

# Eritropoyetina recombinante humana libre de albúmina. Su eficacia y tolerancia en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

M. Alvarez Quiroga, A. Locatelli, R. Barone, L. de Benedetti y M. Gómez

Servicio de Nefrología. Clínica Olivos. Buenos Aires (Argentina)

## Introducción

La anemia, en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRC) en hemodiálisis (HD), es una causa importante de morbilidad, mala tolerancia al tratamiento sustitutivo y pobre calidad de vida. Desde la producción de eritropoyetina recombinante humana (rHEPO) por ingeniería genética, ésta se ha podido administrar a p en HD, corrigiendo la principal causa de anemia renal, que es la baja secreción de eritropoyetina por el riñón enfermo.

Diversos trabajos han demostrado la eficacia de la droga<sup>1-3</sup> y los efectos adversos (EA) relacionados con su uso<sup>1-5</sup>.

El objetivo de este trabajo prospectivo es evaluar la eficacia y, especialmente, la tolerancia de rHEPO libre de albúmina en p con IRC en HP.

## Material y métodos

Se administró rHEPO libre de albúmina a 20 pacientes en HD, cuya edad promedio fue de 50,2 años, con un rango de 24 a 73; 14 pacientes eran de sexo masculino y seis de sexo femenino; todos los p presentaban anemia renal, con un hematócrito (HTO) menor del 28 %, y tratamiento con HD no menor de seis meses de antigüedad.

Se realizó evaluación clínica y de laboratorio previa para descartar la presencia de infecciones agudas, trombocitosis, déficit de hierro (Fe), ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>, incurables, tumor maligno, antecedentes de convulsiones e hipertensión arterial no controlada con tratamiento, que fueron consideradas causas de exclusión del protocolo.

Se realizaron controles cada dos semanas (sem) para HTO; cada semana para sodio, potasio, calcio, fósforo, recuento de eritrocitos, reticulocitos y leucocitos, hemoglobina, urea y creatinina; cada 12 semanas para tiempo de protrombina, KPTT, TGO, TGP, LDH, Fe, ferritina y proteí-

nas totales. Se midió la tensión arterial (TA) semanalmente y el peso cada cuatro semanas.

RHEPO, obtenida por cultivo de células de ovario de hamster chino, libre de albúmina, fue suministrada durante un período de 36 semanas, tres veces por semana. El tratamiento se dividió en dos etapas: período de corrección (PC), con aumento progresivo de dosis hasta alcanzar el hematócrito objetivo (HO), y período de mantenimiento (PM), en que se administró la mínima dosis necesaria para conservar el valor de HO alcanzado.

El HO fue individual para cada paciente: mayor que 10 vol respecto al HTO inicial (HI) y no mayor del 35 %.

Los pacientes fueron divididos, en forma aleatoria, en tres grupos respecto a la vía de administración (tabla I), denominados: vía endovenosa (EV), vía subcutánea (SC) y vía EV-SC.

Las dosis iniciales fueron: 40 U/kg de peso (UKP) para las vías EV y EV-SC y 20 UKP para la vía SC; se realizaron adecuaciones de las dosis, según la respuesta del HTO, a partir de la sexta semana y luego cada cuatro semanas (tabla II). Se consideró una respuesta inadecuada a un aumento del HTO menor que 0,5 % por semana o 2 % por mes. La dosis máxima (DM) no debía superar 200 UKP.

Todos los pacientes recibieron un aporte oral de 600 mg de sulfato ferroso diario. La significación estadística se calculó por la prueba T de Student entre valor basal y cada control. Un valor de p < 0,05 fue considerado significativo.

**Tabla I.** Número de pacientes y vía de administración de RHEPO en cada período del estudio

Número de p	Vía de administración		
	Denominación	PC	PM
10	EV	EV post-HD	EV post-HD
5	SC	SC pre-HD	SC pre-HD
5	EV-SC	EV post-HD	SC pre-HD

p: Pacientes; EV: Endovenosa; SC: Subcutánea; PC: Período de corrección; PM: Período de mantenimiento.

Correspondencia: Servicio de Nefrología Clínica Olivos. Arenales, 1525.

1636 Olivos. Buenos Aires (República Argentina).

**Tabla II.** Dosis de RHEPO en cada período y sus adecuaciones

Vía de administración	Inicial	Dosis	
		PC	PM
EV .....	40 UKP	Cada 4 semanas, según RTA, aumento de 40 UKP en forma acumulativa (40-80-120-160-200)	50 % de la DM del PC.
SC .....	20 UKP	Cada 4 semanas, según RTA, aumento de 20 UKP en forma acumulativa.	50 % de la DM del PC.
EV-SC .....	40 UKP EV	Cada 4 semanas, según RTA, aumento de 40 UKP en forma acumulativa,	70 % de la DM del PC. SC.

UKP: Unidades /kg peso.sem; Semanas; RTA: Respuesta; DM: Dosis máxima.

**Resultados**

De los 20 pacientes que recibieron rHEPO, tres de la vía SC fueron excluidos del estudio: un paciente por decisión propia y dos pacientes por haberse diagnosticado durante el tratamiento otra etiología agregada de anemia, que fue mieloma y fibrosis medular, respectivamente. Los restantes 17 pacientes alcanzaron el HO (tabla III).

En la vía EV (10 pacientes), el HI fue:  $\bar{x}$  21,2 ± 2,1 % (rango, 18-25); el HO fue:  $\bar{x}$  32,3 ± 1,9 (rango, 30-36), y la DM en el PC:  $\bar{x}$  88 ± 104,11 UKP (rango, 40-200).

En la vía SC (2 pacientes), el HI fue 20 %, el HO 28,5 % y la DM en el PC 80 UKP. No se midió la media por el pequeño número de pacientes.

En la vía EV-SC (5 pacientes), el HI fue:  $\bar{x}$  23,2 ± 3,3 % (rango, 19-27); el HO fue:  $\bar{x}$  34 ± 1,2 (rango, 32-35), y la DM del PC fue: 60 ± 69,64 UKP (rango, 40-100). Datos comparativos y el tiempo empleado en llegar al HO se muestran en la figura 1.

El aumento de HTO fue significativo para la vía EV en la semana cinco (p < 0,02) y para la vía EV-SC en la semana nueve (p < 0,01). En la vía SC, si bien no se midió significancia, se observó un aumento más lento del HTO, con valores de HO similares a las otras vías.

Excepto en HTO, hemoglobina y recuento de eritrocitos, no hubo cambios significativos en los demás resultados de laboratorio.

La dosis de heparina fue aumentada de acuerdo a la aparición de sedimento hemático en los dializadores.

**Tabla III.** Cambios en el HTO y dosis utilizadas

Vía	np	HI	HO	HF	DMPC	DPM
EV .....	10	21,2 ± 2,1	32,3 ± 1,9	29,7 ± 1,7	88 ± 104,11	48 ± 30,11
SC .....	2	20	28,5	32,5	80	40
EV-SC .....	5	23,2 ± 3,3	34 ± 1,2	31,8 ± 3,4	60 ± 69,64	42 ± 24,94

np: Número de pacientes; HI, HO y HF: Hematócrito Inicial, objetivo y final, respectivamente; DMPC: Dosis máxima en período de corrección; DPM: Dosis en período de mantenimiento.

Ningún paciente presentó trombosis del acceso vascular. Se registraron los siguientes efectos adversos (EA) (tabla IV): hipertensión arterial (HTA) en siete pacientes, todos con antecedentes de HTA previa; se presentó preferentemente en forma de picos hipertensivos, siendo severa en tres pacientes, moderada en dos pacientes y leve en dos pacientes. Fiebre post-HD, que no superó los 38° C, en tres pacientes. Cefalea en cuatro pacientes, cuya intensidad fue proporcional al aumento de dosis en dos de ellos. Síndrome símil gripal<sup>3</sup> en dos pacientes; se pre-

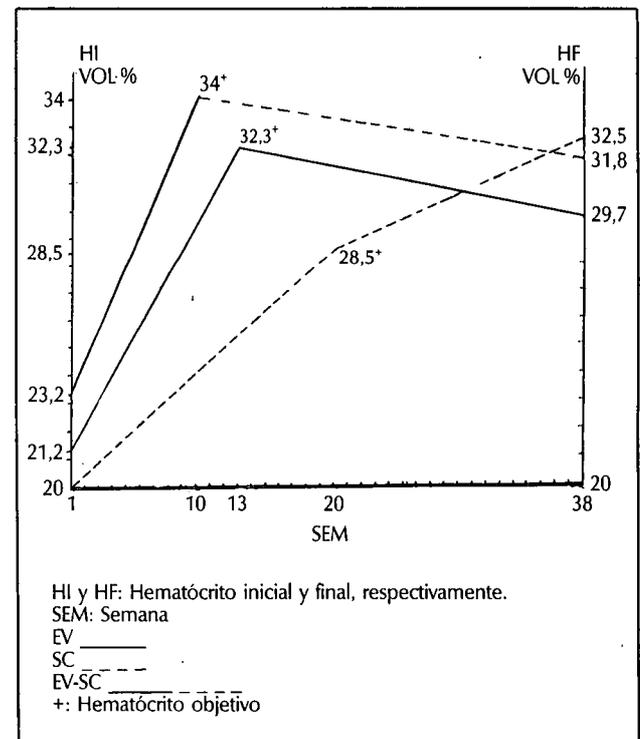


Fig. 1.—Evolución del hematocrito hasta el final del estudio en cada vía de administración (valores promedio)

**Tabla IV.** Efectos adversos según la vía de administración

EA	Total	np		
		EV	SC	EV-SC
Hipertensión arterial .....	7	4	1	2
Fiebre post-HD .....	3	3		
Cefalea .....	4	4		
Síndrome símil gripal .....	2	1		1
Prurito .....	1	1		
Diarrea .....	1	1		
Hipercalemia .....	1	1		
Convulsiones .....	2	1		1
Trombosis arteria central retina	1	1		

np: Número de pacientes; EV: Endovenosa; SC: Subcutánea; Tot.: Número total de pacientes.

sentó con las primeras dosis y desapareció luego de varios días. Hipercalemia, un paciente, en dos oportunidades que requirieron HD extras; se asoció a un aumento de la ingesta alimentaria por mayor bienestar físico. Convulsiones, dos pacientes. Una paciente de la vía SC, de 73 años y sexo femenino, hipertensa, que presentó rápido aumento del HTO, requirió tratamiento anticonvulsivante; se hallaba en la semana tres del PM, con HTO del 40 % y dosis de rHEPO de 50 UKP; una tomografía de cerebro mostró múltiples lesiones isquémicas. El otro paciente, de 24 años y sexo masculino, normotenso, con antecedentes de paratiroidectomía, había suspendido por su cuenta el tratamiento con calcio oral; la convulsión coincidió con hipocalcemia (5,5 mg%) y revirtió con la administración de gluconato de calcio EV; se hallaba en la semana 17 del PM de la vía EV, con dosis de rHEPO de 20 UKP. Trombosis de la arteria central de la retina bilateral, un paciente, de 52 años, sexo masculino, de la vía EV; tuvo amaurosis transitoria, quedando, como secuela, una disminución leve del campo visual; fue el único que recibió la dosis máxima establecida en el protocolo, de 200 UKP; la recibió durante 10 semanas y se hallaba en la semana dos del PM. Prurito, en un paciente, que respondió al tratamiento médico. Diarrea, un paciente, de la vía EV; duró varias semanas y cedió espontáneamente al descender 8 kg para volver a su peso seco; no se halló alteración en los estudios realizados.

Cinco pacientes no presentaron EA: dos pacientes de la vía EV, uno de la vía SC y dos de la vía EV-SC.

## Discusión

RHEPO fue efectiva para el tratamiento de la anemia renal por vía EV y SC. En los grupos EV y EV-SC, el aumento del HTO fue más rápido que en el grupo SC. Sin embargo, en este último, con el 50 % de la dosis EV utilizada en los otros grupos, se alcanzaron valores promedio de HTO similares en PC y en PM; el HTO presentó una suave curva ascendente a pesar de la reducción de la dosis. Este aumento se explicaría por diferencias farmacocinéticas:

por vía EV se produce una rápida y mayor concentración plasmática, y por vía SC, con absorción más lenta y concentración menor, el efecto es más prolongado<sup>7, 8, 10</sup>. En consecuencia, la vía SC sería más eficaz que la EV, ya que con menor dosis se obtiene similar HTO.

La HTA es el EA más frecuentemente mencionado en estudios de rHEPO en HD, en algunos casos con aparición de encefalopatía<sup>3, 6</sup>. En este estudio, ningún paciente normotenso desarrolló HTA, a diferencia de lo que se cita en otros trabajos<sup>1, 6</sup>. Cuatro pacientes hipertensos no presentaron cambios de su tensión arterial.

Ningún paciente tuvo trombosis del acceso vascular; esta alteración se menciona en otros protocolos<sup>1-3, 6</sup> y estaría relacionada con alteración preexistente por estenosis o bajo flujo. La trombosis de la arteria central de la retina que observamos podría deberse a las altas dosis que recibió el paciente, si bien no pueden excluirse otras causas, dados los antecedentes del mismo (HTA severa, retinopatía previa, múltiples calcificaciones vasculares, hipotensión intra-HD, etc.).

De los dos pacientes que presentaron convulsiones, un caso estaría relacionado a la hipocalcemia y no a la droga, mientras que el otro podría deberse al aumento rápido del HTO, como se observó en otros estudios<sup>1, 4</sup>.

La HTA, convulsiones y fenómenos trombóticos serían ocasionados por la corrección de la anemia y no por la droga misma<sup>10, 11</sup>.

La hipercalemia fue atribuida al aumento de la ingesta oral, como lo hicieron otros autores<sup>2</sup>.

El EA relacionado en forma directa con rHEPO sería el síndrome símil-gripal, descrito por Winearls y cols.<sup>3</sup>, y posiblemente también la cefalea<sup>9</sup>.

RHEPO fue, en general, bien tolerada en este estudio; cinco pacientes no presentaron alteración alguna y, excepto el paciente que sufrió leve disminución del campo visual, los demás no tuvieron secuelas. Todos los pacientes refirieron una sensación subjetiva de bienestar físico y mayor tolerancia al ejercicio.

No queda claro aún, cuál es el HTO ideal para los pacientes en HD. Algunos autores opinan que no debería superar valores del 32 al 35 %<sup>5</sup>, ya que con ellos se ha observado menor incidencia de EA. Eschbach, en cambio, plantea si no existiría la posibilidad de beneficiar a todos los pacientes con un HTO normal<sup>10</sup>.

Actualmente existe la coincidencia de opinión de que, evitando el ascenso rápido del HTO y el uso de dosis altas, se reduciría la aparición de EA.

## Bibliografía

1. Eschbach JW, Downing MR, Egrie JC, Browne JK y Adamson JW: USA Multicenter Clinical Trial with recombinant Human Erythropoietin (Amgem). *Contr Nephrol*, 76:160-165, 1989.
2. Pollok M, Bommer J, Gurland HJ, Koch KM, Schoepe W, Scigalla P y Baldamus CA: Effects of recombinant Human Erythropoietin Treatment in End-Stage Renal Failure Patients. *Contr Nephrol*, 76:201-211, 1989.
3. 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 Haemodialysis. *Lancet*, II:1175-1178, 1986.
4. Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*, 35:134-148, 1989.
  5. MacDougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA y Williams JD: Recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia: An update. *Nefrología*, X (suppl. 2):23-26, 1990.
  6. Aguilera JC y cols.: Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina. *Nefrología*, X (suppl. 2):59-70, 1990.
  7. Kampf D y cols.: Single-Dose Kinetics of recombinant Human Erythropoietin after intravenous, subcutaneous and intraperitoneal administration. *Contr Nephrol*, 76:111, 1989.
  8. Neumayer H y cols.: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after subcutaneous administration and in long-term intravenous treatment in patients on maintenance hemodialysis. *Contr Nephrol*, 76:131-142, 1989.
  9. Sobota JT: Recombinant Human Erythropoietin in Patients with Anemia due to End-Stage Renal Disease. (US Multicenter Trials). *Contr Nephrol*, 76:166-178, 1989.
  10. Eschbach JW: Erythropoietin 1991. An Overview. *Am J Kidney Dis*, XVIII, 4 (suppl. 1):3-9, octubre 1991.
  11. Bennet WM: Side effects of Erythropoietin Therapy. *Am J Kidney Dis*, XVIII, 4 (suppl. 1):84-86, octubre 1991.