5 ± 14,0	93,2 ± 56,1 <sup>a</sup>
Mes 2	9,8 ± 1,7 <sup>c</sup>	31,1 ± 4,1 <sup>c</sup>	2,9 ± 0,6 <sup>a</sup>	48,8 ± 18,4	66,6 ± 31,4 <sup>b</sup>
Mes 3	10,8 ± 2,3 <sup>b</sup>	33,8 ± 6,5 <sup>c</sup>	3,1 ± 0,9 <sup>a</sup>	58,1 ± 16,0	49,4 ± 37,6 <sup>a</sup>
Mes 4	10,6 ± 2,3 <sup>b</sup>	32,8 ± 7,0 <sup>b</sup>	2,5 ± 0,8	42,0 ± 17,9	59,3 ± 32,6 <sup>a</sup>
Mes 5	9,9 ± 1,5 <sup>c</sup>	31,8 ± 4,1 <sup>c</sup>	2,5 ± 0,8	62,7 ± 24,1	69,1 ± 31,6 <sup>a</sup>
Mes 6	10,0 ± 1,3 <sup>c</sup>	31,5 ± 4,4 <sup>c</sup>	2,3 ± 0,9	57,7 ± 18,2	69,0 ± 47,6 <sup>a</sup>

Abreviaturas: Hb = hemoglobina. Hto = hematócrito. Ret = reticulocitosis.  
a =  $p < 0,05$ ; b =  $p < 0,01$ ; c =  $p < 0,001$  con respecto a basales.

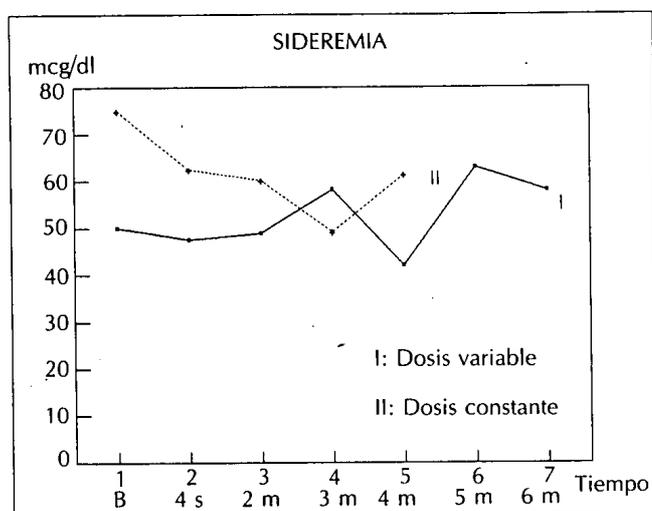


Fig. 4.—Evolución de los valores de sideremia (mcg/dl) en los dos grupos objeto del estudio. I: Dosis variable; II: Dosis constante; B: Valores basales; S: Semanales; M: Mensuales (NS las comparaciones intergrupos).

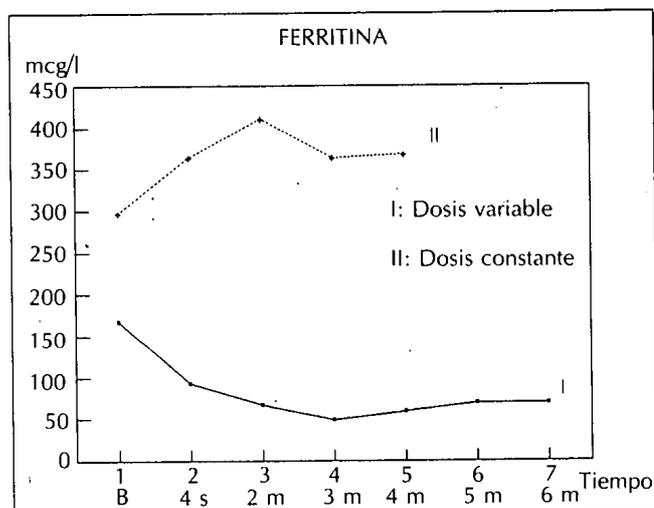


Fig. 5.—Evolución de los valores de ferritina (mcg/l) en los dos grupos objeto del estudio. I: Dosis variable; II: Dosis constante; B: Valores basales; S: Semanales; M: Mensuales ( $p < 0,01$  en el mes 2 y  $< 0,05$  en todas las demás comparaciones intergrupos, excepto la basal).

mos hallado resultados en este punto que nos parecen de sumo interés (figs. 4 y 5 y tablas II y III).

Cuando estudiamos la evolución de los valores de sideremia, transferrina e índice de saturación de la transferrina en ambos grupos, no objetivamos sustanciales diferencias, tanto a nivel intragrupo en su comparación con los basales, como a nivel de comparación intergrupos en los diferentes momentos evolutivos.

Sin embargo, los estudios con la ferritina ofrecieron otra impresión. En el grupo I fue evidente que existía una tendencia a la depleción de los depósitos corporales de hierro. En el segundo mes se alcanzaba un resultado que ya era significativo ( $66,6 \pm 31,4$  vs  $167,3 \pm 110,4$  mcg/ml;  $p < 0,05$ ). En los tiempos evolutivos posteriores la ferritina se estabilizaba, probablemente porque ya nos manejábamos con dosis globales más bajas de r-HuEPO.

En el grupo II el comportamiento de la ferritina fue en todo momento el de mantener unos niveles similares a los del inicio. La diferencia entre los dos grupos fue significativa en todos los momentos evolutivos de comparación. Incluso daba la sensación de que el aporte suplementario de hierro era innecesario en el grupo II, puesto que los depósitos de hierro se podían interpretar incluso como sobrecargados.

Otros estudios analíticos: No objetivamos hallazgos de interés en el estudio de los valores bioquímicos sanguíneos (Na, K, Cl, Ca, P, urea, creatinina, proteínas, bilirrubina, GOT, GPT, fosfatasa alcalina, colesterol, triglicéridos, glucosa y ácido úrico) ni en las cuantificaciones de leucocitos y plaquetas, tanto dentro de cada grupo como en la comparación entre los dos grupos. Tan sólo parecía ser evidente, pero

sin que se prestase a un especial estudio estadístico, una elevación de valores de fósforo en algunos de los pacientes del grupo I.

#### Efectos secundarios

Síndrome «flu-like» e hipertermias: Hemos observado en una paciente hembra del grupo I, que llegó a requerir 100 U/kg como dosis de respuesta, la aparición frecuente de un síndrome «flu-like», que desapareció al rebajar la dosis a 25 U/kg. En el resto de los pacientes de ambos grupos hemos observado una muy esporádica aparición de hipertermias ligeras (menores siempre de  $38^{\circ}\text{C}$ ) en las dos o tres horas posteriores a la administración intravenosa. Hipertermias semejantes se ven también en ocasiones en enfermos en hemodiálisis sin someterse al tratamiento de r-HuEPO. En definitiva, en nuestra experiencia no vemos que tengamos que dar más valor cualitativo ni cuantitativo a estos sucesos.

Hipertensión arterial: No hemos visto ningún enfermo previamente normotenso que se haya hecho hipertenso con el tratamiento de r-HuEPO. En el grupo I dos de los cinco pacientes hipertensos requirieron refuerzo de la medicación hipotensora, consiguiéndose buen control tensional. Por contra, ninguno de los cuatro pacientes hipertensos del grupo II precisaron reajuste del tratamiento hipotensor.

Fenómenos trombóticos: No hemos tenido problemas con la funcionalidad de los accesos vasculares. Las dosis de heparina intradiálisis han sido puntualmente corregidas según se apreciaron ligeros indicios de «dializadores más sucios». En todo momento insistimos a los pacientes en la toma de la medicación

**Tabla III.** Valores de hematimetría y ferrocínica en los pacientes tratados con la pauta de dosificación constante (grupo II. N = 7)

	Hb (mg/dl)	Hto (%)	Ret (%)	Hierro (mcg/dl)	Ferritina (mcg/l)
Basal .....	6,3 ± 0,9	18,2 ± 2,4	1,6 ± 0,4	75,0 ± 7,2	297,2 ± 164,9
Semana 1 .....	7,4 ± 0,9 <sup>a</sup>	22,9 ± 3,1 <sup>b</sup>	2,7 ± 1,2 <sup>a</sup>		
Semana 2 .....	7,3 ± 0,7 <sup>b</sup>	21,9 ± 2,1 <sup>b</sup>	3,0 ± 1,8 <sup>a</sup>		
Semana 4 .....	7,4 ± 0,9 <sup>b</sup>	22,6 ± 2,7 <sup>c</sup>	3,1 ± 2,1 <sup>a</sup>	62,5 ± 20,1	365,0 ± 259,7
Mes 2 .....	8,3 ± 1,1 <sup>b</sup>	24,2 ± 3,4 <sup>b</sup>	2,6 ± 1,0 <sup>a</sup>	60,1 ± 20,5	411,2 ± 311,1
Mes 3 .....	8,6 ± 1,73 <sup>a</sup>	25,7 ± 4,6 <sup>b</sup>	2,7 ± 0,6	49,1 ± 21,9	364,3 ± 300,3
Mes 4 .....	8,9 ± 1,7 <sup>a</sup>	26,3 ± 5,2 <sup>b</sup>	2,4 ± 0,9	61,4 ± 13,1	368,4 ± 318,8

Abreviaturas: Hb = hemoglobina. Hto = hematócrito. Ret = reticulocitosis.  
a = p < 0,05; b = p < 0,01; c = p < 0,001 con respecto a basales.

antiagregante plaquetaria. No obstante, tuvimos el desafortunado hecho de presenciar un caso de accidente cerebrovascular de perfil trombótico sobre territorio de cerebral media izquierda en una paciente del grupo I, ya referida anteriormente, que era la de edad mayor de la población en estudio. Su situación clínica felizmente se resolvió al suspender la r-HuEPO y seguir un tratamiento conservador de estos casos.

## Discusión

La eficacia de la r-HuEPO en el tratamiento de la anemia de los pacientes urémicos en hemodiálisis está perfectamente evidenciada en multitud de trabajos y comunicaciones recientes<sup>1-3, 6, 10-12</sup>. Hasta el momento la vía más utilizada de administración es la intravenosa, si bien se comienza a referir más recientemente las alternativas de emplear las vías subcutánea e intraperitoneal<sup>11, 12</sup>.

No existen pautas concretas universalmente admitidas como más adecuadas para tratar a estos pacientes por vía intravenosa. Autores como Eschbach han empleado en sus trabajos dosis tan variables como desde cinco hasta 150 e incluso 500 U/kg<sup>3, 4, 12</sup>.

En la mayoría de los pacientes objeto de estos y otros estudios se refiere que la anemia es posible corregirla en un margen de tiempo evolutivo que oscila de uno a cuatro meses<sup>1-3</sup>. La respuesta parece que es claramente dosisdependiente, si bien pueden existir mayores predisposiciones individuales y siempre, por supuesto, en ausencia de situaciones clínicas que puedan coadyuvar a un enlentecimiento o incluso anulación de la respuesta de la eritropoyesis<sup>5, 7-9</sup>. Esto último puede ser especialmente valorado por nosotros en el grupo I de nuestro estudio con el caso del paciente que padeció una tuberculosis pulmonar activa y que no experimentó subida de los valores de hemoglobina y hematócrito, a pesar de dosis eleva-

das de r-HuEPO hasta el inicio de un tratamiento tuberculostático. El mecanismo íntimo de explicación del fracaso del tratamiento es un bloqueo en la incorporación del hierro a la molécula de la hemoglobina y un fallo en los procesos de diferenciación celular de la serie roja en la médula ósea<sup>6, 7, 9</sup>.

Otra causa de mala respuesta puede ser la depleción de los depósitos corporales de hierro durante el tratamiento por gasto del elemento durante el proceso de eritropoyesis. Puede suceder que tras una respuesta eficaz inicial los valores de hemoglobina y hematócrito de nuevo remitan si no existe un adecuado aporte suplementario de hierro<sup>5, 7, 9</sup>. Ello nos movió en nuestro estudio a mantener una ferroterapia en todos nuestros pacientes.

La valoración del grado de respuesta conseguida en cada uno de nuestros grupos pensamos que es satisfactoria, si bien la experiencia nos ha servido para sacar unas determinadas conclusiones clínicas diferenciadoras para una u otra pauta de tratamiento.

En primer lugar la pauta variable es la que permite una más rápida y espectacular respuesta, si bien con la precaución de que hay que vigilar estrechamente los valores analíticos de control para evitar una sobrerrespuesta que pueda ser indeseable. Por contra, la pauta constante es la que permite una respuesta, tal vez algo más diferida, pero creemos que mucho más segura y más fácilmente adaptativa.

En particular, el efecto sobre los depósitos corporales de hierro de una y otra pauta es claramente diferenciador: en el caso del grupo II no existe depleción del elemento y parece incluso que no sería en realidad necesario dicho aporte. Sin embargo, en el grupo I, con dosificación variable progresivamente creciente, los depósitos de hierro tienden a reducirse en nuestra experiencia y no llegan a alcanzar valores infranormales gracias al aporte suplementario y posiblemente también a la reducción de dosis en busca de una de mantenimiento, dosis que llega a resultar ser idéntica a la de respuesta en el grupo de dosificación constante.

El hecho de no haber presentado alta incidencia de efectos secundarios pensamos que se debe a la pretensión de nuestro trabajo de no considerar un dintel de respuesta especialmente elevado. Probablemente otros trabajos reportan mayores frecuencias de trombosis de accesos vasculares no sólo porque alcancen mayores niveles de hemoglobina y hematócrito, sino también porque no hayan instituido a sus pacientes tratamientos profilácticos, por ejemplo, con antiagregantes plaquetarios. Es conocido que con la progresión creciente del hematócrito se correlaciona una mejoría de los parámetros de la coagulabilidad sanguínea<sup>8</sup>.

La paciente de nuestro estudio que padeció un accidente cerebrovascular de naturaleza trombótica nos movió a reflexionar la posibilidad de que debiera existir una edad límite para tratar a estos enfermos. No se refieren de manera concreta en la literatura una valoración de este extremo, pero pensamos que nunca debe omitirse un cuidadoso estudio individual del riesgo trombótico por situación de base predisponente (enfermo añoso, con arteriosclerosis, etc.) antes de iniciar un tratamiento con r-HuEPO.

Conclusiones: La r-HuEPO es un fármaco efectivo para el tratamiento de la anemia de hemodiálisis. No existen pautas definidas de dosificación por vía intravenosa, aunque pensamos, como lo demuestra el presente trabajo, que la tendencia es claramente a emplear dosis más bajas que las recomendadas inicialmente. Ha de valorarse el tratamiento con hierro siempre que se utilice una pauta de dosificación variable y creciente. El tratamiento antiagregante plaquetario pensamos que reduce el riesgo de complicaciones trombóticas de una manera clara.

## Bibliografía

1. Bommer J, Huber W, Tewes G, Ritz E, Von Wedel S, Kuppers S, Wemreich T y Bommer G: Treatment of polytransfused hemodialysis patients with recombinant human erythropoietin. *Contr Nephrol* 66:131-138, 1988.
2. Winearls CG, Oliver DO, Pipard MJ, Reid C, Downing MR y Cotes PN: Effects of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 2:1175-1177, 1986.
3. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin: Result of the Phase I and II clinical trial. *New Engl J Med* 316:73-78, 1987.
4. Bommer J, Alexious C, Muller-Buhl U, Eifert J y Ritz E: Recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients. Dose determination and clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 2:238-242, 1987.
5. Waters S, Wellner U, Baldamus CA, Bramsiepe P y Schicha H: Effect of erythropoietin on iron kinetics in patients with end-stage renal disease. *Contr Nephrol* 66:156-164, 1988.
6. Jelkman W: Renal erythropoietin: properties and production. *Pharmacol* 104:139-215, 1986.
7. Künn K, Nonnast-Daniel B, Grutzmacher P, Gruner J, Pfaffl W, Baldamus CA y Scigalla P: Analysis of initial resistance of erythropoiesis to treatment with recombinant human erythropoietin. Results of a multicenter trial in patients with end-stage renal disease. *Contr Nephrol* 66:94-103, 1988.
8. 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 haemodialysis. *Br Med J* 295:1017-1021, 1987.
9. Walle AJ, Wong CY, Clemons GK, García JF y Niedermayer W: Erythropoietin-hematocrit feed-back circuit in the anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int* 31:1205-1209, 1987.
10. Van Wyck DB: Iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia during erythropoietin replacement therapy: strategies for assessment and management. *Seminars Nephrol* 9 (Supl. 2):21-24, 1989.
11. Mohini R: Clinical efficacy of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Seminars Nephrol* (Supl. 1): 16-21, 1989.
12. Schbach JW y Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 1:203-209, 1988.