



Evaluación de Eritrogen (Eritropoyetina Alfa Clausen - Eritropoyetina Iclos[§]) en el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. Uruguay 2006.

Dr. Juan Nin, Investigador Principal del Centro de Diálisis de CRANI,
Dra. Marta Pereira, Investigadora Principal del Centro de Diálisis de CENEPA,
Dra. Delia Pereira, Investigadora Principal del Centro de Diálisis de COMERO,
Dra. Margarita Amato, Investigadora Principal del Centro de Diálisis de COMEPA,
Dra. Estela Citrín, Departamento Médico Laboratorios Clausen S.A.,
Dra. Constanza Olivera Jiménez, Departamento Médico Laboratorios Clausen S.A.,
Prof. Adj. Est. Ramón Álvarez. Estadístico.

RESUMEN

El uso clínico de eritropoyetina ha permitido mejorar el tratamiento de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis. El presente estudio describe la experiencia de los centros de diálisis de Paysandú, Rocha, Canelones, Treinta y Tres y Lavalleja, a partir de enero de 2004, con el uso de ERITROGEN en 82 pacientes. Treinta y ocho pacientes comenzaron su tratamiento con ERITROGEN y otros 44 estaban recibiendo otra marca comercial de eritropoyetina antes de comenzar a recibir ERITROGEN. La vía de administración elegida fue la subcutánea. Se evaluó la respuesta tanto en términos de recuperación de la anemia, como en términos de tolerancia al tratamiento con ERITROGEN. La dosis promedio al sexto mes de tratamiento fue de 5.000 UI por semana, siendo los valores de hematocrito y hemoglobina alcanzados ampliamente satisfactorios. Además, ningún paciente debió suspender el tratamiento debido a eventos adversos.

Eritropoyetina Recombinante, Anemia, Insuficiencia renal crónica, Índices de eritrocitos

ABSTRACT

The clinical use of erythropoietin has allowed physicians to improve the management of anemia in patients with chronic renal failure in dialysis. This study shows the

*Correspondencia: Dra. Estela Citrín.
Laboratorios Clausen S.A.
Bulevar Artigas 3896. Montevideo - Uruguay.
estela.citrin@clausen.com.uy*

Los Dres. Juan Nin, Delia Pereira, Marta Pereira y Margarita Amato, y los integrantes de los centros de investigación declaran no tener conflictos de interés.

§ En Uruguay Eritrogen, Laboratorios Clausen S.A., en América Latina Iclos Biotecnología (Roemmers Hi Tech)

experience of several dialysis units in Uruguay (Paysandú, Rocha, Canelones, Treinta y Tres y Lavalleja), since January 2004, with the use of ERITROGEN in 82 patients. Thirty eight patients started their treatment with ERITROGEN, while forty four had been receiving another brand of erythropoietin, before starting treatment with ERITROGEN. The route of administration chosen was SC. The response was analyzed in terms of anemia recovery and treatment tolerance. At month 6, the mean dose used was 5.000 UI per week, reaching very satisfactory hematocrit and hemoglobin values. No patient had to end treatment due to adverse events.

Keywords: Erythropoietin, Recombinant, Anemia, Renal Insufficiency, Chronic, Erythrocyte Indices

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

La Eritropoyetina es una hormona glucoproteica, sintetizada principalmente a nivel renal, en respuesta a la disminución de la tensión de oxígeno a nivel de las arterias renales. Su función es estimular la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides a nivel de la médula ósea, regulando así el hematocrito, los niveles de hemoglobina plasmáticos y la cantidad de glóbulos rojos circulantes.

En condiciones fisiológicas los valores del hematocrito (Hto) se encuentran en el rango de 41-50% para los hombres, y de 35-46% para las mujeres, y los valores de la hemoglobina (Hb) se encuentran en el rango de 13,8 a 17,2 g/dl para los hombres, y de 12,0 a 15,6 g/dl para las mujeres. Se denomina anemia a la disminución del número de hematíes que condiciona una baja concentración de hemoglobina plasmática. Ésta puede deberse a pérdidas sanguíneas, eritropoyesis deficiente, hemólisis excesiva, o a una combinación de éstas y otras alteraciones. La asociación entre anemia e insuficiencia renal fue observada por Richard Bright hace ya 160 años. Se desarro-



lla tempranamente en el curso de la insuficiencia renal, progresando con ella⁽¹⁾. Su presencia es un elemento clínico importante, incluso para el diagnóstico mismo de la insuficiencia renal. La anemia contribuye sustancialmente a la incapacidad y al deterioro de la calidad de vida del paciente renal⁽¹⁾.

La anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica es predominantemente de tipo regenerativa y normocítica (VCM 80-100 fl). En general, se instala lentamente y las manifestaciones clínicas son las mismas de la anemia crónica; suele ser bien tolerada. Los síntomas incluyen fatiga, disnea e insomnio, entre otros, y al examen físico se constata palidez cutáneo-mucosa. Al agravarse la anemia se ponen en marcha los mecanismos de compensación respectivos.

La anemia de la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis puede explicarse por diferentes mecanismos: disminución de la producción de eritropoyetina; hemodilución, por un balance positivo de sodio y agua; menor respuesta medular a la eritropoyetina, mediada por toxinas urémicas; hemólisis, mediada también por toxinas urémicas, pero a su vez también por la destrucción de eritrocitos durante la hemodiálisis; déficit de hierro por pérdidas digestivas (gastritis urémica) y carencias nutricionales⁽¹⁾. Sin embargo, de todos los mencionados, la disminución de la producción de eritropoyetina endógena, dada por una disminución del volumen de masa renal, es el mecanismo principal de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estos pacientes manejan valores de eritropoyetina más bajos, junto a un menor nivel de eritropoyesis, comparado con otros pacientes con el mismo grado de anemia⁽¹⁾.

MARCO INSTITUCIONAL

FONDO NACIONAL DE RECURSOS

Los tratamientos sustitutivos de la función renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal) son cubiertos financieramente en el Uruguay por el Fondo Nacional de Recursos (FNR)⁽⁹⁾.

Este organismo es una persona pública no estatal que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada, a toda la población sin distinciones, siendo el único requisito para acceder a ellos el tener algún tipo de cobertura médica pública o privada.

El FNR, comenzó a funcionar el 1º de diciembre de 1980, rigiéndose por la Ley 16.343, del 24 de diciembre de 1992, y ha sido la herramienta fundamental para permitir

que todos los pacientes insuficientes renales crónicos que necesitaran tratamiento lo recibieran en forma altamente especializada y totalmente igualitaria.

Los actos médicos cubiertos son efectuados por prestadores privados o públicos, denominados Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAE), debidamente habilitados por el Ministerio de Salud Pública (MSP).

El FNR asegura que los procedimientos cubiertos por su financiación se realicen con el máximo de calidad y eficiencia, conforme a los avances científico-técnicos, vigilando y evaluando la calidad de atención, así como sus resultados.

CENTROS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Los centros que participan en este estudio son los siguientes:

Centro 1: Canelones, Minas y Treinta y Tres – CRANI (Centro Regional de Asistencia Nefrológica Integral). Se trata de tres centros de hemodiálisis regionales extrahospitalarios, situados en Lagomar (Canelones), Minas y Treinta y Tres; tres de los diecinueve departamentos de la República Oriental del Uruguay. Dichos centros tienen una población de 60, 50 y 50 pacientes en tratamiento dialítico, respectivamente. Toda la actividad asistencial y la gestión están reguladas por un Manual de Normas y Procedimientos. El personal de enfermería está integrado a un plan de educación permanente denominado Competence in Practice (GambroHc) y el centro integra un programa de control de calidad internacional, con evaluaciones mensuales. La dirección y gestión, así como la administración de estos Centros, se realiza en forma coordinada y conjunta.

Centro 2: Paysandú - COMEPA (Cooperativa Médica de Paysandú). Es un centro de diálisis institucional sanatorial, ubicado en el departamento de Paysandú. Se asiste en promedio a 78 pacientes.

Centro 3: Rocha - COMERO (Cooperativa Médica de Rocha). Es un centro nefrológico regional sanatorial que atiende a todos los pacientes del departamento de Rocha. Asisten como promedio a 40 pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Centro 4: Canelones (Pando) - CENEPA (Centro Nefrológico de Pando - Canelones). Es un centro extrahospitalario de hemodiálisis regional ubicado en la ciudad de Pando (departamento de Canelones). Se atienden un promedio de 60 pacientes que provienen de zonas aledañas, tanto de zonas suburbanas como de zonas rurales, en un radio aproximado de 40 km.



CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LOS CENTROS PARTICIPANTES

Todos los centros tienen pretratamiento y tratamiento de agua completo con ósmosis inversa. Los centros CRANI tienen además generador de ozono en la recirculación.

Todos tienen equipos de hemodiálisis con UFC y bicarbonato como buffer.

En todos ellos las fibras se reprocesan manualmente, conservándose en cloruro de sodio al 30% más ácido acético al 1%.

Se cuenta con una licenciada en enfermería universitaria por turno, trabajándose en general en tres turnos. La relación auxiliar de enfermería-paciente es de 1 a 3, de acuerdo a las normas nacionales vigentes.

Los pacientes asistidos, todos cubiertos financieramente por el FNR, provienen tanto del sector público (MSP) como del sector mutual, en proporciones aproximadamente iguales.

ANTECEDENTES

Históricamente los pacientes con insuficiencia renal que desarrollaban anemia tenían un alto requerimiento transfusional. A pesar del conocido riesgo que este procedimiento conlleva, representaba la alternativa más eficaz para paliar la signosintomatología de estos pacientes⁽³⁾. Con el advenimiento de la eritropoyetina recombinante humana (rhu-Eritropoyetina) a fines de los 80 y gracias a la ingeniería genética, resultó factible la obtención de un tratamiento seguro y eficaz para la anemia, sin la necesidad de transfusiones.

⁽³⁾ La eritropoyetina recombinante humana (rhu-Eritropoyetina) es una glicoproteína de 165 aminoácidos producida por tecnología de ADN recombinante en diferentes tipos de células huésped. Las eritropoyetinas disponibles actualmente en el mercado mundial incluyen las eritropoyetinas alfa, beta y omega compuestas por la misma secuencia de aminoácidos pero con diferentes patrones de glicosilación. Esto último depende del tipo de célula huésped en la que son expresadas. Además, presentan diferencias específicas derivadas del proceso de producción⁽⁷⁾. La darbopoetina alfa es un análogo de la eritropoyetina hiperglicosilada. Es producida en células de ovario de hámster chino (células CHO). Más recientemente se ha desarrollado e identificado el activador continuo de la respuesta a la eritropoyetina (CERA), molécula que se encuentra en etapa de investigación.

Entre 1986 y 1987 se reportaron los primeros resultados de los estudios clínicos con eritropoyetina recombinante

humana. Se observó que los pacientes tratados (10 en el Reino Unido y 25 en Estados Unidos) mostraban un aumento en la eritropoyesis, y por lo tanto una elevación de los niveles del hematocrito y de la hemoglobina, junto a un mejoramiento del bienestar general. Al mismo tiempo sus requerimientos transfusionales disminuían marcadamente⁽¹⁾. Las publicaciones referentes a los beneficios del uso de eritropoyetina recombinante humana en pacientes insuficientes renales no han cesado desde las primeras notificaciones, hace ya 20 años.

Posteriormente fueron aclarándose ciertas consideraciones adicionales que resultaron esenciales para un tratamiento con eritropoyetina recombinante humana exitoso, como ser: adecuados depósitos de hierro⁽²⁾, niveles suficientes de folato y de vitamina B12, y un adecuado control de otras condiciones que pudieran afectar los resultados, como ser el hiperparatiroidismo⁽³⁾. También se reconoció la vital importancia de la eficiencia de la diálisis, y se vio que una diálisis de baja eficiencia podría ser una de las razones que afectaban la corrección de la anemia, a pesar de un adecuado tratamiento con eritropoyetina recombinante humana^(1,2).

A pesar de los años que lleva utilizándose la eritropoyetina recombinante humana para el tratamiento de la anemia en pacientes insuficientes renales crónicos, permanece controversial el nivel de hemoglobina requerido para iniciar un tratamiento, y sobre todo el nivel de hemoglobina a alcanzar⁽³⁾. Las recomendaciones actuales sugieren iniciar la administración de eritropoyetina recombinante humana cuando los valores de hemoglobina estén por debajo de 9 g/dl. Sin embargo en muchos pacientes el tratamiento de la anemia no comienza hasta que se inicia la diálisis, lo que implica una importante pérdida de tiempo. Las recomendaciones recientes de la Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI)⁽⁶⁾, sugieren que el objetivo es alcanzar un nivel de hemoglobina de 11 g/dl o mayor, pero evitando mantener intencionalmente valores mayores a 13 g/dl⁽³⁾. Se sugiere abstenerse de corregir la anemia de manera completa por el riesgo de hipertensión arterial, así como de trombosis de la fistula arteriovenosa⁽³⁾. La dosis de inicio de eritropoyetina se encuentra en el rango de 50-100 UI/kg tres veces por semana, mientras que la dosis de mantenimiento debe ser individualizada. Es importante recalcar que para la obtención de los valores de hemoglobina deseados, la dosis deberá disminuirse, pero no discontinuarse su administración, dado que puede ocurrir una abrupta caída del hematocrito⁽²⁾.

La eritropoyetina puede administrarse por inyección intravenosa (IV) o subcutánea (SC). En los pacientes en



hemodiálisis la eritropoyetina comenzó a administrarse IV al final del procedimiento. Posteriormente se confirmó que en forma de inyección SC se conseguían los mismos resultados con una dosis menor⁽⁵⁾.

Como consecuencia del uso de eritropoyetina recombinante humana, la necesidad de transfusiones sanguíneas ha disminuido marcadamente, reservándose éstas solo para emergencias. Este hecho trajo como consecuencia la eliminación de los riesgos de las transfusiones, inclusive la sensibilización por antígenos HLA; proceso que puede llegar a comprometer el éxito de un trasplante renal posterior⁽²⁾.

ERITROGEN (rHu EPO alfa) elaborada por Laboratorios Clausen S.A. es producida en células CHO y presenta los mismos efectos endócrinos que la eritropoyetina endógena.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, para el cual se analizaron las historias clínicas de todos los pacientes en diálisis crónica asistidos en los centros CRANI, CENEP, COMERO y COMEPA, que cumplieran con el criterio de inclusión: recibir tratamiento con ERITROGEN a partir de enero 2004 por al menos seis meses consecutivos.

Los pacientes podían haber iniciado su tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, con ERITROGEN, o haber cambiado a ERITROGEN, luego de recibir otra marca comercial de eritropoyetina recombinante humana. Ochenta y dos pacientes cumplieron con el criterio de inclusión.

En el presente trabajo se describen los hallazgos de los primeros seis meses de tratamiento, dejando los datos de los meses subsiguientes para una evaluación posterior.

El objetivo del estudio es evaluar la recuperación de la anemia y la tolerancia local y sistémica en pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia tratados con ERITROGEN (Eritropoyetina alfa Clausen en Uruguay, Eritropoyetina Iclos en otros países de América Latina) con el fin de describir la performance de este producto luego de seis años en el mercado uruguayo y con casi tres años de experiencia en distintos centros de diálisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los 82 pacientes que cumplieron con el criterio de inclusión, de los 4 centros de diálisis estudiados, fueron divididos en 2 grupos. Un grupo describe a los pacientes que

inician su tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, con ERITROGEN (pacientes nuevos - PN), mientras que el otro describe a los pacientes que ya estaban en tratamiento previo con eritropoyetina recombinante humana, de otra marca comercial (pacientes en tratamiento previo - PTP). Estos 2 grupos pueden ser considerados como pertenecientes a una muestra aleatoria. Podemos pensar que en la ventana temporal definida para el estudio existe un modelo superpoblacional del cual los pacientes del estudio surgen de la realización de una muestra aleatoria. Por lo tanto a los efectos de hacer comparaciones y decidir si existen diferencias entre los grupos se recurre a pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas dependiendo de: las variables en análisis, las características de éstas (simetría), y del número de observaciones. Es decir que según sea el caso se recurrirá a éstas para avanzar en el análisis univariado primario.

La división de los pacientes en estos dos grupos se realizó a los efectos de describir y analizar separadamente el comportamiento de los parámetros analizados.

Teniendo en cuenta la calidad de la información recogida, con un nivel de datos faltantes no despreciable (y esperable teniendo en cuenta el diseño retrospectivo y los criterios terapéuticos diferentes en los cuatro centros considerados) optamos, en una primera etapa, y como antecedente para un posterior estudio, por el análisis mediante herramientas gráficas, sin dejar de tener en cuenta la estructura de correlación "temporal".

RESULTADOS

Características de la población. Se incluyeron en este estudio un total de 82 pacientes entre todos los centros. La distribución de los pacientes por centros es la siguiente: 30,5% se asisten en CRANI, 32,9% en COMEPA, 23,2% en COMERO y 13,4% en CENEP. De los pacientes, 62% (51) son de sexo masculino y 38% (31) de sexo femenino. En cuanto a la procedencia, 92,7% provienen del interior urbano del Uruguay y 7,3% del interior rural. En cuanto al nivel educacional, 14,6% tienen educación primaria incompleta, 30,5% completa, 13,4% tienen educación secundaria incompleta y 23,2% educación secundaria completa; 1,2% de los pacientes tienen educación terciaria incompleta y 7,3% educación terciaria completa. La media de edad de los pacientes resultó de 62,2 años (rango de 22 a 88 años). La distribución por sexo muestra una mayor proporción de hombres en todos los centros.

El 53,7% (44) de los pacientes constituye el grupo de PTP, mientras que el 46,3% (38) constituye el grupo de PN. La



media de edad en ambos grupos fue similar con 62,2 años [23-85] y 62,8 años [22-88] en el grupo PTP y PN respectivamente, lo que los hace comparables en el aspecto edad.

Las características de la población se detallan en la **Tabla 1**.

La causa de la insuficiencia renal crónica (IRC) se analizó agrupando las patologías, tomando como base la codificación de patologías del Fondo Nacional de Recursos:

1. Hipertensión arterial (HTA).
2. Glomerulopatías.
3. Diabetes.
4. Poliquistosis renal.
5. Causa tumoral.
6. Nefropatía tubulointersticial infecciosa.
7. Uropatías obstructivas.
8. Otras (que incluye IRC sin diagnóstico y sin biopsia,

Nefropatía lúpica y Vasculitis).

De acuerdo a esta clasificación, 22% (18) de los pacientes tuvo como causa de su IRC la HTA, en 22% (18) la etiología fue una glomerulopatía, en el 17% (14) diabetes tipo I y II, en 6,1% (5) poliquistosis renal, en 4% (3) causas tumorales, en 4% (3) nefropatía tubulointersticial infecciosa, en 13,1% (10) uropatías obstructivas y en 13,7% (11) la causa de la IRC fue alguna de las agrupadas en "Otras".

La vía de administración de ERITROGEN fue SC en 98,7% (81) de los casos y se administró por vía IV, sólo en 1,3 % de los casos⁽¹⁾.

La dosis promedio de ERITROGEN, utilizada en los seis meses de tratamiento (sin considerar el centro), fue de 4,82 1.000 UI/semana en el grupo de PN y de 4,68 1.000 UI/semana en el grupo de PTP.

Si analizamos la dosis promedio de ERITROGEN, que recibieron los pacientes de acuerdo a si son PN o PTP, vemos que los primeros recibieron dosis de ERITROGEN algo más elevadas en promedio, comparados con los segundos (**Tabla 2**).

En cuanto a los niveles de ferritina, el registro de este dato es variable, dependiendo de las prácticas de cada centro. Entre los 82 pacientes incluidos contamos con valores de ferritina en 71 de ellos, mientras que en los 11 pacientes restantes este dato no fue consignado.

Los valores de las concentraciones de ferritina a lo largo de los seis primeros meses muestran un valor promedio de 436,62 ng/dl [76-919].

Los parámetros de recuperación de la anemia, definidos en este estudio como los valores de hemoglobina y los valores de hematocrito, mostraron diferencias claras en su evolución a lo largo de los seis primeros meses de tratamiento con ERITROGEN en los dos grupos de pacientes (PTP y PN). La **Tabla 3** muestra el promedio mensual de los valores de Hto y Hb en los primeros 6 meses de tratamiento.

El promedio de Hto en el grupo de PN en el primer mes de tratamiento (mes 1) con ERITROGEN fue de 27.06% [20-42]; este muestra un aumento sostenido a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento, inclusive al sexto mes,

Tabla 1. Características de la población.

Pacientes por centro	Frecuencia N (%)
CRANI	25 (30.5)
COMEPA	27 (32.9)
COMERO	19 (23.2)
CENEP	11 (13.4)
Edad Media en años (rango)	62.2 (22 a 88)
Sexo	
Masculino	62% (51)
Femenino	38% (31)
Procedencia	
Interior urbano	92.7 %
Interior rural	7.3%
Nivel Educativo	
Primaria incompleta,	14.6%
Primaria completa,	30.5%
Secundaria incompleta	13.4%
Secundaria completa	23.2%
Terciaria incompleta	1.2%
Terciaria completa	7.3 %

Tabla 2. Promedio de dosis de ERITROGEN mensual por grupo de pacientes. Seis primeros meses de tratamiento.

	Promedio de dosis de Eritrogen recibida por mes (1000 UI)					
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Pacientes en tratamiento previo (PTP)	4,67	4,58	4,54	4,54	4,79	5,02
Pacientes nuevos (PN)	4,24	4,87	4,93	5,04	5,03	4,85



Tabla 3. Valores Promedio mensuales de Hemoglobina y Hematocrito.

	Valor basal	Promedio mes 1	Promedio mes 2	Promedio mes 3	Promedio mes 4	Promedio mes 5	Promedio mes 6
Hematocrito (%)							
Pacientes en tratamiento previo	30,18	30,79	31,24	31,94	31,11	32,24	32,9
Pacientes nuevos	25,79	27,06	28,79	30,81	32,24	32,85	33,11
Hemoglobina (g/dl)							
Pacientes en tratamiento previo	9,75	9,93	9,87	10,15	10,16	10,38	10,69
Pacientes nuevos	8,80	8,85	9,15	9,95	10,55	10,45	10,4

donde alcanza un valor promedio de 33,11% [15-43]. El promedio del valor basal del Hto, entendiéndose por basal al valor de Hto que presentaban los pacientes de este grupo (PN) antes de recibir tratamiento con eritropoyetina, fue de 25,79%.

En el grupo de PTP el promedio de Hto en el primer mes de tratamiento con ERITROGEN fue de 30,79% [18,9-40]; valor más alto si se compara con el grupo de PN. Éste muestra una evolución ligeramente ascendente a lo largo de los cinco meses siguientes de tratamiento, alcanzando un valor promedio de 32,9% al sexto mes de tratamiento [20,3-43]. El promedio del valor basal del Hto fue de 30,18%; entendiéndose por basal en este caso al valor de Hto que estos pacientes presentaban antes de comenzar a recibir ERITROGEN.

Los valores de Hb muestran un comportamiento similar. El grupo de PN, muestra un promedio de Hb al primer mes de tratamiento con ERITROGEN de 8,85 g/dl [6,80-12,6], alcanzando al sexto mes valores de 10,40 g/dl [5.30-13.30]; dichos pacientes presentaron un valor basal de Hb de 8,8 g/dl.

En el grupo de PTP la Hb. basal resultó de 9,74 g/dl, observándose un valor de Hb promedio al primer mes de tratamiento con ERITROGEN de 9,92 g/dl [6-14]. Este grupo muestra un ascenso menos pronunciado pero mantenido, alcanzando valores de 10,69 g/dl [6.40-13.20] luego de 6 meses de tratamiento con ERITROGEN.

Los gráficos de cajas a continuación ilustran estas variaciones (**Gráficos 1 y 2**).

En el **Gráfico 2** se muestra la variación del Hto con respecto al valor basal. El grupo de cajas de la izquierda corresponde a los PTP y el grupo de cajas de la derecha a los PN.

En el **Gráfico 2** se representa la evolución de los promedios mensuales de Hb a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento con ERITROGEN. Se observa en el grupo

de PN (grupo de cajas a la derecha) que el promedio de Hb es más bajo que en el del grupo de PTP, manteniéndose en ambos una tendencia al incremento de los valores promedio.

Debemos destacar que se desconocen los valores de Hb basal en 10 del total de los pacientes, teniendo por lo tanto el dato en 72 de ellos. A lo largo de los meses subsiguientes el registro de Hb tampoco resultó completo, con registros en sólo 58 pacientes en los primero y tercer meses de tratamiento.

En los **Gráficos 3 y 4** podemos ver cómo resulta la evolución individual de cada paciente a lo largo de los 6 primeros meses de tratamiento con ERITROGEN. Cada punto representa un paciente; el valor interpolado al eje de las

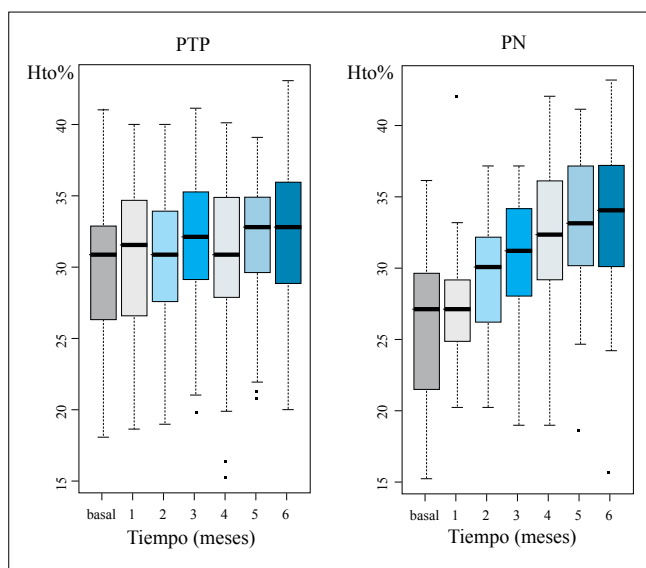


Gráfico 1: Promedio mensual de Hematocrito por grupo de pacientes.

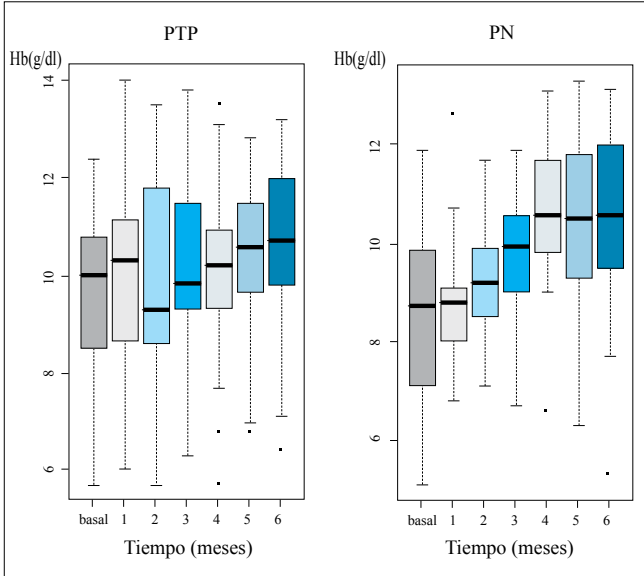


Gráfico 2: Promedio mensual de Hemoglobina por grupo de pacientes.

abscisas y de las ordenadas proporciona el valor de Hto que cada paciente presentó al mes 1 y al mes 6 de tratamiento con ERITROGEN, respectivamente.

Vemos que en el **Gráfico 3** los pacientes (puntos) se encuentran representados de tres maneras diferentes. Los asteriscos corresponden a aquellos pacientes que presentaron un hematocrito al mes 6 mayor al del mes 1. Los cuadrados corresponden a aquellos que presentaron un hematocrito al mes 6 menor al del mes 1, mientras que los triángulos corresponden al grupo de pacientes que parten de un valor de Hto al mes 1 mayor o igual al 35%. El comportamiento de este último grupo de pacientes se discute más adelante.

El **Gráfico 4 (pacientes nuevos)** sigue la misma línea de pensamiento del análisis precedente. En este caso separamos a los pacientes de acuerdo a si pertenecen al grupo de PN o al de PTP.

Para evaluar la influencia del hierro en la respuesta se agruparon los pacientes en tres categorías: aquellos que no habían recibido hierro suplementario, aquellos que recibieron 400 mg de hierro promedio en el mes 6 y aquellos

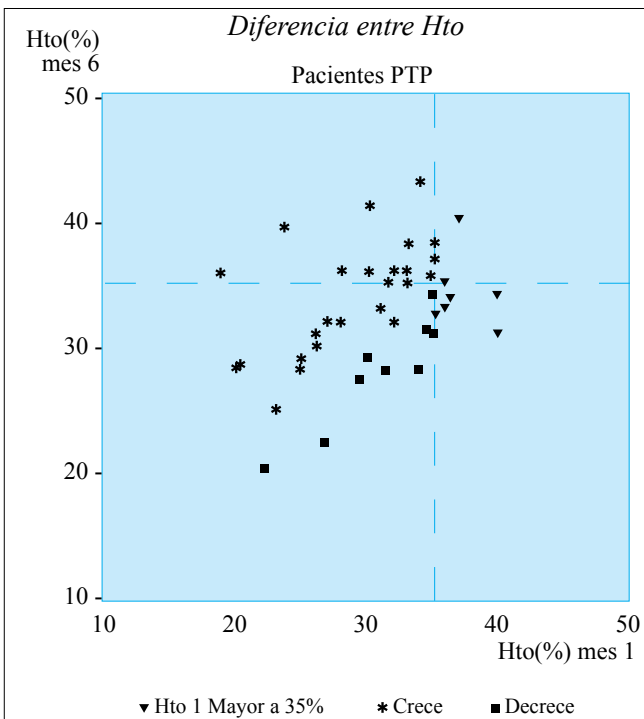


Gráfico 3: Evolución del Hematocrito Mes 1 vs. Mes 6. Pacientes en tratamiento previo (PTP).

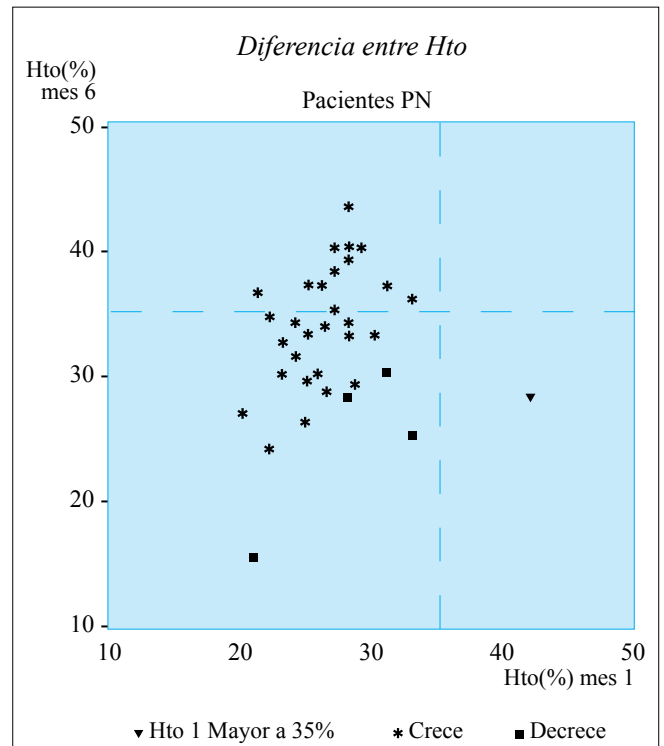


Gráfico 4: Evolución del Hematocrito Mes 1 vs. Mes 6. Pacientes nuevos (PN).



que recibieron más de 400 mg (hasta 800 mg de hierro promedio).

Se evaluó también la relación que existe entre la dosis de ERITROGEN al sexto mes de tratamiento, el valor del hematocrito al mismo mes y el aporte de hierro en cada grupo de pacientes (PN y PTP).

Sometido a una serie de pruebas de hipótesis se demostró que no existe diferencia entre la dosis de ERITROGEN utilizada en los dos grupos de pacientes (PN y PTP) y la administración de hierro; tampoco se observaron diferencias cuando la variable de respuesta fue el nivel de Hto o de Hb alcanzados.

Esto implica que en la población de pacientes estudiada el nivel de Hto y Hb alcanzados al sexto mes de tratamiento con ERITROGEN no depende solamente de la dosis administrada y del aporte de hierro.

En cuanto al análisis de los eventos adversos del total de los pacientes (82) sólo 6 (7,3%) presentaron algún evento adverso a lo largo de los seis primeros meses de tratamiento con ERITROGEN.

Su distribución se describe a continuación en la **Tabla 4**. Como se observa en la **Tabla 4**, no se presentó dolor ni enrojecimiento local en ninguno de los 82 pacientes tratados con ERITROGEN durante los seis meses de tratamiento. Cabe recalcar que ningún paciente debió suspender su tratamiento con ERITROGEN debido a la presencia de eventos adversos.

En cuanto a los requerimientos transfusionales, éstos se documentaron en un total de 6 pacientes. En 5 de ellos se requirió un solo volumen de glóbulos rojos; 3 de ellos per-

tenecen al grupo de PTP y 2 al grupo de PN. El paciente restante, perteneciente al grupo de PN, requirió 3 volúmenes de glóbulos rojos, debido a sangrado.

En todos los casos se descartaron otras patologías, como ser infección o inflamación en curso, presencia de tumores, sangrado o hiperparatiroidismo. Las causas por las cuales los pacientes requirieron transfusiones fueron atribuidas a anemia sintomática o a la necesidad puntual de mejorar el hematocrito antes de un acto quirúrgico, por ejemplo.

DISCUSIÓN

Las recomendaciones internacionales de la National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF/DOQI) establecen criterios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes en sustitución de la función renal en forma crónica.

En la versión actual de las guías⁽⁸⁾ se menciona que el objetivo del tratamiento es lograr valores de hemoglobina entre 11 y 13 g/dl, destacando además los inconvenientes que representan, en términos de morbilidad, valores de hemoglobina mayores a los sugeridos.

La Sociedad Uruguaya de Nefrología en sus recomendaciones del año 2006 ratifica estas cifras a alcanzar.

Si bien recientemente ambas recomendaciones han dejado de referirse al hematocrito como parámetro para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la anemia, en nuestro país este parámetro continúa siendo de uso frecuente. Esto concuerda con los datos recabados en el presente estudio.

Como se mostró en el apartado de Resultados, el grupo de PTP mostró un valor promedio de Hto basal de 30,1%, alcanzando un valor promedio a los 6 meses de 32,9%; la variación en la distribución del recuento de Hto en ese lapso fue significativa (p valor = 0,01774). El grupo de PN tratados con ERITROGEN mostró un valor promedio de Hto basal de 25,8%, llegando a obtener un valor promedio de Hto de 33,1% a los seis meses de tratamiento. La variación en el semestre fue significativa (p valor < 0,0001).

En el análisis de la Hb el grupo de PTP parte de un valor promedio de Hb basal de 9,75 g/dl, llegando a los 6 meses de tratamiento con ERITROGEN, a un valor de 10,7 g/dl; por su parte los PN parten de un valor promedio de Hb algo más bajo: de 8,8 g/dl, alcanzando un valor promedio, a los 6 meses de tratamiento, similar al de los PTP, de 10,4 g/dl.

Para este primer análisis de la población en estudio se tuvieron en cuenta solo los primeros seis meses de tratamiento (tanto en pacientes nuevos, como en pacientes en

Tabla 4: Eventos adversos reportados

Evento adverso	Tipo de paciente		
	Pacientes tratados previamente	Pacientes nuevos	Total
Dolor local	-	-	-
Enrojecimiento local	-	-	-
Agravación de la HTA	3	-	3
Aparición de HTA	-	1	1
Trombosis venosa	-	-	-
Trombosis de la FAV	1	1	2
Total de pacientes que NO presentaron eventos adversos	40	36	76
Total de pacientes	44	38	82



tratamiento previo). Algunos pacientes no logran alcanzar la hemoglobina objetivo en el período de seguimiento analizado. Resta analizar en un período de seguimiento mayor si el valor de hematocrito y hemoglobina planteados logra alcanzarse.

Como se evidencia en el apartado de Resultados, el valor promedio de hemoglobina en los dos grupos, es menor al recomendado por las pautas K/DOQI y por la Sociedad Uruguaya de Nefrología. Esto podría corresponder a que la dosis de eritropoyetina utilizada (incluso previo al cambio de marca comercial) es menor a la dosis sugerida para alcanzar el valor objetivo de hemoglobina. Existen otros factores que podrían influir en este resultado, como es el hecho de que encontramos un subgrupo dentro de los PN, que presenta valores de hemoglobina muy bajos, siendo esperable que requieran más tiempo para poder normalizarlos; en otros casos, el aporte férrico no es el adecuado, así como tampoco lo es el aporte de vitamina B12 y de ácido fólico. Existen además en algunos pacientes factores económicos (los cuales no fueron especialmente consignados como variables) que influyen ciertamente tanto en la continuidad del tratamiento como en la determinación de la hemoglobina como parámetro de seguimiento de tratamiento. Esta realidad hace que estos pacientes no puedan acceder de manera continua al tratamiento, repercutiendo esto a nivel de sus niveles de hemoglobina y hematocrito alcanzados y que tampoco puedan ser valorados de acuerdo a las pautas nacionales e internacionales.

Vemos además que los protocolos de seguimiento en los diferentes centros no son homogéneos, por lo que la obtención de datos seriados de parámetros de recuperación, como ser del metabolismo férrico, fue dificultosa.

No se registraron casos de falta de respuesta a ERITROGEN. Sólo 8% de los pacientes presentó eventos adversos y en ninguno de los casos fue necesario abandonar el tratamiento. El presente estudio evidencia la complejidad en alcanzar valores de recuperación de la anemia óptimos en esta población de pacientes. Según lo detallado anteriormente, esta dificultad puede resumirse como atribuida tanto a aspectos médicos (dosificación de eritropoyetina, carencias específicas de vitaminas y minerales, etc.), económicos (falta de continuidad en el tratamiento, imposibilidad de acceder a la determinación de hemoglobina como parámetro de referencia) como a aspectos propios del paciente, refiriéndonos con este último al cumplimiento inadecuado de las pautas de tratamiento establecidas.

La corrección de aquellos aspectos modificables, antes mencionados, creemos redundará en mejores resultados.

AGRADECIMIENTOS

Deseamos agradecer a las instituciones que permitieron y apoyaron este proyecto de investigación en sus respectivos centros. Además, reconocer la colaboración de los asistentes de investigación y personal de Archivo de las diferentes instituciones sin cuya ayuda no hubiera sido posible realizar la recolección de los datos.

Centro 1: Canelones, Minas y Treinta y Tres - Dr. Juan Nin.

Centro 2: Paysandú - Dra. Marta Pereira, Dra. Mariela Odriozola, Dra. Marianela Pastore, Dra. Carolina Vener

Centro 3: Rocha - Dra. Delia Pereira, Dra. Karina Zubiza, Lic. Enf. Solange Rijo, Lic. Enf. Horacio Sosa.

Centro 4: Pando - Dra. Margarita Amato.

BIBIOGRAFÍA

1. KLAHR, S. Anemia, dialysis, and dollars. *N Engl J Med* 1996; 334(7):461-463.
2. IFUDU, O. Care of patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339(15):1054-1062.
3. REMUZZI, G, INGELFINGER R. Correction of Anemia - Payoffs and Problems. *N Engl J Med* 2006; 355:2144-2146.
4. Tabernero Romo J.M. Medicina interna FARRERAS ROZMAN. Insuficiencia Renal Crónica. Madrid: Ed. Harcourt Volumen II 15a.ed. 2004 1023-25.
5. KAUFMAN, JS. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 1998; 339(9):578-583.
6. The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQITM) National Kidney Foundation 2006 Disponible en <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/>.
7. DEICHER, R, HOR WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: a guide to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2004; 64(5):499-509.
8. CONSENSO ANEMIA 2006. CATEDRAS DE NEFROLOGIA Y HEMATOLOGIA. Sociedad Uruguaya de Nefrología Disponible en <http://nefrouuguay.com>
9. Fondo Nacional de Recursos Disponible en <http://www.fnr.gub.uy>