

Instituto de Nefrología “Abelardo Buch López”. La Habana.

SOBRE EL COMPORTAMIENTO DE LOS REQUERIMIENTOS DE ERITROPOYETINA EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN UN PROGRAMA DE DIÁLISIS PERITONEAL DOMICILIARIA

Raúl Bohorques Rodríguez^{1¥¶}, Yanet Álvarez González^{2¥§}, Lianet Noa Fernández², Sucel Pérez Canepa³, Yuliet Ballard Álvarez³, Yannia Pompa Rosales³.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) cursa inexorablemente con anemia.¹ La destrucción de la arquitectura renal afecta profundamente la capacidad del aparato yuxtglomerular para producir eritropoyetina (EPO) que sostenga la producción medular de eritrocitos.²⁻³ De resultas de ello, se hace obligatorio la administración de exógena de EPO como forma primaria de tratamiento de la anemia secundaria a la IRCT, y mejoría de la funcionalidad y calidad de vida del nefrópata crónico.⁴⁻⁵

El Programa Cubano de Diálisis dispone de eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) para la administración en los pacientes atendidos en el país en cualquier terapia de sustitución de la función renal.⁶⁻⁸ Se han redactado pautas y recomendaciones para las dosis de administración de la rhEPO, la frecuencia de uso de la misma, y la duración del tratamiento. Estas pautas establecen protocolos *ómnibus* para los pacientes con ERC en los que la aparición de anemia aconseje el uso de este recurso terapéutico. Sin embargo, los requerimientos de rhEPO podrían depender de las características

individuales de cada enfermo, incluidas el modo de diálisis y la duración de la terapia sustitutiva; lo que obligaría a realizar los ajustes correspondientes al programa de suplementación con rhEPO.

El presente trabajo se condujo para describir los requerimientos de rhEPO en 51 pacientes atendidos en el Programa Nacional de Diálisis Peritoneal a Domicilio (DPD) del Instituto de Nefrología “Abelardo Buch López” de La Habana (Cuba) entre Diciembre del 2007 y Diciembre del 2013. La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes. Prevalcieron los hombres sobre las mujeres. La tercera parte de los enfermos tenía edades > 60 años. La edad promedio fue de 51.6 ± 11.5 años. La hipertensión arterial, la Diabetes mellitus y las glomerulopatías primarias fueron las causas principales de la pérdida de la función renal. En este punto, se ha de señalar que el Registro Nacional de Enfermedad Renal Crónica, Diálisis y Trasplante Renal ha reportado desde el año 2009 un incremento de las causas desconocidas de IRCT, y cuyo número supera en prevalencia a las glomerulopatías.

¹ Médico, Especialista de Primer Grado en Nefrología. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Nefrología.

³ Licenciada en Enfermería.

[¥] Profesor Auxiliar. [§] Investigador agregado. [¶] Investigador Titular.

Recibido: 18 de Julio del 2016. Aceptado: 21 de Septiembre del 2016.

Yanet Alvarez González. Departamento de Diálisis Peritoneal. Instituto de Nefrología “Abelardo Buch López”. Calle 26 esquina a Rancho Boyeros. La Habana. Cuba.

Correo electrónico: alvarezyanet@infomed.sld.cu

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sujetos a diálisis peritoneal a domicilio (DPD) que participaron en el presente estudio. Se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de pacientes en cada estrato de la categoría. También se muestra la media \pm desviación estándar de los años de edad del sujeto.

Característica	Hallazgos
Sexo	Masculino: 30 [58.8] Femenino: 21 [41.2]
Edad	\leq 60 años: 35 [68.6] > 60 años: 16 [31.4]
Edad, años, media \pm desviación estándar	51.6 \pm 11.5
Enfermedad causante de la pérdida de la función renal	Hipertensión arterial: 21 [41.2] Diabetes mellitus: 12 [23.5] Glomerulopatías primarias: 11 [21.6] Enfermedad poliquística renal: 4 [7.8] Otras: [¶] 3 [5.9]
Procedencia del enfermo	Hemodiálisis: 16 [31.4] Sin otro tratamiento anterior: 35 [68.6]
Tiempo de permanencia en diálisis peritoneal	Hasta 12 meses: 17 [33.3] Entre 1 – 5 años: 32 [62.8] + 5 años: 2 [3.8]

[¶] Otras: Nefropatía obstructiva (1), Daño post-radiaciones (1), No filiada (1).

Tamaño de la serie: 51.

Fuente: Registros del estudio.

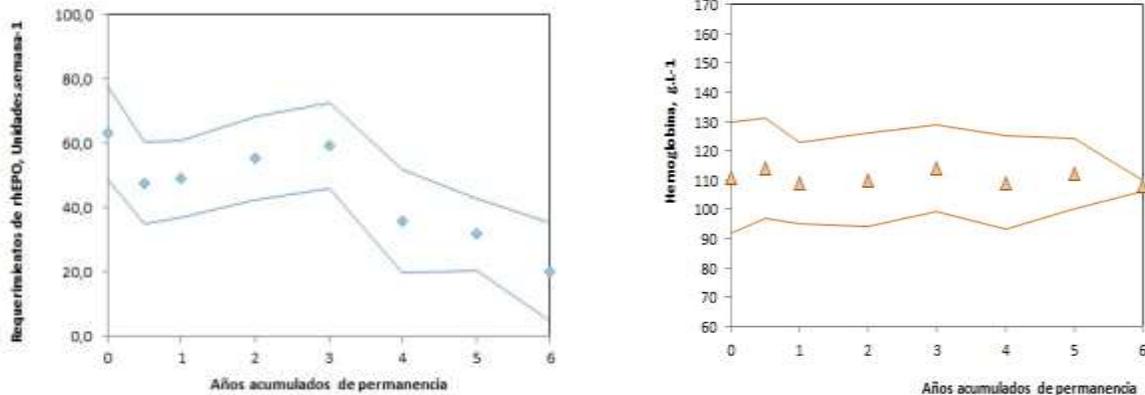
Fecha de cierre de los registros: 25 de Marzo del 2014.

Las tendencias observadas conducen a pensar que existe un subdiagnóstico de las glomerulopatías en la población cubana, lo que se traduce en cada vez más pacientes que arriban a la etapa final de la ERC, y en los que no se puede establecer la condición causante de la pérdida de la función renal debido a la inefectividad de los estudios histopatológicos en ese momento diagnóstico.

El 62.8% de los enfermos había permanecido entre 1 – 5 años en el programa de diálisis peritoneal. La tercera parte de los pacientes había recibido hemodiálisis con anterioridad. El Índice de Masa Corporal (IMC) promedio fue de $23.8 \pm 1.7 \text{ Kg.m}^{-2}$. Todos los pacientes sostenían valores del $\text{IMC} > 18.5 \text{ Kg.m}^{-2}$.

La Figura 1 muestra el comportamiento de la hemoglobina sérica en los pacientes sujetos a DPD. La hemoglobina fue independiente del tiempo acumulado de permanencia en el programa. Los valores promedio se estimaron en 111 g.L^{-1} . La Figura 1 muestra también el estado de los requerimientos semanales de rhEPO distribuidos según el tiempo acumulado de permanencia en el programa de diálisis peritoneal. Los requerimientos semanales de rhEPO se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes. Según las guías cubanas, la dosis estándar de rhEPO para un paciente en diálisis oscila entre 10 – 12 gramos por cada kilogramo de peso corporal por cada semana de tratamiento. Las dosis prescritas de rhEPO se administraron por vía subcutánea para prevenir el riesgo de contaminación por manipulación del circuito de diálisis.

Figura 1. Comportamiento del *status* hemoglobínico en los pacientes sujetos a diálisis peritoneal a domicilio (DPD). *Izquierda*: Requerimientos de eritropoyetina recombinante (rhEPO). Los resultados se exponen después de transformación logarítmica de los valores originales. *Derecha*: Valores de hemoglobina. En cada instancia se muestran los intervalos al 95% de confianza para el descriptor del *status* hemoglobínico.



Tamaño de la serie: 51.

Fuente: Registros del estudio.

Fecha de cierre de los registros: 25 de Marzo del 2014.

Los requerimientos de rhEPO disminuyeron a medida que se acumulaban los años de permanencia del paciente en el programa DPD ($r^2 = 0.69$; $p < 0.05$). Durante los primeros 3 años de permanencia del paciente en el programa DPD los requerimientos estimados de rhEPO fueron de 55 unidades.semana⁻¹. Estos requerimientos disminuyeron a la mitad después de los 3 años en DPD. Sin embargo, los requerimientos de rhEPO fueron independientes de la condición causante de la pérdida de la función renal (datos no mostrados).

Los métodos continuos de diálisis peritoneal entraron a formar parte del arsenal terapéutico cubano para la IRC-T a partir del año 2007.⁵⁻⁷ Desde esa fecha el número de pacientes incorporados al programa se ha incrementado paulatinamente. En el caso

particular de la DPD, por primera vez en el país se le ofrece a la población necesitada de diálisis iterada un modelo depurador basado en el autotratamiento, así como la posibilidad de elección entre dos terapias sustitutivas (una de ellas conducida en una unidad hospitalaria y administrada por el personal de salud). Las circunstancias de la penetración de la DP continua en el sistema cubano de salud pudieran explicar la demografía corriente de esta modalidad dialítica, en particular, la concurrencia de personas jóvenes, de la mediana edad, y ancianos; además de la presencia de individuos laboralmente activos con serias pretensiones de mantener ese *status* a pesar de la condición de salud.

Se ha reportado que el número de pacientes que desarrollan anemia mientras permanecen en DP es menor que el de

aquellos que lo hacen durante la hemodiálisis (HD).⁹ Es probable que la producción intraperitoneal de eritropoyetina contribuya a este evento.¹⁰ Igualmente, se ha descrito que los requerimientos de EPO en los sujetos que reciben DP son menores en un 20 – 30% respecto de aquellos a los que se les administra HD.¹¹⁻¹² Se ha de hacer notar que muchos de los pacientes admitidos en el programa de DPD son tratados con estimuladores de la eritropoyesis en la etapa predialítica como forma de aliviar las complicaciones de la anemia asociada a la ERC. No obstante este hecho, fueron llamativos los requerimientos discretos de EPO necesarios para el mantenimiento de niveles estables de hemoglobina (estimados en 30 unidades.semana⁻¹ tras 3 años de permanencia en DPD), comparados con los demandados para el mismo fin durante la HD.

La serie de estudio incluyó un número significativo de pacientes nefrópatas que se iniciaron en el programa de DPD tras haber recibido HD. La supresión de las pérdidas sanguíneas y la hemólisis que pueden presentarse en el circuito extracorpóreo, así como la regularidad del estado de la volemia, sin que ocurran hemodiluciones cíclicas, pueden todas haber contribuido al descenso de los requerimientos de EPO. Asimismo, la eliminación eficaz de las toxinas urémicas involucradas en la inhibición de la eritropoyesis y la síntesis endógena de EPO, junto con la producción extrarrenal de EPO por parte de macrófagos peritoneales, explicarían la corrección de la anemia en los pacientes en DPCA con dosis menores de rhEPO.

Se ha de señalar que el número de pacientes disminuyó a medida que se prolongó la permanencia de los mismos en el programa DPD, por propia definición de la gestión y las características del mismo. Solo 2 enfermos acumulaban 6 (o más) años de permanencia en el programa. En consecuencia, el “agotamiento” de la serie

de estudio respecto del tiempo de permanencia puede introducir sesgos en el estudio del comportamiento de los requerimientos de rhEPO en la DPD. No obstante, estos pacientes con permanencias “extremas” requerían un número menor de dosis de rhEPO para mantener cifras estables de hemoglobina cuando se les comparó con otros que compartían tiempos similares de permanencia en HD, lo que validaría en última instancia la hipótesis guía de este estudio. A medida que se extienda el alcance del programa DPD y un número mayor de nefrópatas se beneficien del mismo, se podrá modelar mejor el comportamiento de los requerimientos de rhEPO en la DPD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. (2012). Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) anemia work group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 2(Suppl):S279-S335.
2. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, Pereira BJ. Anemia: An early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:803-812.
3. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. *Cleveland J Med* 2006;73:289-297.
4. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-48.
5. Santana Porbén S. La anemia asociada a la Enfermedad Renal Crónica. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2014;24(2 Supl):S81-S89.
6. Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera Valdés R. Eficacia del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana cubana (Epocim) en pacientes

- anémicos hemodializados. Rev Habanera Ciencias Médicas 2004; 3(10):5-10.
7. Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera Valdés R. Broad use of Cuban recombinant human erythropoietin (ior-EPOCIM) in dialysis patients at the Institute of Nephrology. MEDICC Review 2005;7(5):0-0. Disponible en: http://www.medicc.org/publications/medicc_review/0505/cuban-medical-literature-2.html/. Fecha de última visita: 13 de Mayo del 2016.
 8. Pérez-Oliva JF, Casanovas-González ME, García I, Porrero PJ, Valenzuela CM, Hernández T, Lagarde M, Casanova Y, Avila Y, Vargas A, Bobillo H, Herrera R, López-Saura PA. Comparison of two recombinant erythropoietin formulations in patients with anemia due to end-stage renal disease on hemodialysis: A parallel, randomized, double blind study. BMC Nephrol 2005;6(1):5. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/6/5/>. Fecha de última visita: 13 de Mayo del 2016.
 9. Li S, Foley RN, Collins AJ. Anemia, hospitalization, and mortality in patients receiving peritoneal dialysis in the United States. Kidney Int 2004; 65:1864-9.
 10. Chandra M, Clemons G, Sahdev I, McVicar M, Bluestone P. Intraperitoneal production of erythropoietin with continuous ambulatory peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 1993;7:281-3.
 11. Snyder JJ, Foley RN, Gilbertson DT, Vonesh EF, Collins AJ. Hemoglobin levels and erythropoietin doses in hemodialysis and peritoneal dialysis patients in the United States. J Am Soc Nephrol 2004;15:174-9.
 12. Coronel F, Herrero JA, Montenegro J, Fernandez C, Gandara A, Conesa J; *et al.* Erythropoietin requirements: A comparative multicenter study between peritoneal dialysis and hemodialysis. J Nephrol 2003;16:697-702.