

112305



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
" DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ "**

**ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE EN
PACIENTES CON ANEMIA EN DIALISIS CRONICA
INTERMITENTE**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO EN
LA ESPECIALIDAD DE**

**N E F R O L O G I A
P R E S E N T A**

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

ASESOR: DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA



IMSS

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México




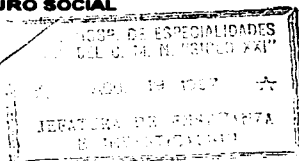
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

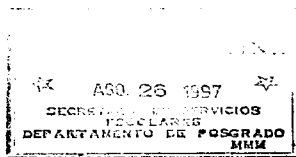
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL




DR. NIELS H. WACHER RODARTE
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios

Gracias a mis Maestros

En especial a los Pilares de mi vida:

A mi esposa Ma. del Pilar

A mis hijas Ma. del Pilar y Ma. Krista.

Introducción

El déficit de eritropoyetina endógena además de otros factores, es causa importante de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)¹. Con el advenimiento de la eritropoyetina humana recombinante (r - HuEPO) y su uso clínico en el tratamiento de la anemia de la IRC se han observado múltiples beneficios e incluyen a nivel cardiovascular, mejoría de la hipertrofia ventricular izquierda^{2,3}, a nivel no cardiovascular, mejoría en la calidad de vida, en la tolerancia al ejercicio, en la función sexual, en la inmunodepresión⁴⁻⁷, entre otros^{8,9}. En los primeros informes de Winearis¹⁰ y Eschbach¹¹ las dosis utilizadas de r - HuEPO en pacientes en hemodiálisis crónica variaron de 3 - 500 U/Kg de peso tres veces por semana por vía intravenosa (IV), mientras que la tendencia actual cada vez más es optimizar la dosis, corrigiendo otras causas de anemia que limitan su respuesta¹². Aunque se ha demostrado la superioridad farmacocinética de la r - HuEPO por vía subcutánea¹³ (SBC), con vida media mayor y reducción de la dosis de un 30-50% de las

requeridas por vía IV para obtener la misma hemoglobina meta, el registro de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante (EDTA) de 1993¹⁴ informó que el 50 % de pacientes en diálisis reciben r - HuEPO por vía IV. El propósito del presente estudio es informar la respuesta en la fase aguda de tratamiento con r - HuEPO a pacientes con anemia en diálisis crónica intermitente.

Pacientes y métodos:

Se trataron con r - HuEPO a 10 pacientes con IRC y anemia en diálisis crónica durante 12 semanas, a los cuales se les descartaron previamente causas extra-renales de anemia. Se les determinaron en sangre pre y postratamiento con r - HuEPO, urea, creatinina, ácido úrico, Na, K, Ca, P, proteínas totales, albúmina, % de saturación de transferrina. Mientras que la hemoglobina (HB), hematocrito (HTO) y reticulocitos se determinaron además cada dos semanas durante el tratamiento. Los reticulocitos se corrigieron mediante la siguiente fórmula: hematocrito real/hematocrito ideal X reticulocitos medidos. El perfil de hierro consistió en medición de hierro plasmático y medición de la capacidad de fijación de hierro total, para calcular el porcentaje de saturación de transferrina (hierro sérico ÷ capacidad de fijación de hierro total × 100 %). Los exámenes de laboratorio se realizaron prediálisis. A los pacientes en programa de hemodiálisis (HD), se les trató con dos sesiones de diálisis durante cuatro horas, dos veces por semana. A los pacientes en

programa de diálisis peritoneal intermitente (DPI), se les dializó cada semana, durante aproximadamente 48 hrs (30 recambios) con soluciones de diálisis al 1.5% de 2000 ml. Se le determinó periódicamente la presión arterial. La r - HuEPO se administró por vía SBC en la región deltoidea, en dosis de 100 U/Kg de peso dos veces por semana. Seis pacientes recibieron 200 mg diarios de hierro elemental, por vía oral.

Análisis estadístico. Los resultados se expresan como medias y DS. Para las comparaciones de variables pre y postratamiento, se utilizó la prueba de t de Student, pareada. Una $p < 0.05$, se consideró significativa.

Resultados:

Las características demográficas de los pacientes se expresan en la tabla I . Fueron 10 pacientes con IRC, nueve por probable glomerulonefritis crónica (GNC) y uno por nefropatía diabética, cuatro en HD y seis en DPI, siete masculinos y tres femeninos, el promedio de edad en años fue de 33.5 ± 12 años, el peso de 56.0 ± 7.6 Kg.

Los valores basales y postratamiento de HTO , HB, reticulocitos corregidos, saturación de transferrina, se muestran en la tabla II. El HTO se incrementó de un valor promedio basal de 23.1 ± 2.8 a 35.5 ± 2.9 % ($p < 0.001$), la HB de 7.1 ± 0.8 a 10.8 ± 1.0 % ($p < 0.001$), los reticulocitos de 0.5 ± 0.2 a 1.6 ± 0.7 % ($p < 0.001$) y el % de saturación de transferrina descendió de 68.7 ± 24.4 a 29 ± 20 . ($p < 0.001$), a las 12 semanas de tratamiento. El incremento del valor de los reticulocitos fue significativo a partir de la tercera semana ($p < 0.02$) y altamente significativo a partir de la sexta

semana ($p < 0.001$) de tratamiento, mientras que el incremento del valor de HTO y HB fue significativo a partir de las sexta semana ($p < 0.05$), con una mayor significancia estadística a las diez y doce semanas de tratamiento ($p < 0.001$). Fig. 1. La tendencia en los valores de reticulocitos, HTO, y HB fue de una mejor respuesta en pacientes en DPI, comparados con los pacientes en HD, sin diferencia significativa. Fig. 2.

Los resultados de los parámetros bioquímicos se expresan en la tabla III. Hubo incremento en los valores de K, de $4.3 \pm .9$ a $5.6 \pm .8$ mEq/l ($p < 0.02$) a las 12 semanas de tratamiento. En los demás valores bioquímicos no hubo cambios significativos.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes en diálisis tratados con r-HuEPO

Pacientes (No.)	10
Sexo M / F	7 / 3
Edad (años)	33.5 ± 12
Peso (Kg)	56.0 ± 7.6
IRC por GNC	9
IRC por Nefropatía diabética	1
Pacientes en HD / DPI	4 / 6
Tiempo en HD (meses)	29 ± 6
Tiempo en DPI (meses)	11 ± 6

Tabla II. Valores hematológicos de pacientes en diálisis crónica, tratados con rHuEPO

Tratamiento	Inicial	12 semanas	p <
Hematocrito %	23.1 ± 2.6	35.5 ± 2.9	0.001
Hemoglobina g / %	7.1 ± 0.8	10.8 ± 1.0	0.001
Reticulocitos %	0.5 ± 0.2	1.6 ± 0.7	0.001
S.de Transferrina %	68.7 ± 24.4	29 ± 20	0.001

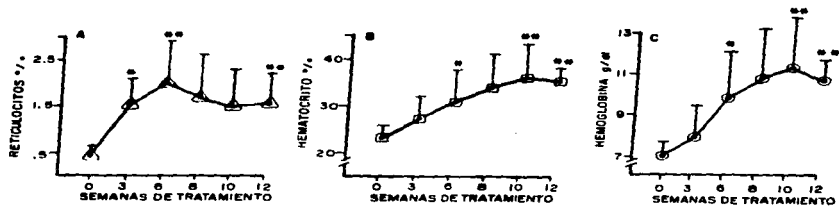


Figura 1. Respuesta durante 12 semanas de tratamiento con r-HuEPO en 10 pacientes con anemia en diálisis crónica Intermitente. A) Reticulocitos (* p < 0.05, ** p < 0.001) B) Hematocrito (* p < 0.05, ** p < 0.001), C) Hemoglobina (* p < 0.05, ** p < 0.001).

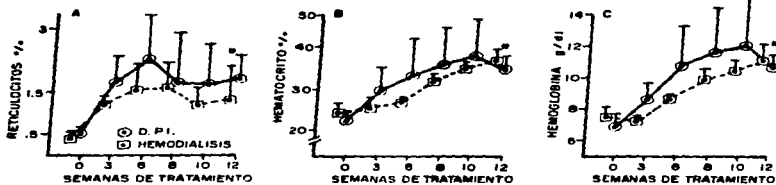


Figura 2. Respuesta durante 12 semanas de tratamiento con r-HuEPO en 10 pacientes con anemia en diálisis crónica intermitente. Comparación de respuesta entre ambos tratamientos, diálisis peritoneal intermitente (DPI) y hemodiálisis. A) Reticulocitos, B) Hematocrito, C) Hemoglobina (* NS entre ambos grupos).

Tabla III. Valores bioquímicos de pacientes en diálisis crónica tratados con r - HuEPO.

Tratamiento	Inicial	12 semanas
Úrea mg/dl	161.2 ± 51.6	227.1 ± 62.1
Creatinina mg/dl	13.2 ± 4.7	14.8 ± 4.7
Acido úrico mg/dl	6.1 ± 2.9	6.8 ± 2.4
Sodio mEq/l	139.6 ± 2.2	139.6 ± 2.9
Potasio mEq/l	4.3 ± .9	5.6 ± .8 *
Calcio mg/dl	8.8 ± .9	9.4 ± 1.7
Fósforo mg/dl	6.5 ± 2.2	6.7 ± 2.3
Proteínas totales g/dl	6.9 ± .8	7.2 ± 1.2
Albúmina g/dl	3.4 ± .4	3.5 ± .4

* P < 0.02 vs valor inicial.

Discusión:

La indicación terapéutica precisa de la r- HuEpo es la anemia asociada con insuficiencia renal, debida primordialmente a deficiente producción de eritropoyetina endógena. En el presente estudio se demuestra en pacientes con anemia en diálisis crónica intermitente, la respuesta en la fase aguda del tratamiento con r- HuEPO. En este grupo se observaron efectos tempranos de la r- HuEPO, manifestados por incremento significativo de los reticulocitos a partir de la tercera semana y de la HB y HTO a partir de la sexta semana, logrando valores de 10.8 g/dl y 35.5% respectivamente, a las 12 semanas de tratamiento, con dosis de 200 U/Kg./peso/semana por vía subcutánea. Se ha recomendado que el incremento de HB no debe exceder de 0.4 g/dl/semana y la HB meta (10.5 - 11.5 g/dl) debe lograrse en un periodo de 12 semanas para evitar el desarrollo de hipertensión arterial severa¹⁵. En nuestros pacientes el incremento promedio de HB por semana fue de 0.3 g/dl y a las 12 semanas se logro la hemoglobina meta, sin mayor descontrol de la presión arterial, por el contrario con descenso leve la presión arterial media.

Previo al inicio del tratamiento, se descartaron causas que limitaran la respuesta a r- HuEpo e incluyeron pérdidas sanguíneas, procesos infecciosos crónicos, deficiencia de folatos y vitamina B12. Solamente se determinó el % de saturación de transferrina para evaluar el perfil de hierro, tomando en cuenta que es un buen parámetro accesible que indica la cantidad de hierro disponible por la médula ósea, para llevar a cabo la eritropoyesis¹⁶. En contraste a los niveles séricos de ferritina que aun cuando indican las reservas tisulares de hierro, una deficiencia funcional de hierro puede acompañarse incluso de niveles séricos normales o elevados de ferritina¹⁷. Sin embargo el parámetro más confiable que indica deficiencia de hierro ya sea real o funcional, es el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (> 10%), analizados en frotis periférico¹⁸. Los valores iniciales del % de saturación de transferrina en estos pacientes ($68.7 \pm 24.4\%$), indican sobrecarga de hierro¹⁷ ($\geq 45\%$), a las 12 semanas de tratamiento estos niveles disminuyeron significativamente, lo que indica un incremento en la demanda de hierro durante la eritropoyesis, por lo tanto es recomendable la determinación de los porcentajes de saturación de transferrina y

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

9

de eritrocitos hipocrómicos cada cuatro semanas durante la fase aguda de tratamiento con r - HuEpo¹⁸. En caso de ser la saturación de transferrina < del 25% y los eritrocitos hipocrómicos > 10% administrar hierro IV para evitar falta de respuesta a r - HuEpo¹⁸. En seis de nuestros pacientes recibieron hierro oral en forma profiláctica, tomando en consideración que en la fase aguda de tratamiento, la deficiencia de hierro puede desarrollarse incluso en pacientes con porcentaje de saturación de transferrina del 40% y niveles de ferritina sérica de 1000 ng/ml, debido a movilización rápida y abrupta del hierro para formar nueva HB¹⁷.

En este grupo de pacientes se utilizó la vía SBC para administrar la r- HuEPO, ya que se ha demostrado por estudios farmacocinéticos su superioridad a la vía IV¹³, en relación a una vida media mayor (24-30 horas), y por lo tanto un efecto más prolongado sobre la eritropoyésis. La dosis utilizadas en estos pacientes (200 U/Kg./por semana) fueron mayores a las recomendadas actualmente (120-150 U/Kg./ semana)²⁰.

Los múltiples beneficios clínicos observados con el uso de r - HuEPO, se logran con hemoglobinas metas de 10.5 - 11.5 g/dl, y hematocritos de 33- 35%; no hay evidencias que confieran beneficios adicionales con HB mayores¹⁵. Por lo que consideramos que los niveles de HB y HTO alcanzados a las doce semanas en nuestros pacientes son adecuados.

Al las doce semanas de tratamiento se observó incremento en los niveles de urea (NS) y en los niveles de K ($p < 0.02$) probablemente relacionado a una mayor ingesta dietética por incremento del apetito.

En conclusión, en este grupo de pacientes en diálisis crónica intermitente y anemia tratados con r-HuEPO por vía subcutánea se obtuvieron valores meta de HTO y HB recomendados en otras series, a las 12 semanas de tratamiento sin efectos colaterales graves, con descenso significativo del porcentaje de saturación de transferrina a pesar de niveles basales que sugieran sobrecarga de hierro; por lo que la evaluación del estado de hierro es obligada previo y durante el tratamiento con r-HuEPO, para evitar deficiencias agudas y optimizar la dosis de r - HuEPO.

Referencias:

1. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure; Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35: 134-148, 1989.
2. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liano F, Jimenez Mena M, Ortuno J: Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: A prospective study. *Clin Nephrol* 35: 280-287, 1991.
3. Wizemann V, Schaffer R, Kramer W: Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Nephron* 64: 202-206, 1993.
4. McMahon LP, Dawborn JK. Changes in quality of life at comparative levels of hemoglobin after long-term treatment with erythropoietin. *Am J Nephrol* 12: 358-362, 1992.
5. Bárány P, Freyschuss U, Pettersson E, Bergstrom J. Treatment of anaemia in haemodialysis patients with erythropoietin: long term effects on exercise capacity. *Clin Sci* 84: 441-447, 1993.

6. Schaefer RM, Kokot F, Heidland A. Impact of recombinant human erythropoietin on sexual function in haemodialysis patients. *Contrib Nephrol (basel)* 76: 273-282, 1989.
7. Sennesael JJ, Van der Niepen P, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 40: 121-8, 1991.
8. Pollock CA, Wyndham R, Collett PV, Elder G, Field MJ, Kalowsky S, Lawrence JR, Waugh DA, George CRP. Effects of erythropoietin therapy on the lipid profile in end-stage renal failure. *Kidney Int* 45: 897-902, 1994.
9. Pérez García R, Anaya F, García de Vinuesa MS, Gómez Campdera F, Golcochea M, Moreno M, Valderrábano F. Evolución de la tasa de anticuerpos linfocitotóxicos en pacientes en diálisis en tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 14: 333-340, 1994.
10. Winearis CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by haemodialysis. *Lancet* 2 (857):1175-1177, 1986.

11. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 316: 73-78, 1987.
12. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin: practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 10: 607-614, 1995.
13. Ashai NI, Paganini EP, Wilson JM. Intravenous Versus Subcutaneous Dosing of Epoetin: A review of the Literature. *Am J Kidney Dis* 22 (2)S1: 23-31, 1993.
14. Valderrábano F, Jones EHP, Mallick NP: Report on management of renal failure in Europe. XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 10 (suppl 10): 5-29, 1995.
15. Muirhead N, Bargman J, Burgess E, Jindal KK, Levin A, Nolin L, Parfrey P. Evidence-Based Recommendations for the Clinical Use of Recombinant Human Erythropoietin. *Am Kidney Dis* 26 (2)S1: S1-S24, 1995.
16. Kooistra MP, Van Es A, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron metabolism in patients with anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *B J Haematol* 79: 634-639, 1991.

17. VanWick DB. Iron Management During Recombinant Human Erythropoietin Therapy. *Am J Kidney Dis* 14 (2)S1: 9-13, 1989.
18. Macdougall IC, Cavill I, Hulme B, Bain B, McGregor E, McKay P, Sanders E, Coles GA, Williams JD. Detection of functional iron deficiency during treatment: a new approach. *Br Med J* 304:225-226, 1992.
19. Valderrábano F. Recombinant erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 12 (S1): 2-9, 1997.
20. Valderrábano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 50: 1373-1391, 1996.