

## Eritropoyetina recombinante humana en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis

María del Carmen Popoca Martínez,\* Iván Henríquez Moreu,\* Antonio Méndez Durán,\*\* Jorge Revilla Beltri,\*\*\* Aarón Molina Pérez\*\*\*

### RESUMEN

**Objetivo:** evaluar el efecto de la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica, en etapa de prediálisis, y su repercusión en la calidad de vida.

**Material y métodos:** se seleccionaron 20 pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis, a quienes se realizó biometría hemática completa y química sanguínea en cada visita médica; la escala de calidad de vida se aplicó en la visita inicial y final del tratamiento. Se administraron 50 UI/g de eritropoyetina recombinante humana por vía subcutánea como dosis inicial, dos veces por semana, durante 24 meses.

**Resultados:** se observó mejoría en la concentración de hemoglobina y el hematócrito, los valores en la escala de calidad de vida mejoraron en comparación con los valores basales.

**Discusión:** el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana en pacientes con enfermedad renal crónica produce efectos positivos en su estado general. La mayoría tuvo sensación de bienestar, que no se explica sólo por corregir la anemia, sino por el efecto global del medicamento.

**Conclusiones:** la eritropoyetina recombinante humana produce a largo plazo efectos satisfactorios en la calidad de vida; por tanto, es útil en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica; prediálisis; eritropoyetina; anemia; calidad de vida; México.

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of the study is to evaluate the effect of two years of therapy with human recombinant rHu-EPO in anemia in the patient with Chronic Renal Disease (CRD) in predialysis phase and its effects on the quality of life.

**Patients and methods:** 20 patients with CRD in predialysis phase were studied. Each one of these patients carried out every visit a complete blood count and blood chemistry; the scale of KDQOL was applied at visit 1 and at the final visit. The initial dose recommended was 50 UI/Kg of rHu-EPO, twice per week, administered by subcutaneous injection during the duration of study, scheduled for 24 months.

**Results:** The haemoglobin and hematocrit levels increased in all patients included in this project; in general, the quality of life improved in this group of patients compared from baseline.

**Discussion:** The recombinant human erythropoietin in patients with chronic renal disease produces positive effects in its general state. We observed sensation of well-being, that is not only explained to correct the anemia, but by the global effect of the medicine.

**Conclusions:** human recombinant erythropoietin in a long term produces satisfactory effects in the quality of life; therefore, he is useful in patients with anemia and chronic renal disease.

**Key words:** chronic renal disease; predialysis; erythropoietin; anemia; quality of life; Mexico.

\* Hospital General Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México, DF, México.

\*\* Hospital General Regional Núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). México, DF, México.

\*\*\* Probiomed, SA de CV. México, DF, México.

Correspondencia: Dra. María del Carmen Popoca Martínez. Hospital General Darío Fernández Fierro (ISSSTE). Av. Revo-

lución 1182, colonia San José Insurgentes, CP 03900, México, DF, México. E-mail: mcpopoca@yahoo.com.mx  
Recibido: marzo, 2008. Aceptado: mayo, 2008.

Este artículo debe citarse como: Popoca MMC, Henríquez MI, Méndez DA, Revilla BJ, Molina PA. Eritropoyetina recombinante humana en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis. Rev Esp Med Quir 2008;13(2):55-59.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

**E**l tratamiento de la anemia y sus síntomas es importante en el control del paciente con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis. La anemia es frecuente en individuos hospitalizados y de la consulta externa de padecimientos crónicos.<sup>1</sup>

Antes del advenimiento de la eritropoyetina recombinante humana (rHu-EPO) las transfusiones representaban la única alternativa para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica.<sup>2,3</sup>

El equilibrio en la concentración de hemoglobina y el hematócrito es lo que permite al paciente realizar sus actividades laborales y personales de una manera cercana a la normalidad. Para determinar la respuesta al tratamiento se utiliza el grado de corrección de la anemia.<sup>4,6</sup>

La rHu-EPO se prescribe para el mantenimiento hematopoyético en pacientes con anemia por enfermedad renal crónica, particularmente en la fase de diálisis, en la etapa tardía de la enfermedad.<sup>7-9</sup> En México se receta desde hace más de 15 años.

Esta hormona es indispensable para la estimulación, proliferación, desarrollo, maduración y supervivencia de los eritrocitos. Su mecanismo de acción es la unión con receptores celulares específicos, donde las células eritroides tienen más de 400 en su superficie.<sup>2</sup> Hace poco se demostró su efecto en diferentes tejidos.<sup>10</sup>

La eritropoyetina recombinante humana se produce en México mediante técnicas especiales de ingeniería genética. Se administra a pacientes con enfermedad renal crónica para mantener en equilibrio el hematócrito, la concentración de hemoglobina sin necesidad de transfusiones sanguíneas y reducir el riesgo de infección por el virus de la hepatitis B, C y VIH.<sup>11</sup>

La rHu-EPO tiene amplio límite de dosificación, lo que permite su prescripción inocua en pacientes con poco o mucho tiempo de evolución de la enfermedad. Hasta la fecha se han aplicado más de 5 millones de dosis de eritropoyetina recombinante humana en México. Su principal indicación es en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica.

La enfermedad renal crónica es una de las 10 primeras causas de atención médica en los servicios de nefrología de los hospitales de tercer nivel de México, lo que implica un gasto importante de recursos materiales,

económicos y humanos; además, es una causa frecuente de incapacidad física y repercute en las actividades cotidianas de los pacientes, incluida la laboral.<sup>1</sup>

El tratamiento con eritropoyetina recombinante humana ha reducido la cantidad de transfusiones sanguíneas y, probablemente, también reduzca la discapacidad y evolución de la enfermedad. Se ha demostrado que la rHu-EPO produce efectos en los eritrocitos de la médula ósea y la circulación.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica, en etapa de prediálisis, y su repercusión en la calidad de vida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 20 pacientes con enfermedad renal crónica en fase de prediálisis (estadio III - IV de las guías K/DOQI)<sup>12</sup> de entre 32 y 60 años de edad (11 mujeres y nueve hombres), cuyas concentraciones de depuración de creatinina fueran de 17 a 39 mL/min, sin haber recibido algún tratamiento en investigación o algún tipo de eritropoyetina, y que se comprometieran a continuar en el estudio durante dos años.

A todos los pacientes se les efectuaron exámenes nefrológicos al inicio y durante las visitas mensuales (biometría hemática completa, química sanguínea con depuración de creatinina y hemoglobina glucosilada basal) que se compararon con los análisis al final del tratamiento.

Se les adiestró para la autoaplicación subcutánea del tratamiento, siguiendo los requerimientos específicos de asepsia y antisepsia.

En la visita inicial y final (mes 24) se aplicó la escala de KDQOL-1.3 (Kidney Disease Quality of Life Scale) (cuadro 1) y se realizaron exámenes físicos, medición de peso y tensión arterial en cada una.

La eritropoyetina recombinante humana se administró por vía subcutánea, dos veces por semana, durante 24 meses. La dosis inicial fue de 50 UI/kg, cuyos ajustes se realizaron según la concentración de hemoglobina y reacción al tratamiento. El incremento objetivo de la hemoglobina fue de 1 a 2 g/dL por mes; en los pacientes en quienes no se alcanzó se realizaron ajustes en la dosis, de 25 UI/kg, en intervalos de cuatro semanas. Cuando el

**Cuadro 1.** Escala KDQOL-1.3 (*Kidney Disease Quality of Life Scale*)

Preguntas	Concepto
1, 2, 22	Salud en general
3, 4	Salud física y actividades cotidianas
5	Estado emocional y trabajo
6, 10	Enfermedad y actividades sociales
7	Cuánto dolor físico ha tenido
8	Limitación de las actividades diarias a causa del dolor
9	Relacionada con los sentimientos
11	Relacionada con su estado de salud
12	Enfermedad renal y vida diaria
13	Relacionada con el estado de ánimo y la concentración
14	Relacionada con los síntomas
15	Relacionada con las limitaciones físicas y dietéticas
16	Relacionada con la sexualidad
17, 18	Relacionada con el sueño
19	Relacionada con los familiares y amigos
20, 21	Relacionada con el empleo
23, 24	Relacionada con el cuidado y atención en diálisis

grado de aumento en hemoglobina fue inferior a 1 g/dL al mes, se realizó otra aplicación más por semana de 50 UI/kg, para un total de tres a la semana.

Diversos estudios indican que los pacientes que inician el tratamiento con concentraciones muy bajas de hemoglobina (< 6 g/dL) requieren dosis de mantenimiento mayores que quienes la inician por encima de 8 g/dL; este último grupo de pacientes puede requerir dosis semanales de tan sólo 100 UI/kg.<sup>2</sup>

Se determinó la concentración sérica de hierro antes y durante el tratamiento; en los casos necesarios se administraron 200 mg/día de sulfato ferroso por vía oral.

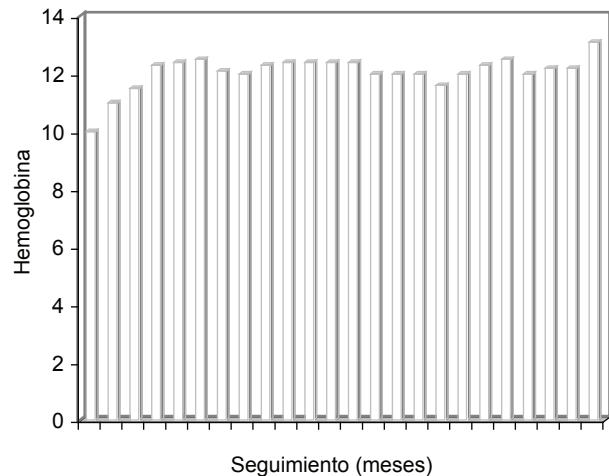
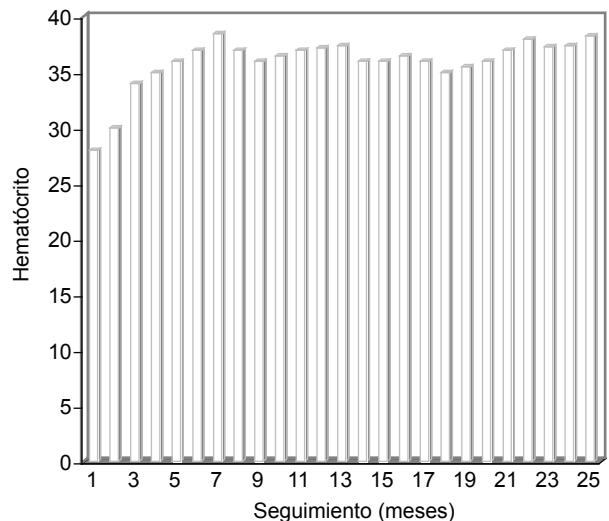
Para evaluar la calidad de vida se utilizó la prueba de Wilcoxon como método estadístico.

## RESULTADOS

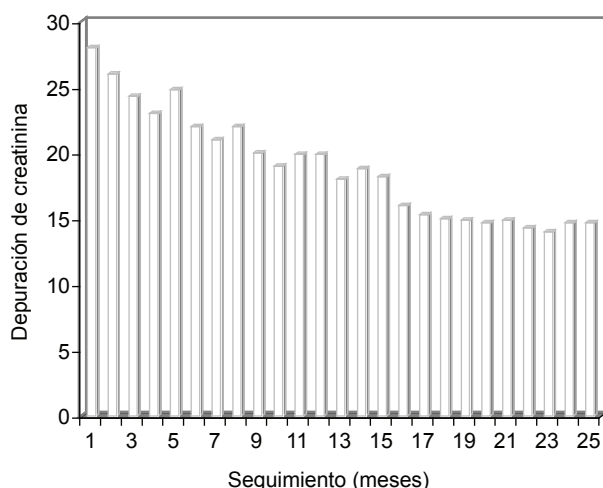
El promedio de edad fue de 54.3 años. La causa principal de enfermedad renal crónica fue la diabetes mellitus tipo 2. La media del índice de masa corporal inicial fue de 25.6 kg/m<sup>2</sup> (21.8 a 26.5 kg/m<sup>2</sup>) y el final de 26.5 kg/m<sup>2</sup>

(21.0 a 35.5 kg/m<sup>2</sup>). El 55% de los pacientes incrementó, en promedio, 9% su peso; 35% tuvo decremento de 7% y el resto se mantuvo en su peso inicial.

Se observó mejoría en la concentración de hemoglobina (figura 1) y hematócrito (figura 2).

**Figura 1.** Concentración de hemoglobina durante 24 meses (las barras representan el promedio).**Figura 2.** Hematócrito después del tratamiento con eritropoyetina (las barras representan el promedio).

A pesar del deterioro en la función renal, manifestado a través del grado de depuración de creatinina (figura 3), la concentración de hemoglobina y el hematócrito se mantuvieron estables debido al efecto de la eritropo-



**Figura 3.** Depuración de creatinina después del tratamiento (las barras representan el promedio).

yetina recombinante humana (al continuar el proceso natural de la enfermedad renal disminuye la producción endógena de eritropoyetina, por lo que la respuesta hematopoyética se atribuye al medicamento en estudio).

Se comprobó la tolerancia a largo plazo del tratamiento, predominante en la médula ósea. No hubo toxicidad en ningún órgano.

La concentración de depuración de creatinina permaneció superior a 20 mL/min durante el primer año, quizá favorecido por el mantenimiento regular de oxigenación en el riñón.

La escala de calidad se compone de 24 preguntas con diversos incisos (cuadro 1). El análisis de calidad de vida se divide en tres aspectos:

- 1) Calidad de vida en general: se obtiene del promedio de las preguntas 1 a 11.4 del cuestionario
- 2) Calidad de vida en relación con la enfermedad renal: se obtiene del promedio de las preguntas 12.1 a 14.11 del cuestionario.
- 3) Calidad de vida en relación con las actividades de la vida diaria: se obtiene del promedio de las preguntas 15.1 a 21 del cuestionario.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron las molestias en el sitio de aplicación, que se resolvieron sin necesidad de recetar otro tratamiento. Ninguno de los pacientes tuvo reacciones adversas que obligaran a suspender el tratamiento.

Las repercusiones del tratamiento en la tensión arterial fueron mínimas e indistinguibles de la enfermedad de base. No hubo incremento en la concentración de plaquetas ni eventos hematológicos relacionados con el tratamiento.

## DISCUSIÓN

La administración de eritropoyetina recombinante humana en pacientes con enfermedad renal crónica produce efectos positivos en su estado general. La mayoría tuvo sensación de bienestar, que no se explica sólo por corregir la anemia, sino por el efecto global del medicamento, más allá de su función estimulante de la hematopoyesis, la cual requiere una investigación diseñada para tal fin.

La respuesta observada fue similar a la publicada por otros autores, en relación con los efectos en la anemia y calidad de vida.<sup>12</sup>

La concentración de hemoglobina y hematocrito aumentaron en todos los pacientes, lo que refleja mejoría general en su estado físico. No se reportó ninguna hospitalización o muerte durante el estudio.

En general, el estado de ánimo mejoró, según lo observado en las encuestas de calidad de vida, por la influencia del tratamiento.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento con eritropoyetina recombinante humana produce a largo plazo efectos satisfactorios en la calidad de vida; por tanto, es útil en pacientes con anemia y enfermedad renal crónica.

## Agradecimientos

A Probiomed, S.A. de C.V. por el apoyo para la realización de este estudio y al Dr. Camilo Ríos, del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, por el análisis estadístico.

## REFERENCIAS

1. Méndez DA, Barajas AR, Rivera RG, Méndez DE. Eficacia de la eritropoyetina humana recombinante en la corrección de la anemia en pacientes en fase de prediálisis y repercusión en la calidad de vida. *Nefrol Mex* 2004;25(1):15-20.

2. Jungers P, Choukroun G, Ovalin Z, Robino C, et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:307-12.
3. Valderrábano F. Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(Suppl 1):S13-8.
4. Stivelman J. Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(Suppl 3):S29-35.
5. Pickett J, Theberge D, Brown W, Schweitzer SU, Nissenson AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1122-30.
6. The Cochrane Database of Systematic reviews. The Cochrane Library. 2002.
7. Furuland H, Torbjörn L, Ahlmen J, Christensson A, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):353-61.
8. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Working Party for European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1-50.
9. Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):S23-8.
10. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, et al. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1425-30.
11. Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad Med J* 2003;79:367-76.
12. NFK-DOQI. Clinical Practice Guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 1997;30(Suppl 3):S192-240.