

Rev. Chil. Pediatr. 63 (6): 303-307, 1992

Efectos de eritropoyetina recombinante humana sobre la anemia y la composición corporal en niños hemodializados

M. Angela Delucchi B.¹; Angel Fuentes Z.²; Eugenio Rodríguez S.¹;
Francisco Cano Sch.¹; Carmen Gloria Busch G.³;
Julia Vásquez P.³; María Luisa Sandoval V.³; Américo Enrique López R.⁴

Recombinant erythropoietin in children under hemodialysis

Recombinant human erythropoietin (rh-EPO) was used in five patients aged 5 to 11 years, under hemodialysis because of chronic renal failure, along three to six months periods, in individual doses of 20 to 30 U subcutaneously two to three times a week, depending on their hemodialysis schedule, aiming to sustain 30% hematocrit and 10 g/dl hemoglobin levels. Significant weekly mean hematocrit increases of 0.41 vol% (range 0.33 - 0.55, $p < 0.05$) were observed in all patients. Two children were given a renal transplant at the fourth month of treatment. In one patient who was withdrawn from the study because of high blood pressure and seizures in the third month of therapy, hematocrit increased from 14 to 20 vol% in that same period. All patients had high serum iron and ferritin at the beginning of the trial, probably because of blood transfusion related iron overload. Serum iron fell but serum ferritin remained elevated by the end of the treatment. Transfusion were no longer needed in all patients after the second month of rh-EPO therapy. The urea kinetics and phosphate and calcium metabolism were not changed during treatment. Serum PTH levels were high at the beginning of the study in all patients. Body composition was improved at the end of treatment which was most significant for the fat mass. One hypertensive patient required higher doses of antihypertensive drugs and in another two it was necessary to increase heparin doses during dialysis. We did not observe thrombus neither echymoses formation secondary to the puncture at the site of the arteriovenous fistula. Recombinant erythropoietin seems to be an excellent alternative for treatment of anemia in patients under hemodialysis for chronic renal failure.

(Key words: Erythropoietin, renal failure, chronic, hemodialysis, anemia.)

1. Unidad de Nefrología y Diálisis, Hospital Luis Calvo Mackenna.
2. Unidad de Lactantes y Nutrición Infantil, Hospital Luis Calvo Mackenna.
3. Enfermera Universitaria. Unidad de Nefrología y Diálisis, Hospital Luis Calvo Mackenna.
4. Tecnólogo Médico. Laboratorio de Investigaciones, Universidad de Chile.

Los métodos modernos de la ingeniería genética han permitido la síntesis de eritropoyetina recombinante humana (rh-EPO) idéntica a la eritropoyetina humana, la que ha tenido su máxima aplicación en la anemia de pacientes con insuficiencia renal crónica (ICR). La mejor calidad de vida y menor requerimiento de transfu-

siones han traído como consecuencia menor sensibilización para el futuro trasplante renal¹, objetivo final del paciente pediátrico en insuficiencia renal terminal².

El retardo del crecimiento que sufren los pacientes urémicos en hemodiálisis es un problema aún no resuelto. Como se sabe, su causa es multifactorial, mencionándose a la anemia como una de las más importantes³. El uso de rh-EPO se ha propuesto como una buena opción para mejorar la anemia y, por ende, el apetito, con aumento de la ingesta proteica y calórica en estos pacientes. El hiperparatiroidismo secundario a la alteración del metabolismo del calcio y fósforo, frecuente en los pacientes hemodializados, se menciona como un factor involucrado en la patogenia de la anemia⁴. Este trabajo se realizó con el propósito de describir en nuestro medio el efecto de la rh-EPO sobre la anemia, composición corporal y metabolismo del calcio y fósforo en pacientes pediátricos hemodializados.

Pacientes y Métodos

Se estudiaron 5 pacientes, dos eran varones, entre 5 y 11 años de edad. Todos eran portadores de insuficiencia renal crónica y estaban sometidos a hemodiálisis por un promedio de 9 (márgenes 1 a 16) meses, antes de recibir tratamiento con rh-EPO (Boehringer-Mannheim GmbH, FRG) por un promedio de 20 (márgenes 16 a 24) semanas. Todos tenían anemia normocroma hiporregenerativa antes de recibir la rh-EPO. El hematocrito inicial era $18,8 \pm 3,5$ vol%, la hemoglobina $6,6 \pm 1,2$ vol% y el porcentaje de reticulocitos corregido de $0,42 \pm 0,2$ vol%. Cuatro de los cinco pacientes eran dependientes de transfusiones y presentaban evidencia de sobrecarga de hierro, con ferremia de $109,8 \pm 38,5$ ng/ml y ferritina de $679,0 \pm 507,0$ µg/dl al comienzo del tratamiento con eritropoyetina.

El estudio se realizó en tres fases. En la primera se registraron parámetros hematológicos, estado de la nutrición y de la función renal, con determinaciones de concentración de urea promedio y velocidad de catabolismo proteico, calcemia, fosfemia, fosfatasa alcalinas y paratohormona. Los criterios empleados para analizar la composición corporal fueron área grasa, área magra, relación peso/talla, índice de Quetelet y albuminemia. Los parámetros hematológicos se siguieron registrando semanalmente; la función renal, metabolismo del calcio y fósforo quincenalmente; ferremia y ferritina cada dos meses. La cinética de la urea⁵ y la nutrición fueron evaluadas al comienzo y término del tratamiento. Durante el segundo período, de corrección, los pacientes recibieron $20 \text{ u} \cdot \text{kg} \cdot \text{dosis}$ de rh-EPO por vía subcutánea al inicio de cada hemodiálisis, la que se modificó hasta obtener hematocrito de 30 vol% y hemoglobina de 10 g/dl. En la tercera etapa, de mantención, la dosis de rh-EPO fue ajustada

de acuerdo a la curva del hematocrito. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba pareada de Student^{6,7}.

Resultados

El hematocrito aumentó en forma significativa en todos los pacientes después del inicio de la rh-EPO, con un incremento semanal promedio de 0,41 (márgenes 0,33 a 0,55) vol%. El hematocrito final de 30 vol% fue alcanzado en dos pacientes después de aumentar la dosis individual de rh-EPO a $30 \text{ U} \cdot \text{kg}$ al sexto mes de tratamiento. Dos pacientes recibieron trasplantes renales al cuarto mes de tratamiento con eritropoyetina recombinante, habiendo alcanzado hematocritos de 24 y 27 vol%. Un paciente debió ser retirado del estudio por sufrir crisis convulsiva, cuando su hematocrito había aumentado de 14 a 20 vol% al cabo de tres meses de tratamiento. La ferremia había disminuido en todos los pacientes al término del tratamiento, pero la ferritina permaneció elevada (tabla 1).

La necesidad de transfusiones disminuyó significativamente ($p < 0,05$) en todos los pacientes y sólo uno debió ser transfundido después de iniciado el tratamiento con rh-EPO. Los valores promedio de creatinina mejoraron significativamente ($p < 0,05$) al final del tratamiento, no encontrándose diferencia para la cinética de la urea y el metabolismo del calcio y fósforo (tabla 2). Todos los pacientes presentaban niveles aumentados de hormona paratiroidea al inicio del estudio. El análisis de la composición corporal mostró incremento en todos los parámetros, que alcanzó significación estadística en el área grasa (tabla 3). En un paciente fue necesario incrementar la dosis de medicamentos antihipertensivos debido al alza en la presión arterial después de un mes de iniciada la terapia. En dos pacientes fue preciso aumentar la dosis de heparina durante la diálisis. No ocurrieron trombosis de la fístula arteriovenosa ni equimosis secundaria a la punción.

Comentario

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que regula la tasa de producción de glóbulos rojos y la adapta a los requerimientos fisiológicos del transporte de oxígeno. Se ha postulado la existencia de un sensor de oxígeno que contro-

Tabla 1
Variaciones de índices hematológicos en cinco pacientes hemodializados tratados con eritropoyetina recombinante humana

Índice	Unidad	Basal		6 meses		Student pareado T	Signific. p <
		\bar{x}	DE	\bar{x}	DE		
hematocrito	%	18,8	3,5	27,6	3,4	13,4	0,001
hemoglobina	g/dl	6,6	1,2	8,9	1,4	7,8	0,01
eritrocitos	%	0,8	0,6	3,4	1,8	2,5	0,1
hematina	$\mu\text{g/dl}$	109,8	38,5	89,0	30,6	2,17	0,1
hematina	ng/ml	679,0	507,0	1 029,0	730,0	1,91	0,1

Tabla 2
Variación de la función renal y metabolismo de Ca y P en cinco niños hemodializados tratados con eritropoyetina recombinante humana

Índice	Unidad	Basal		6 meses		Student pareado T	p <
		\bar{x}	DE	\bar{x}	DE		
hematina	mg%	9,7	4,1	7,9	3,4	2,86	0,05
creatinina	mg%	78,8	11,8	78,7	11,7	0,00	ns
		47,6	14,6	54,3	8,8	0,94	ns
		18,9	5,5	21,8	4,2	1,97	ns
calcio	mg%	7,8	1,0	8,4	0,3	0,56	ns
fosforo	mg%	4,7	0,9	4,9	0,7	0,28	ns
urea	U/l	518,0	370,0	558,0	193,0	0,30	ns

concentración urea promedio.

VCP: velocidad catabolismo proteico

Tabla 3
Variación en la composición corporal de cinco pacientes hemodializados tratados con eritropoyetina recombinante humana

Índice	Basal		6 meses		Student pareado T	p <
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE		
peso braquial	101,6	28,5	150,8	37,7	4,04	0,02
diámetro braquial	97,0	10,4	100,4	6,8	1,05	0,5
circunferencia codo	105,8	6,2	112,2	6,3	2,55	0,1
velocidad de la eritropoyetina*	110,0	12,4	113,8	13,4	2,04	0,1
anemia**	108,0	19,3	124,0	10,1	2,24	0,1

* $\frac{P}{T^2}$

** estándar = 3,5 g/dl

laría su producción, en función al correspondiente aporte de oxígeno. En la actualidad se cree que este sensor estaría localizado en la corteza profunda próxima a la médula renal⁴. Se sabe que la hipoxia aguda determina la acumulación rápida de RNA mensajero específico en el riñón, que precede la síntesis y secreción de la hormona activa, la cual regula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea⁸⁻¹⁰.

A partir de 1985, en que la hormona comenzó a ser utilizada en clínica, numerosas experiencias con la anemia del paciente en IRC han sido publicadas^{10, 11}. En pediatría su uso es más reciente, confirmando lo descrito en adultos^{1, 12}. Nuestros resultados demuestran alzas significativas en hematocrito y hemoglobina, la cual sería dependiente de la dosis de rh-EPO.

Es frecuente encontrar, en los pacientes pediátricos hemodializados y politransfundidos, tasas elevadas de ferremia y ferritina, a diferencia de lo que sucede en los adultos, lo que también fue observado en nuestros pacientes. Aunque los niveles de ferremia disminuyeron con la terapia, la ferritina se mantuvo elevada e incluso experimentó un alza postratamiento, lo que puede ser interpretado como resultado del incremento en las cifras de albúmina plasmática que ocurrió en nuestros pacientes.

Aunque las publicaciones que mencionan el efecto de rh-EPO sobre el crecimiento son aún controvertidas^{13, 14}, nuestra experiencia muestra mejoría sobre todos los parámetros de composición corporal, especialmente en el área grasa, lo que podría traducir un efecto favorable sobre el apetito y el estado general de los niños que los llevaría a mayor ingesta calórica y proteica, siendo esta última anulada por el proceso dialítico.

Algunos investigadores han sugerido que la terapia con rh-EPO puede ser ineficaz en presencia de hiperparatiroidismo^{15, 16}, al parecer esta inhibición estaría relacionada a la sobrecarga de aluminio que produciría una respuesta menor a la rh-EPO y no al aumento de la hormona paratiroidea^{17, 18}. Las variaciones en los parámetros de calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas no demostraron diferencias en nuestros pacientes y el hiperparatiroidismo encontrado no inhibió la respuesta hematológica.

Los valores de creatinina disminuyeron en forma significativa después del tratamiento, esto podría no ser atribuible a la rh-EPO sino al tiempo de hemodiálisis. Los estudios de la ci-

nética de la urea no muestran variación después del uso de rh-EPO.

Aunque un paciente presentó un episodio convulsivo secundario a crisis hipertensiva atribuible a la rh-EPO, no observamos otras complicaciones en nuestra casuística. En este paciente el hematocrito había aumentado de 14 a 20 vol% en tres meses, probablemente incrementos más lentos evitarían esta complicación.

Nuestros resultados concuerdan con publicaciones anteriores que rh-EPO es una excelente alternativa en el tratamiento de la anemia del paciente pediátrico en hemodiálisis y que, cuando el crecimiento en niño se mide no sólo en base a la relación peso/talla, existe mejoría especialmente del área grasa corporal. La respuesta de rh-EPO no se ve modificada por el hiperparatiroidismo en el paciente pediátrico.

Resumen

Se usó eritropoyetina recombinante humana (rh-EPO) —en 5 pacientes de 5 a 11 años de edad con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, todos con ferremia, ferritina y paratohormona sérica elevadas— por vía subcutánea, en dosis de 20 a 30 U · kg · dosis, 2 a 3 veces por semana, durante 3 a 6 meses, procurando alcanzar hematocrito de 30 vol% y hemoglobina de 10 g/dl. El hematocrito aumentó significativamente ($p < 0,05$), con incremento promedio semanal de 0,41 vol% (variación 0,33 a 0,55) en todos los pacientes. Dos pacientes se sometieron a trasplante renal al cuarto mes de tratamiento; otro fue retirado del estudio por hipertensión arterial y convulsiones al tercer mes de tratamiento, habiendo mejorado su hematocrito de 14 a 20 vol%. Las ferremias disminuyeron al término del tratamiento, pero la ferritina permaneció elevada. La dependencia de transfusiones mejoró en forma significativa ($p < 0,05$) en todos los pacientes. La cinética de la urea y el metabolismo del calcio y fósforo no se modificaron con el tratamiento. La composición corporal mejoró en todos los pacientes y significativamente en el área grasa. Un paciente hipertensivo requirió incremento de la terapia antihipertensiva y en dos fue necesario aumentar la dosis de heparina en la diálisis. No hubo fenómenos de trombosis de fístula arteriovenosa ni equimosis secundaria a la punción. La rh-EPO es una

excelente opción en el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis.

(Palabras claves: Eritropoyetina, insuficiencia renal, crónica, hemodiálisis, anemia.)

Referencias

1. *Ridgen S, Montini G, Morris M et al.*: Recombinant human erythropoietin therapy in children maintained by hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 618-622.
2. *Delucchi MA, Cano F, Wolff E, Rodríguez E*: Hemodiálisis en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 1990; 6: 21-24.
3. *Müller-Wiefel DE, Scigalla P*: Specific problems of renal anemia in childhood. *Contrib Nephrol* 1988; 66: 71-84.
4. *Müller-Wiefel DE, Mehis O, Schärer K*: The role of hyperparathyroidism in the pathogenesis of renal anemia. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 63-64.
5. *Cano F, Rodríguez E, Delucchi MA, Wolff E*: Hemodiálisis y "Cinética de la Urea". Un programa computacional. *Rev Med Chil* 1989; 117: 895-898.
6. *Swinscow TD*: *Statistic at Square One* 1978; 7: 33.
7. *Aviva M, Dallal G, Dietz W*: Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body mass index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 839-846.
8. *Schuster S, Wilson J, Erslev AJ, Caro J*: Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. *Blood* 1987; 70: 316-318.
9. *Eschbach JW*: The anemia of chronic renal failure. Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.
10. *Simposium*. International workshop on the treatment of anemia with recombinant human erythropoietin. Cologne, 12-14 March 1989.
11. *Bommer J, Barth H, Schoebel B*: Rh-EPO treatment of anemia in uremic patients. *Contrib Nephrol* 1990; 87: 59-67.
12. *Eschbach J, Adbulhadi M, Browne J et al.*: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage-renal disease. *Ann Intern Med* 1989; 111: 992-1000.
13. *Alexander SR*: Pediatric uses of recombinant human erythropoietin: the outlook in 1991. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 42-53.
14. *Scigalla P*: Effect of recombinant human erythropoietin treatment on renal anemia and body growth of children with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol* 1991; 88: 201-211.
15. *Rees L, Ridgen SP, Chanther C*: The influence of steroid therapy and recombinant human erythropoietin on the growth of children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 556-558.
16. *González R, Rajpoot D, Pomvantz A et al.*: Efficacy of recombinant human erythropoietin in children with anemia of end stage renal disease. *Pediatr Res* 1990; 4: 1957-1961.
17. *Dabbagh S, Ryckart A, Clement K et al.*: A prospective study of recombinant human erythropoietin in children undergoing hemodialysis and continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1990; 4: 41-43.
18. *Grnetzmacher P*: Effect of aluminium overload and hyperparathyroidism on bone marrow response to rh-EPO therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 5: 474-477.
19. *Grnetzmacher P, Ehmer B, Messinger D, Scigalla P*: Response to recombinant erythropoietin in aluminium overload and hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1990; 1: 299-304.