



www.sedyt.org

Guías Consensuadas de Diálisis y Trasplantes

[Enlaces](#)



Fecha de realización del consenso: 2003

Publicado en la revista biomédica "Diálisis y Trasplante" (www.elsevier.es/dialisis)

Anemia Renal

ERITROPOYESIS EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Bustamante, J., Cebollada, J., Cerezo, S., Gutiérrez-Colón, J.A., Martínez-Castelao, A., Mauri, J.M., Monfà, J.M., Ocharan-Corcuera, J., Oliver, J.A., Romero, R.

I. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ANEMIA EPOETIN DEFICIENTE DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA 1. DIAGNÓSTICO DE LA ANEMIA ASOCIADA A I.R.C. EN EL PACIENTE EN DIÁLISIS Y EN PREDIÁLISIS.

(Consenso 1)

1.1. CONCEPTO.

Anemia es toda reducción de las cifras de hematocrito y hemoglobina por bajo del límite inferior de la población correspondiente. Aunque prepúberes y mujeres premenopáusicas ofrezcan niveles de hematocrito y hemoglobina ligeramente inferiores a los observables en el varón adulto y en la mujer postmenopáusica, la razón práctica impone unificar criterios respecto del momento de indicar el inicio del estudio del estado anémico a todo caso con niveles de hematocrito < 36% y Hb < 12 gr/dl.

(COMENTARIO).

Los valores indicativos de normalidad en la eritropoyesis varían en función de la edad y del sexo, así como de la capacidad de fertilidad (1) (tabla 1).

Tabla 1.

ERITROPOYESIS

CONCEPTO DE NORMALIDAD.

CRITERIO ABSOLUTO

HOMBRE Hb 14.5±1.5 Htc 43±6 (37)

MUJER premen. 14.0±2.0 41±5 (36)

menopaus. 15.5±2.0 47±6 (41)

Wintrobe's Clinical Hematology p 2303, 1993.

Aún siendo cierto que niveles inferiores son diagnósticos de anemia, en la insuficiencia renal el inicio del estudio de la anemia cabe cuando la reducción del nivel de Hb sobrepasa el umbral a partir del cual la anemia es capaz de generar morbilidad. Esta circunstancia se ofrece cuando los niveles indicadores de eritropoyesis caen por bajo del 80% del valor medio de normalidad, o sea, cuando el Htc < 36% y la Hb < 12 gr/dl. (2-5) (EVIDENCIA)

(Consenso 2)

1.2. CASOS PARTICULARES.

El diagnóstico de anemia (cifra de Hb-Htc) es relativo, como se ha dicho, por cuya razón deberá ser el criterio médico el que prevalezca en la definición del nivel o niveles de marcador (es) diagnóstico (s) de anemia en situaciones especiales de patologías tales como la hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad diabética, cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica, gestación o disfunción del injerto. En estas circunstancias el criterio médico puede aconsejar corregir-al alza o a la baja- los valores requeridos comunmente para el diagnóstico de anemia. (6-11) (EVIDENCIA).

(Consenso 3)**1.3. MÉTODO.****EXCLUSIÓN DE OTRAS CAUSAS DE ANEMIA**

El diagnóstico de anemia secundaria a IRC exige la práctica de un diagnóstico diferencial que permita excluir otras causas de anemia cual son hemopatías, hemólisis, depresión medular, déficit nutricional, neoplasia, infección-inflamación

crónica, hipotiroidismo, hemorragia y toxicidad, con particular referencia a la toxicidad de fármacos como los inmunosupresores, los IECA o los ARA II.

(Consenso 4)**1.4. PARÁMETROS ANALÍTICOS RELEVANTES.**

La cuantificación de la eritropetinemia no constituye requisito indispensable por lo que, amén de los estudios específicos dirigidos a descartar cada tipo de anemia virtualmente posible, se valorarán- en función de las posibilidades- los siguientes parámetros:

HEMOGLOBINA < 12 gr / dl (EVIDENCIA).

HEMATOCRITO < 36 % (EVIDENCIA).

% ERITROCITOS HIPOCROMOS > 10 % (EVIDENCIA)

HEMOGLOBINA RETICULOCITARIA (OPINIÓN)

FERRITINA > 100 ng / ml (EVIDENCIA)

ÍNDICE DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA > 20 % (EVIDENCIA)

COMENTARIO.

La capacidad diagnóstica de las cifras de Htc y de Hb se hallan en la base de la evidencia para el diagnóstico de la anemia epoetin deficiente, al igual que lo están - como luego se desarrollará- los valores de ferritina sérica y el índice de saturación de la transferrina.

Así mismo, existe evidencia de que en condiciones de normalidad el porcentaje de eritrocitos hipocromos es inferior al 2'5%. Este indicador refleja disponibilidad e incorporación del hierro almacenado. Aplicado al caso particular de la anemia de la IRC se ha objetivado que valores de hipocromia eritrocitaria superiores al 10% son indicativos de ferropenia.

Es escasa aún la documentación concerniente a los niveles diagnósticos de reticulocitos hipocromos o del receptor sérico soluble de la transferrina. El primero parece ser indicativo del estado del metabolismo férrico, mientras que el segundo parece indicar eritropoyesis efectiva. El interés de los datos reportados y la necesidad de mayor conocimientos al respecto son la razón por la cual se cita el método (12,13).

II. METABOLISMO DEL HIERRO Y ANEMIA EPOETIN DEFICIENTE.**2.1. METABOLISMO DEL HIERRO Y DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN EL PACIENTE DIALIZADO.****INTRODUCCIÓN.**

Una eritropoyesis normal precisa, entre otros elementos, de una adecuada disponibilidad del hierro necesario para la síntesis de Hb. (EVIDENCIA)

Los indicadores al efecto (tabla 2) reflejan distintas vertientes del metabolismo del hierro y su aplicabilidad puede verse condicionada por la situación o contextos clínicos. Así, la valoración de la ferritina o de la transferrina podrán ser objeto de cuestión en contextos de estrés, procesos agudos, inflamación, infección o neoplasia, entre otros, en tanto que los indicadores de transferencia e incorporación (% de eritrocitos hipocromos o la tasa de Hb en reticulocitos) pueden perder fiabilidad ante contextos como el hiperesplenismo, posibles intoxicaciones o ante metabolopatías asociadas.

Tabla 2.

INDICADORES (EVIDENCIA)

Fe++BIODISP. ÍNDICE de SAT. de la TRANSF.

Fe++DE DEPÓSITO FERRITINA

Fe++TRANSFERIDO % de ERITROCITOS HIPOCROM.

Hb RETICULOCITARIA (OP)

Al igual que existen disparidades entre los criterios de eritropoyesis de normalidad y los diagnósticos de anemia, se aprecian también divergencias entre los criterios indicativos de metabolismo férrico normal (tabla3) y los indicativos de déficit férrico en el paciente IRC en diálisis (tabla 4). (EVIDENCIA). La razón de estas divergencias radica en la presencia en el paciente insuficiente renal de mecanismos bloqueadores de la transferencia del hierro, en su mayor parte desconocidos.

Tabla 3

INDICADORES Y DÉFICIT FÉRRICO ABSOLUTO (EVIDENCIA).

FERRITINA < 12 ng / ml

ÍNDICE DE SAT. TRANSF < 16 %
ERITROCITOS HIPOCROMOS > 2.5 %

(Consenso 5)

2.2. METABOLISMO DEL HIERRO Y DIAGNÓSTICO DE FERROPENIA EN EL PACIENTE DIALIZADO.

Tabla 4

INDICADORES DE DÉFICIT FÉRRICO EN LA IRC-DIÁLISIS. (EVIDENCIA).

FERRITINA < 100 ng / ml
ÍNDICE DE SAT. TRANSFERRINA < 20 %
ERITROCITOS HIPOCROMOS > 10 %

En el paciente dializado existe consenso internacional documentado en la EVIDENCIA que permite asumir sin duda los valores de ferritina, índice de saturación de la transferrina y % de eritrocitos hipocromos indicados en la tabla 4.

Para mayor certidumbre es menester el indicativo simultáneo de dos de los marcadores indicados. Y ello en la medida de evidencias según las cuales la respuesta a la epoetina es independiente de la tasa inicial de ferritina cuando situada entre 100 y 200 ó mas de 200 ng / ml. (14).

(EVIDENCIA)

(COMENTARIO)

Existen datos consistentes que certifican mayor frecuencia de respuestas con administración de dosis menores cuando los niveles de ferritina sérica sobrepasan los 100 ng / ml. Este criterio indirecto ha servido para definir aproximativamente- que no taxativamente- el dintel de normalidad de los depósitos de hierro en el paciente dializado (15). Ello no excluye la posibilidad de respuesta en el caso concreto pero sugiere fuertemente la necesidad de emplear dosis innecesariamente elevadas (16).

(Consenso 6)

2.3. METABOLISMO DEL HIERRO Y DIAGNÓSTICO DE FERROPENIA EN EL PACIENTE ANÉMICO EN PREDIÁLISIS.

En el caso del paciente en prediálisis, sin embargo, una óptima respuesta a la epoetina, así en frecuencia de respuestas como en requerimientos, puede observarse a partir de niveles séricos de ferritina inferiores (EVIDENCIA). Por ello y en la medida de las dificultades que la administración de hierro entraña en estos pacientes es por lo que en el paciente con IRC en situación de prediálisis se propone considerar la existencia de ferropenia cuando los niveles de ferritina sean < de 60 ng / ml (OPINIÓN), el índice de saturación de la transferina < de 20 % o la tasa de eritrocitos hipocromos > 10 %.

(COMENTARIO)

El paciente con anemia renal epoetindeficiente responde más- con mayor frecuencia- y mejor- con dosis menores- que su homólogo en diálisis. La utilización del hierro de depósito ofrece menor bloqueo y es por ello que no se hallan respuestas ni dosis divergentes según si la ferritinemia inicial fue superior a los 100 ng / ml o moderadamente inferior con un rango entre los 50 – 100 ng / ml. (EVIDENCIA).

Si bien la posibilidad de respuesta eritropoyética admite permitir un mas amplio margen de ferritinemia, los indicadores de ferropenia funcional, el % de eritrocitos hipocromos o el contenido de hemoglobina reticulocitaria no experimentan cambio respecto de los señalados en el paciente dializado. Estos marcadores reflejan la capacidad de transferencia efectiva del hierro en depósito y por tanto su real disponibilidad funcional.

III. CRITERIOS TERAPÉUTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EPOETIN DEFICIENTE DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

3. FERROTERRAPIA.

(Consenso 7)

3.1. OBJETIVOS.

Los objetivos de la ferrotterapia consisten en:

Superar los niveles de ferropenia (EVIDENCIA).

Favorecer la respuesta a la epoetina (EVIDENCIA).

Deberá pretenderse, por tanto:

Alcanzar y mantener los niveles de ferritina entre los 100-300 ng /ml si de un paciente en hemodiálisis se trata. (EVIDENCIA).

En caso del paciente en situación de prediálisis o en diálisis peritoneal debe considerarse alcanzar y mantenerles la ferritina entre los 60-300 ng / ml. (OPINIÓN).

En cualesquier caso el índice de saturación de la transferrina deberá superar el 20% (EVIDENCIA) sin superar el 50% (OPINIÓN).

De general aplicación es también el logro de una tasa de eritrocitos hipocromos < del 10%. (EVIDENCIA).
La no asunción del IST objetivo o de una tasa de hipocromia eritrocitaria < 10% permitirá situar el nivel de ferritina en los 500 mg. Valores de ferritina superiores a los 500-600 mg pueden constituir riesgo (OPINIÓN) y no conllevan incremento significativo de la eritropoyesis salvo en caso de apreciarse incremento del % de eritrocitos hipocromos. (EVIDENCIA).

(Consenso 8)

3.2. PREVENCIÓN DE LOS RIESGOS DE LA FERROTERAPIA IV.

Deberán evitarse:

los efectos adversos derivados de hipersensibilidad detectando al paciente sensible mediante aplicación sistemática del control de tolerancia.(EVIDENCIA)

La saturación de la transferrina mediante adecuado ajuste del tiempo de infusión. (EVIDENCIA)

La sobrecarga de los depósitos férricos, que, aparte de presuponer acúmulo de hierro en órganos y tejidos (EVIDENCIA) puede potenciar el proceso oxidativo (OPINIÓN)

(COMENTARIO)

La respuesta eritropoyética de la epoetina no depende únicamente del estado de los depósitos de hierro. Su naturaleza multifactorial explica la ausencia de correlación entre niveles de ferritina y los niveles de Hb observados tras tratamiento, tanto en los pacientes en prediálisis como en los dializados.(EVIDENCIA). Parece, pues, razonable plantear la ferroterapia en base a un objetivo de ferritina suficiente, entendiendo por tal ese nivel de ferritina que satisface los requerimientos hemopoyéticos inducidos por la epoetina. Toda vez que la mayoría de los casos responde adecuadamente con ferritinemias entre 100-300 ng /ml es razonable sugerir estos valores como primer objetivo. En caso de no respuesta o de respuesta insuficiente resulta aceptable mantener la terapia marcial hasta lograr valores de ferritina alrededor de los 500 ng / ml.(EVIDENCIA).

La ferroterapia no debe ser por defecto ni tampoco por exceso. Ajustar la posología del hierro requiere la monitorización de la ferritina en función de la respuesta eritropoyética (EVIDENCIA). La administración de hierro, y , en particular , su sobredosificación se han asociado a manifestaciones de sobresaturación de la transferrina, shock, y sepsis, así como acumulación en corazón, hígado, páncreas y músculo, además de cefalalgia, algias musculares y otras expresiones mórbidas menores (EVIDENCIA). Siendo, además, el Fe el agente oxidante mas potente, existe la sospecha –no confirmada aún- de su posible implicación en la morbimortalidad cardiovascular de los pacientes dializados (33).

(Consenso 9)

3.3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL HIERRO. VÍA ORAL.

Administración de Fe por vía oral.

El hierro administrado via oral se absorbe escasamente. En los pacientes en prediálisis o en diálisis peritoneal la presencia de IST> a 16% o de ferritinas> 60 ng / ml reducirá todavía mas la capacidad de absorción, mientras que los pacientes hemodializados a ello añadirán la pérdida hemática imputable al procedimiento. (EVIDENCIA)

Consecuentemente:

En todo tipo de pacientes y muy especialmente en los enfermos en prediálisis o en diálisis peritoneal puede ser aconsejable un período de prueba inicial durante 2-4 meses. (OPINIÓN). En este caso las dosis deberán ser de al menos 200 mg / día distribuida en una o tres tomas. (EVIDENCIA).

Su administración se realizará 2-3 horas después de comidas, especialmente en aquellos pacientes tratados con sales cálcicas como quelantes del Pi (EVIDENCIA).

(Consenso 10)

3.4. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL HIERRO. VÍA INTRAVENOSA.

Administración de Fe por vía intravenosa.

La vía intravenosa permite reponer eficazmente el déficit férrico en todos los casos y particularmente en los pacientes en hemodiálisis (EVIDENCIA).

Estará indicada en toda ferropenia en contexto de anemia asociada a insuficiencia renal. Su indicación será preceptiva en caso de ausencia de respuesta a la prueba de administración oral. (EVIDENCIA)

(Consenso 11)

3.5. ADMINISTRACIÓN DEL HIERRO POR VÍA IV.

La ferroterapia exige adecuar la posología y forma de administración según la naturaleza de las sal férrica indicada.

Fe-Sacarosa: (comercializado en España como VENOFER®)

En hemodiálisis: Dilución de 5 ml (100 mg Fe) en un máximo de 100 ml de sol salina 0.9%. Es recomendable realizar un control de tolerancia mediante infusión de 25 ml (25 mg) de la solución en 15 min. En ausencia de reacción adversa se administrará el resto de la perfusión a ritmo no superior a 50 ml en 15 min (la infusión entre 45-120 min garantiza menor incidencia de reacciones adversas). La pauta podrá administrarse entre 1-3 veces por semana hasta

alcanzar los 1000 mg.

En Pre-diálisis y en diálisis peritoneal: Se podrán diluir hasta 10 ml (200 mg Fe) en 100 ml de sol. salina. La frecuencia de administración no puede ser superior a la establecida para los dializados ni debería ser inferior a 1 dosis cada 1-2 semanas hasta alcanzar los 1000 gr de dosis final.

Fe-Gluconato: (Importado. Ferrlecit)

Dilución de 1 ml (62.5 mg) en 50 ml de sol. salina en infusión de 45-60 min. Esta pauta podrá aplicarse entre 1-3 veces por semana, proponiéndose como idóneo no sobrepasar las dos infusiones por semana durante 8-10 semanas.

Fe-Dextrano: (Importado. FERCALYL, COSMOFER, FERUM HAUSSMANN)

En los pacientes en hemodiálisis se administrará tras dilución de 100 mg en 50 ml de sol. salina o glucosada, infundiendo en 30-60 min. Esta pauta se podrá repetir con frecuencia máxima trisemanal y hasta alcanzar una dosis límite de 1000 mg.

La dosis de mantenimiento será de un inyectable (65.2 ó 100 mg, según compuesto férrico) cada 1-2 semanas y en función de los niveles de ferritina. Razones de estabilidad exigen evitar diluciones superiores a la indicada, así como prologar la administración mas allá de 4 horas.

En los pacientes en prediálisis y en diálisis peritoneal las infusiones de hierro deberán intentar respetar los vasos venosos susceptibles de potencial utilización como acceso vascular.

(COMENTARIO)

Existe un reducido grupo de pacientes en prediálisis, que aún es mas pequeño en diálisis peritoneal, capaz de responder satisfactoriamente a los aportes orales de hierro, mientras que en hemodiálisis tal condición es prácticamente inexistente. Este motivo justifica la prueba oral en los primeros y la desaconseja en los últimos salvo que circunstancias especiales obliguen a su recurso.

Debe hacerse hincapié en la necesidad del mas riguroso control de los potencialmente graves efectos adversos asociados a la feroterapia intravenosa. Se debe insistir en la imprescindible necesidad del control de tolerancia, del ajustado de la posología al tipo de sal férrica y de la adecuación de la dosis total a los objetivos de ferritina y de saturación de la transferrina respecto del grado de recuperación de eritropoyesis obtenido.

El Fe-Gluconato se presenta en inyectables de 62.5 y 125 mg. La dosis de 62.5 mg es de uso mas común debido al riesgo de sobresaturación de la transferrina que esta sal férrica ofrece cuando administrada en tiempos de infusión inferiores a 30 min y , particularmente, con la administración de dosis superiores a 100 mg, a pesar incluso en este caso de prolongar la infusión hasta las 4 horas.(EVIDENCIA)

El Fe-Sacarato es de reciente introducción en España por lo que la experiencia acumulada en el país es aún escasa. La documentación europea indica que la posibilidad de que una dosis de 100 mg pueda provocar sobresaturación de la transferrina depende de si la tasa de transferrina sérica es inferior a 180 mg %.(EVIDENCIA)

El Fe-Dextrano ofrece un 0.65% de efectos adversos graves, lo que le hace el mejor tolerado, a poca distancia del sacarato y con diferencia del gluconato. En pre-HD pueden administrarse dosis de 500-1000mg en 250 de solución salina o glucosada en infusión de 60 min.(En Europa se recomiendan dosis de 200-1000)

IV. LA EPOETINTERAPIA.

INTRODUCCIÓN.

Razones de eficacia y ahorro justifican los consejos de las guías dirigidos al empleo casi exclusivo de la vía subcutánea para toda epoetina.(EVIDENCIA).

En prediálisis y diálisis peritoneal la indicación de la vía se sustenta, además, en la medida que evita el castigo de vasos venosos potencialmente necesarios como acceso vascular. Sin embargo, esta vía- en la medida que estos pacientes usualmente se autoadministran el fármaco- no garantiza ni adecuada adhesión ni adecuada conservación doméstica de la epoetina.(EVIDENCIA). La vía peritoneal, aplicable a los pacientes en DP requiere dosis superiores a las indicadas para la vía endovenosa, una manipulación añadida y tampoco garantiza una adecuada conservación.(EVIDENCIA).

En el paciente hemodializado la epoetina se administra vía subcutánea antes de la descoagulación o por vía endovenosa durante la sesión. En este caso la vía endovenosa ofrece ventaja en los casos de adhesión dudosa, manipulación y conservación cuestionables o que rechazan la punción.(EVIDENCIA).

Las recientes disposiciones impiden el uso de la epoetina-alfa por esta vía en razón de prevenir una potencial eritroblastopenia (17) (EVIDENCIA). La reciente descripción de casos de eritroblastopenia asociados epoetina-beta (18) (EVIDENCIA) permite considerar la posibilidad- manifestada por el Laboratorio Amgen en su escrito dirigido a los nefrólogos de fecha 2002- de que podría tratarse de un efecto de grupo farmacológico, por ende extensible a todas las epoetinas.(OPINIÓN).

(Consenso 12)

4.1. EL OBJETIVO DE Hb.

El tratamiento con epoetina debe pretender alcanzar valores estables de Hb entre 12 y 13 gr % (EVIDENCIA). La obtención de estos niveles estables deberá asociarse con frecuencia a la episódica aceptación de niveles de Hb superiores a los 13 gr %. (EVIDENCIA).

(COMENTARIO)

Las guías europea y americana sitúan el objetivo terapéutico de Hb en los 11 gr %. Sin embargo estas mismas guías, en especial la DOQI, señalan beneficios en complicaciones y calidad de vida con objetivos de 12 gr % o superior.(EVIDENCIA).

Multitud de razones- médicas unas y otras no- podrían argüirse, pero lo cierto es que tratando en base a este objetivo una mayoría de pacientes americanos, europeos y, en particular, españoles no alcanzan el nivel de Hb 11 de modo estable (EVIDENCIA) y que los pacientes con Hb inferiores 11 presentan mayor mortalidad anemia-dependiente.(32).

(EVIDENCIA).

(Consenso 13)

4.2. TIEMPO DE ASUNCIÓN DEL OBJETIVO.

La consecución del objetivo Hb 12-13 gr.% deberá tener lugar entre los 2-4 meses de iniciado el tratamiento (OPINIÓN), evitando, simultáneamente, incrementos excesivos de Hb tanto en cantidad como en rapidez. (EVIDENCIA).

(COMENTARIO)

En pacientes de alto riesgo cardiovascular los incrementos con brusca normalización de los parámetros periféricos de eritropoyesis puede asociarse a mayor mortalidad (6) (EVIDENCIA). La incidencia de efectos adversos es inapreciable y comparable a la que se observa en período de mantenimiento cuando el logro del objetivo tiene lugar mas pausadamente. Dilatar a mas de 4 meses la asunción del objetivo no parece deseable pues implica prolongar la patogenicidad propia de la anemia. (OPINIÓN).

(Consenso 14)

4.3. DOSIS DE EPOETINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO.

Las dosis iniciales y la frecuencia de las mismas dependerá de la severidad de la anemia, de la situación prediálisis, DP o HD y de la vía escogida. (EVIDENCIA).

En HD las dosis típicas de epo-beta/darboepoetina por vía subcutánea se sitúan entre 3000-9000 ul/ 15-45 ng / semana en dosis única o distribuida. (EVIDENCIA). En el caso de usar la vía intravenosa el rango de dosis no se modifica y puede emplearse la epoetina alfa. (EVIDENCIA). Como sea que la vía SC ofrece mejores respuestas con dosis menores huelga señalar que las dosis medias de epo-beta / darboepoetina aplicadas por vía SC (4000-5000 ul/ 20-25 ng) serán inferiores a las prescritas por vía IV.(EVIDENCIA).

En DP, cuando no exista opción para las vías SC o IV, se podrá optar por la vía intraperitoneal. En este caso las dosis son un 25-50% superiores a las requeridas en HD, a condición, además, de inyectar la epoetina tras drenaje del dializado y de postponer la siguiente entrada un mínimo de 30 minutos. (EVIDENCIA).

(COMENTARIO)

La darbepoetina no figura en las guías editadas hasta ahora debido a su muy reciente introducción. Las dosis de darbepoetina que se señalan son traducción de las correspondientes a epoetinas alfa-beta, aplicando un coeficiente de transformación 1 ng / 200 ul. Este coeficiente es el propuesto por la firma comercial (19) pero existe cierto grado de evidencia indicativo de que este coeficiente podría situarse en rango superior (1 ng = 230-250 ul) (20).(EVIDENCIA).

La actividad de la darbepoetina es similar independientemente de que se utilice la vía SC o la IV. (EVIDENCIA) (19) Debido a su prolongada vida media es factible su administración quincenal. Esta administración quincenal puede resultar óptima en situaciones estables de tratamientos en los que la vía SC sea la indicada (19).

(Consenso 15)

4.4. TITULACIÓN DE LA EPOETINA.

En período de titulación las dosis de epoetina se ajustarán quincenalmente conforme la respuesta eritropoyética monitorizada semanal o quincenal. (OPINIÓN). Alcanzado el objetivo, en aras de asumir su estabilidad, se monitorizarán los parámetros de anemia mensualmente procediendo al ajuste de dosis en caso necesario. (OPINIÓN).

La titulación conllevará (tabla 5):

incrementos de la dosis de epoetina del 50%

en caso de no haber logrado respuesta y del 25-50% en caso de que la respuesta se mantenga por bajo del objetivo. (OPINIÓN).

reducción de las dosis en un 25 % en el caso de incrementos quincenales de Hb o de Htc superiores a los 2.5 gr% o a 8 puntos, respectivamente.

La caída de la eritropoyesis durante la fase de mantenimiento será indicación para incrementar dosis entre el 25-50%. La actitud frente a incrementos estables de la Hb superiores a los 13.5 gr % deberá depender del criterio clínico, debiéndose contemplar la necesidad de reducir la posología de epoetina en un 25 %. (OPINIÓN).

Tabla 5. EPOETINTERAPIA.

OBJETIVO Hb > 12

DEBE ALCANZARSE EN 2-4 MESES (OPINIÓN)

MEDIANTE DOSIS INICIALES SEMANALES.

(EPO-alfa-beta ul / Darbepoetina ng.

SI IV 3-9000 ul/15-45ng (OPINIÓN). (4-8000 EBPg, 9000 NKF-DOQI, OPINIÓN)

SI SC 4-5000Ul/20-25 ng (OPINIÓN). 6000 (EBPG, OPINIÓN)

SI IP 4-12000Ui/ 20-60 ng (opinión). (6000-12000 DOQI, OPINIÓN)

CONTROL ERITROPOYESIS INICIAL 1-2 SEM(DOQI-EBPG)

(COMENTARIO)

La extrema inhomogeneidad de los pacientes en pre-HD, DP o HD así como de sus respuestas a la epoetina no permite establecer un protocolo temporal estricto para la monitorización del grado de recuperación de la eritropoyesis. (EVIDENCIA).

En la IRC no existe solamente déficit de epoetina endógena sino, también, resistencia a sus efectos.(31) (EVIDENCIA). Es por esta razón por lo que en caso de no alcanzar los 12 gr de Hb se indican incrementos de dosis del 50% y por lo que las reducciones de dosis en caso de superación del objetivo se aconsejan del 25 %. (OPINIÓN).

(Consenso 16)

4.5. EPOETIN RESISTENCIA. DEFINICIÓN.

El paciente insuficiente renal, se halle en pre-HD, DP o HD es un epoetin resistente relativo. Su respuesta a la epoetina es dosis dependiente, sometida ésta a amplia variabilidad interindividual (EVIDENCIA) (24).

Consideraremos la presencia de una epoetin resistencia sobreañadida cuando dosis de epoetina alfa-beta / darbepoetina superiores a las 40000 ul / 200 ng semana, administradas por vía intravenosa, resulten incapaces para alcanzar total o parcialmente el objetivo terapéutico. (OPINIÓN).

(COMENTARIO).

La definición de epoetin resistencia ofrecida por las guías no es coincidente. Mientras que las EBPG hablan de "la mantenida ausencia de respuesta a dosis de 20000 ul / semana" en las NKF-DOQI se define como "la incapacidad para alcanzar el objetivo de Htc/Hb en ausencia de ferropenia tras 4-6 meses de tratamiento con dosis de 450 ul/Kg/semana (IV) o 300 ul/Kg/semana (SC) o bien la incapacidad de mantener el objetivo de Htc/Hb con estas mismas dosis".

Estas dosis de 20000-40000 ul/semana están muy por bajo de las utilizadas en la anemia añadida y debida al cisplatino de determinadas neoplasias, dosis que oscilan entre las 35000-150000 ul / semana y con las que se consigue respuesta eritropoyética aún existiendo múltiples condiciones de epoetin resistencia.

En el paciente en pre-HD, DP o HD la prescripción de dosis superiores a 40000 ul parece que no reporta incremento significativo de respuesta pero no existen datos de estudios que utilicen las dosis empleadas en oncología (21-23).

(Consenso 17)

4.6. EPOETIN RESISTENCIA. MEDIDAS DIAGNÓSTICAS.

Tabla 6.

EVALUACIONES ANTE UNA EPOETIN RESISTENCIA.

REINVESTIGAR CAUSAS DE EPO-RESISTENCIA (EVIDENCIA)

CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO (EVIDENCIA)

ASPIRADO MEDULAR (EVIDENCIA)

Admitir la existencia de epoetin resistencia supone revisar la presencia de factores causales (tabla 6). Entre ellos, y en primer lugar, el cumplimiento (EVIDENCIA). La exigencia de precisar la vía IV a dosis de 40000 ul / 200 ng para epoetinas alfa-beta y darbepoetina, respectivamente, supone garantizar la condición del adecuado cumplimiento (OPINIÓN).

(Consenso 18)

4.7. EPOETIN RESISTENCIA. MEDIDAS TERAPÉUTICAS.

En caso de no apreciarse motivo añadido de epoetin resistencia se deberá recurrir a los tratamientos convencionales de la anemia previos a la introducción de las epoetinas con la exclusión de la terapia androgénica (EVIDENCIA). Deberán, así mismo, optimizarse la nutrición y la pauta difusiva-convectiva. A tal fin deberá instaurarse tratamiento dialítico, inclusive diario, al fin de obtener KtV superiores a 1.8 para la HD (EVIDENCIA) (29,30) o de 2.4 en la DP (OPINIÓN).

En caso de observar ausencia total de respuesta tras de optimizar la depuración extrarrenal deberá suspenderse la administración de epoetina y profundizar en los métodos convencionales (OPINIÓN).

En caso de observar respuesta parcial, entendida como incremento de los niveles basales de Hb y Htc sin alcanzar el objetivo Hb igual o superior a 12, será el juicio clínico el que podrá resolver respecto de la utilización de dosis oncológicas a título de rescate compasivo, por tiempo no superior a las 4-6 semanas y monitorización semanal / quincenal. (OPINIÓN).

(COMENTARIO).

En condiciones normales la epoetin resistencia suele asociarse, en primer lugar, a ferropenia, y, en segundo orden de

frecuencia, a infección –usualmente del acceso vascular-, hemorragias ocultas del TGI, desnutrición y neoplasia (24). La detección de causa de epoetina resistencia debe, obviamente, conllevar intento de su corrección. En ausencia de factor potencialmente causal se recomienda el tratamiento convencional aplicado antes de la disponibilidad de las epoetinas (OPINIÓN). En cualquier caso conviene recordar que el inicio de diálisis y la adecuación de la nutrición resuelve en cierta medida la anemia del paciente en IRC terminal, así como que el aumento de la dosis-frecuencia y convección –con la mejoría nutricional- permite recuperar niveles de eritropoyesis más confortables (28). (EVIDENCIA).

Por desconocer la posibilidad de respuesta a dosis más elevadas, cual en la anemia potenciada por antitumorales, es aceptable el uso puntual y quasi compasivo de estas dosis en el paciente en HD, pero siempre con un semanal/quincenal seguimiento de la respuesta y la permanente monitorización de los posibles efectos adversos. (OPINIÓN).

(Consenso 19)

4.7. EPOETINTERAPIA Y EFECTOS ADVERSOS. MEDIDAS TERAPÉUTICAS.

Los efectos adversos más frecuentes y clínicamente relevantes suelen ser dosis dependientes y obedecer a incrementos de los niveles de Hb / Htc excesivos y producidos en breve tiempo (6). (EVIDENCIA). (Tabla 7).

Tabla 7.

EFECTOS ADVERSOS Y SU TRATAMIENTO. (NKF-DOQI, EBGP)

HIPERTENSIÓN CONTROL FARMACOLÓGICO (EVIDENCIA)
 TROMBOSIS RIESGO EN IMPLANTES PTFE (EVIDENCIA)
 (REBAJAR OBJETIVO Hb (OPINIÓN)
 IAM-MUERTE CARDIOPATÍA SEVERA (EVIDENCIA)
 REBAJAR OBJETIVO Hb (OPINIÓN)
 HEMÓLISIS ANEMIA CEL.FALCIFORMES (EVIDENCIA)
 (HbF+HbS) ENTRE 7-9g/dl (EVIDENCIA)
 (si homocigotos)
 ERITROBLASTOPENIA RETIRAR EPO + INMUNOSUPRESIÓN +
 TRANSFUSIONES.....(EVIDENCIA)

En caso de HTA, hiperkaliemia, disminución de efectividad del tratamiento dialítico o de crisis comiciales se recurrirá a las modificaciones técnicas pertinentes o bien, en su caso, al tratamiento médico correspondiente, reduciendo las dosis de epoetina si la Hb supera el objetivo según indicado anteriormente (28). (EVIDENCIA).

En caso de evento cardiovascular, AVC, trombosis arterial periférica o del implante PTFE usado como acceso vascular o hemólisis se rebajará el objetivo de Hb reduciendo las dosis de epoetina acorde a lo indicado anteriormente (6). (OPINIÓN).

En estas circunstancias será necesario evitar convecciones excesivas o excesivamente rápidas.(EVIDENCIA).

La administración subcutánea de epoetina alfa conlleva riesgo de inducir anticuerpos anti-eritropoyetina y eritroblastopenia o aplasia pura de células rojas. Por esta razón su uso por excluye la vía SC. El tratamiento de la eritroblastopenia requerirá la administración de transfusiones y de fármacos inmunosupresores (26). (EVIDENCIA).

(COMENTARIO).

Las epoetinas constituyen un grupo terapéutico excepcionalmente seguro entre los que configuran la presente farmacopea. La incidencia de efectos adversos que obligan a la retirada del producto es inferior al 2% (14). (EVIDENCIA).

No existen, tampoco, datos que permitan afirmar un nexo de causa efecto entre la epoetina y su efecto proeritropoyético y los episodios CV, AVC o accidentes trombóticos, salvo, probablemente, en el caso de los implantes vasculares de PTFE (6,25). (EVIDENCIA).

La incidencia de eritroblastopenia secundaria a epoetina alfa se ha cifrado en un 20.06 / 100.000 años paciente para la vía SC y del 0.67 / 100000 años paciente con su utilización vía IV (17). La incidencia de aplasia de células rojas en pacientes exclusivamente tratados con epoetina beta –considerando ambas vías conjuntamente- podría situarse en el 0.14 /10000 años paciente (18).

Su detección exige la inmediata retirada del fármaco (EVIDENCIA), que no puede ser substituido debido a la presencia de reacciones cruzadas entre los fármacos del grupo (26,27).(EVIDENCIA).

BIBLIOGRAFÍA

NKF-DOQI . Am J. Kidney Dis. 30 Suppl 3S192-S237.

EBPG. NDT14 Suppl5:S1-S50:1999.

1. Appendix A, Lee GR, et als (eds) in Wintrobe's Clinic al Hematology . Lea&Febiger, p 2303, 1993.

2. Silverberg DS et als. J.Am.Coll.Cardiol 35:1737-1744:2000.

3. Silverberg DS et als. J.Am.Coll.Cardiol 37:1775-1780:2001.

4. Xue JL. Et als. J.Am.Soc.Nephrol. 12:2753-2758:2001.

5. US Renal Data System, USRDS 2002 annual Data Report.Bethesda 2002.

6. Besarab A et als. N.Engl.J.Med. 339:584-590:1998.

7. Nagao K et als. Can.J.Cardiol.13:747-753:1997.
8. Locatelli et als. NDT. 13:1642-1644:1998.
9. Hayashi T et als Am.J.Kidney Dis. 35:25-256:2000.
10. Wakeen et al. Am.J.Kidney Dis. 32:488-493:1998.
11. Mac Dougall IC. NDT.Suppl 2: 18: S 13-S 16: 2003.
12. Kaneko Y et als. Kidney Int. 63:1086-193:2003.
13. Chiang WC et als. Clin Nephrol 58:363-369:2002.
14. Soler-Amigó J, et als. En prep (Registro Cat. Epoetina)
15. Cavill I. NDT. Suppl 5 17:S19-S23:2002.
16. Jacobs C et als. NDT.Suppl 4 15:33-42:2000 (ESAM)
17. Agencia Esp.Medicamento.ref 2002/08
18. Swissmedic. 25.03.2003.
19. The NESP Usage Guidelines Group. NDT 16. Suppl2: S22-S28:2001.
20. Nissenson AR et als. Am.J.Kidney Dis. 40:872-875:2002.
21. Abels RI et als. Oncologist 1:140-150:1996
22. Oberhoff C et als Ann Oncol 9:239-241:1998.
23. Thatcher N et als Br.J.Cancer 80:396-402:1999.
24. Eschbach JW et als. NDT 17 Suppl 5: S2-S7:2002.
25. Churchill DN et als. J.Am.Soc.Nephrol. 4:1809-1813:1994.
26. Casadevall N et als. New Engl J Med. 346:469-475:2002.
27. Eckard KU. et al. NDT 18:865-869:2003.
28. Locatelli F. NDT 17 Suppl 5: S60-S65:2002.
29. Ifudu O et als. New Engl.J.Med. 334:420-425:1996.
30. Movilli et als. NDT 16:111-114:2000.
31. Bosman DR et als. Diab Med 19:65-68:2002.
32. Levin A. NDY 17 Suppl 5:S8-S13: 2002.
33. Stenvinkel P et al NDT 17 Suppl 5.S32-S37:2002.

**Rubió**www.laboratoriosrubio.es