

Instituto Nacional de Nefrología «Dr. Abelardo Buch López». Habana

Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, hipertrofia ventricular izquierda y balance beneficio riesgo en la ERC-3b

Treatment with recombinant erythropoietin, left ventricular hypertrophy and balance benefit-risk in CKD-3b

Jorge F. Pérez-Oliva Díaz^I, Martha Casanova González^{II}, Orosmán Cuesta Panaco^{III}, Osniel Bencomo Rodríguez^{IV}, Beatriz López Torres^V, Claudio González^{VI}, Dr. Liván Cruz Benítez^{VII}, MSc. Idrian García García^{VIII}, Ángela D. Tuero Iglesias^{IX}, Carmen M. Valenzuela Silva^X, Pedro A. López Saura^{XI}

^IDr CM. Especialista de Primer y Segundo Grado en Nefrología. Profesor Titular. Investigador Auxiliar. Jefe del Programa Enfermedad Renal, Diálisis y Trasplante Renal. Instituto Nacional de Nefrología «Dr. Abelardo Buch López» de la Habana. e-mail: insnef@infomed.sld.cu

^{II}Dra. MSc. Esp. 1ro y 2do grado en nefrología. Profesora Auxiliar. Hospital Universitario «Gustavo Aldereguía Lima», Cienfuegos

^{III}Dr. MSc. Esp. 1ro y 2do grado en nefrología.

^{IV}Dr. MSc. Hospital «Comandante Pinares», San Cristóbal. Pinar del Río.

^VDra. MSc. Esp. en Cardiología HCQ J. Albarran, Habana.

^{VI}Dr. MSc. Esp. en Cardiología. Hospital Universitario «Gustavo Aldereguía Lima», Cienfuegos

^{VII}Esp. en Cardiología. Hospital «Comandante Pinares», San Cristóbal

^{VIII}MSc. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología La Habana (CIGB) Molecular

^{IX}MSc. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología La Habana (CIGB) Molecular

^XMSc. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología La Habana (CIGB) Molecular

^{XI}Dr C. Académico. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología La Habana (CIGB) Molecular

RESUMEN

Introducción: la anemia renal es frecuente en la enfermedad renal crónica avanzada (ERC 3b-4) y el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana la mejora pero aún está a debate cual meta de hemoglobina alcanzar y cuál es su repercusión sobre las funciones cardíacas.

Objetivo de este trabajo fue evaluar la mejoría de la anemia tratada con EPOrHu sobre parámetros de la función cardiovascular ventricular izquierda en la ERC 3b-4 y el riesgo beneficioso.

Material y métodos: ensayo clínico abierto, no controlado, no aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, seguimiento durante 56 semanas de seguimiento. Se evalúan los cambios en la Tasa de Filtración Glomerular por la fórmula del MDRD y por ecocardiografía en relación al nivel basal, al final del seguimiento estimada la variación al año de la HVI.

Resultados: se observó un incremento significativo del hematocrito en todos los pacientes al final del estudio ($n = 33$, 0.29 ± 0.02 (V%) versus 0.38 ± 0.03 , P (Wilcoxon) = 0.000. Al eco inicial el 90,9% tenían HVI y al final solo el 78.8% con una disminución de 2.2 mm (14 a 11.8 mm), y una correlación inversa lineal entre la HVI y la mejoría de la hemoglobina ($r = -0.379$; $p = 0.030$). La progresión del daño renal fue lenta (mL/min). En los pacientes diabéticos de 37.2 ± 8.4 versus 34.7 ± 6.7 , (p Wilcoxon=0.119) y en los no diabéticos de $35.1 \pm 7.833.6 \pm 7.7$ (p Wilcoxon= 0.119). El 48.5% de los pacientes presentaron algún tipo de evento adverso, ninguno falleció o comenzó hemodiálisis durante el seguimiento. El Balance Beneficio- Riesgo (EA moderados o graves) estimados por el cálculo del Factor de Bayes fue a favor del Beneficio (FB=1,5).

Conclusiones: la corrección de la anemia renal en pacientes con ERC-3b con EPOrHu cubana mejora la HVI sin provocar otros daños Este trabajo apoya el tratamiento de la anemia severa con EPOrHU.

Palabras clave: anemia, eritropoyetina/ empleo terapéutico y eventos adversos, enfermedad renal crónica, hipertrofia ventricular izquierda progresión.

ABSTRACT

Introduction: renal anemia is a frequent complication among patients with chronic kidney disease (CKD). The introduction of recombinant erythropoietin (rHuEpo) treatment has changed anemia management, but the therapeutic hemoglobin (Hb) target is still under debate, and clinical evidence for its effect on cardiac functions is in discussion.

Objective: this study aimed to explore the effect of pre-dialysis erythropoiesis-stimulating agent (ESA) use on the left ventricular hypertrophy (LVH) or general and renal function protective effect in CKD3b-4 patients. Different than in introducción in Spanish.

Patients and methods: open multicentric assay. A 56-week follow-up dose-response study. The change from baseline to the end of treatment was calculated for glomerular filtration rate by MDRD (GFR,) and, LVH by echocardiography at 24 months.

Results: the treatment significantly increased hematocrit (Htc) in all patients who completed the study ($n = 33$, 0.29 ± 0.02 (V%) versus 0.38 ± 0.03 , P (Wilcoxon)= 0.000. In the beginning 90,9% At the end only the 78.8% the patients had LVH, it was decreased 2.2 mm (14 a 11.8 mm), and significant reverse lineal correlation between the change in the LVH and Hb concentration was noted ($r = -0.379$; $p = 0.030$). Progression of the CKD was slow (mL/min). Diabetics 37.2 ± 8.4 versus 34.7 ± 6.7 (p Wilcoxon=0.119) non diabetics $35.1 \pm 7.833.6 \pm 7.7$ (p Wilcoxon= 0.119). 48.5% of the patients had Adverse effects (AE). No patients died or started in dialysis. The Balance Benefit- Risk (AE moderate or severe) estimated from the Bayes Factor was evidence to the benefit (BF=1, 64).

Conclusion: we observed that correction of anemia with rHuEpo in patients with CKD 3b seems to improve the LVH without another problems and it is beneficial. The results of this study support the treatment of severe anemia with EPO.

Key words: anemia, erythropoetin/ Therapeutic use and adverse effects, chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, progression.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública por su carácter epidémico, la discapacidad que provoca y la mortalidad a ella asociada en etapa pre diálisis o de terapia renal de reemplazo (TRR),¹ su clasificación y estratificación demuestra la afectación sistémica a los diferentes órganos con sus dos complicaciones principales la disminución de la función renal, expresión de una afectación renal cada vez mas agravada, hasta llegar a la etapa de insuficiencia renal (ERC-3a, 3b, 4 o 5 con necesidad de TRR y el daño cardiovascular.²

La anemia es muy común en la ERC avanzada, es una toxina urémica por la hipoxia generalizada que provoca, un factor de riesgo de mortalidad, hipertrofia ventricular izquierda, eventos adversos cardio-vasculares, y pobre calidad de vida en los pacientes.³

La introducción y aprobación de empleo clínico de la Eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu) y otros agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), a partir de 1989 se considera un avance mayor en el tratamiento de los pacientes en diálisis de suplencia cuya única alternativa terapéutica para evitarla era el empleo de transfusiones sanguíneas con los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas, sobrecarga de hierro, y de hipersensibilización inmunológica de cara a un trasplante entre otros.⁴

La estrategia de tratar la anemia en etapas de ERC 3b-4 con menor afectación sistémica se aprecia adecuada y lógica. Estudios internacionales muestran que la mejoría en el control de la anemia con EPOrHu puede disminuir la masa ventricular izquierda al corregir total o parcialmente la hipertrofia ventricular izquierda (HVI).^{5,6} Otros factores de riesgo en el desarrollo de la HVI en estos pacientes además de la anterior y de la hipertensión arterial, son la edad, el género masculino, la presencia de diabetes, el acceso vascular para hemodiálisis constituido por la fistula arteriovenosa interna nativa proximal, la hipervolemia, el medio interno urémico, el stress oxidativo y el hiperparatiroidismo secundario.⁷

Está demostrado que la HVI es la manifestación cardiovascular más frecuente, es un factor independiente de mortalidad cardiovascular en la ERC avanzada y que la anemia y la hipertensión arterial son sus principales factores causales.⁸

Un meta análisis de los estudios clínicos controlados y aleatorizados diseñados con el objetivo de demostrar que la corrección de la anemia mejoraría los resultados a largo plazo concluye que la administración de AEE para normalizar la Hemoglobina (Hb) e»12.5 g/dL ponen de manifiesto un riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares comparado con metas de la Hb entre 9.0 y 12.0 g/dL.⁹

Cuba emplea sus EPOrHu nacionales desde 1998,^{10,11} con buenos resultados en la corrección de la anemia y de seguridad en pacientes en terapia renal de reemplazo dialítica. Con el objetivo de contribuir al debate y evaluar las implicaciones de la

mejoría de la anemia tratada con EPOrHu sobre parámetros de la función cardiovascular ventricular izquierda (HVI, FE, VSVI, y VDVI) obtenidos por ecocardiografía en pacientes con ERC en etapa 3b y su seguridad (progresión o no de la disfunción renal estimada según la fórmula MDRD) y los eventos adversos para lo cual se estimó el Balance Beneficio-Riesgo se efectuó la presente investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico abierto, no controlado, no aleatorizado, multicéntrico, prospectivo, Seguimiento de un año desarrollado en tres servicios nefrológicos del país Instituto Nacional de Nefrología «Dr. Abelardo Buch López» de la Habana, Hospitales Clínico Quirúrgico Docente Gustavo Aldereguía Lima, provincia de Cienfuegos y Comandante Pinares, provincia de Pinar del Río.

Se incluyeron pacientes con ERC 3b, (filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD entre 45-30 ml/min), portadores de anemia renal moderada concentraciones hemoglobina (Hb) \geq 10.5 y % Hematócrito (Hto) \geq 30 procedentes de las consultas de ERC avanzada de los hospitales seleccionados.

La EPOrHu cubana empleada, Heberitro[®], producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba, se presenta como solución líquida inyectable en bulbos conteniendo 2000 UI/ 1mL de eritropoyetina humana recombinante, es producida por la técnica de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO), con una actividad específica > 40 UI/ μ g, estabilizado con albúmina sérica humana en solución tampón fosfato de sodio a pH=7.0 producido por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Se administró a dosis de 30 UI/Kg/3 veces por semana, con dosis máximas de 50 UI/Kg/3 veces por semana, ó 8000 UI/semana.

El tamaño muestral fue determinado por el programa Sample Power se obtuvieron 27 pacientes. Considerando 10% de pérdida de pacientes durante el estudio la n calculada fue de 30 pacientes.

Las determinaciones de Hemoglobina/Hematócrito, se determinaron por un auto analizador hematológico marca Hitachi 1989.

Fue efectuado un estudio eco cardiográfico previo al inicio del tratamiento y a luego de los 12 meses, en ecocardiógrafo bidimensional de modo M en equipo Sonolayer SAC-12A[®].

Se definió Hipertrofia ventricular izquierda (HVI) masa del VI aumentada con volumen del VI normal (DDVI, normal entre 35-57 mm) El índice de masa ventricular izquierda (IMVI) calculado por la Fórmula de Devereux, valores normales del IMIV en hombres < 112 g/m² y en mujeres < 107 g/m², para un intervalo de confianza del 95 %. HVI dilatada: aumento del volumen del VI con contractilidad normal (definida por Fracción de acortamiento (Fac > 25 %,) y Disfunción sistólica: contractilidad miocárdica alterada con Fac < 25 %.

La estimación de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) se efectuó por la fórmula del MDRD por sus siglas en inglés, (Modification of Diet in Renal Disease) según TFGe (en ml/min por 1.73 m²) = $186 \times (\text{creatinina en mg/dL})^{-1.154} \times (\text{edad en años})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer})$. Se consideró ERC3b a los pacientes con una TFGe entre 59-30mL/min

Se consideró la presencia de anemia cuando se detectan concentraciones de (Hb) ≤ 10.5 V% Hto ≤ 30 . La variable principal de respuesta será el Hto. Con este variable se determinará la corrección de la anemia teniendo en cuenta las recomendaciones en «Algorithm for the treatment of anaemia in ESRD, developed by The Network Forum Quality Assurance Committee, USA» 23.

Como variables de seguridad se consideraron todos los eventos adversos (EA) que aparecieron durante el seguimiento, relacionados o no en causalidad con el producto estudiado, así como su intensidad, duración, actitud respecto al fármaco y resultado final.

Como medida de Balance Beneficio-Riesgo se estimaron los Factores de Bayes (FB) considerando como Beneficio la Respuesta al tratamiento (Hto $\leq 36\%$, por intención de tratar) y como Riesgo la Ocurrencia de Eventos adversos (EA) moderados o graves.

Recolección de los datos, procesamiento y estadística

Se confeccionó una base en Microsoft Office Infopath 2003. Se introdujeron los datos de manera doble, por dos operadores distintos y en ordenadores diferentes, lo que dio lugar a dos bases de datos con la misma información. Ambas bases se compararon en SCOMP_3.6 (Sistema de Comparación de Tablas de Datos, CIGB) y se corrigieron las incongruencias y errores de entrada detectados para el posterior análisis estadístico. Se emplearon los Softwares Estadísticos: SPSS (versión 15.0 for Windows): Estimación de las distribuciones de frecuencias, porcentajes, análisis de Regresión Logística, análisis pareados (prueba t de Student pareada o prueba de Wilcoxon). Se realizó un análisis de correlación entre la variable eco cardiográfica septum ventricular izquierdo (S.V.I) y la Hb, mediante la estimación gráfica de una curva de regresión lineal.

Consideraciones éticas

La investigación se realizó de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki, modificación de Edimburgo (2000) sobre las investigaciones con seres humanos con fines terapéuticos previo consentimiento de participación por escrito a los pacientes. El protocolo de la investigación fue sometido a la consideración y aprobación del Comité de Revisión y Ética y del Consejo Científico de los hospitales.

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes, del Instituto Nacional de Nefrología un 39.4% de los enfermos, del Gustavo Aldereguía Lima, y Comandante Pinares, un 30.3% respectivamente.

De ellos, fueron del género masculino 54.4% y femenino el 45.5%. La edad media, en años fue de 54 ± 18 y el tiempo de evolución medio de la ERC en años fue de 8.4 ± 7.5 .

En cuanto a las causas de la ERC ellas fueron la diabetes Mellitus (39,4%) de elloa DM tipo I siete pacientes y DM II seis, la hipertensión arterial (33,3%), las glomerulopatías (9,1%), seguidas de reflujo vesico-ureteral, enfermedad poliquística renal autosómica dominante, y nefropatía obstructiva con dos pacientes cada una y no precisada en un caso.

La comorbilidad asociada fue la presencia de ERC y anemia en el 100%, la diabetes, la hipercolesterolemia (54.5%), la cardiopatía isquémica (27.3%), la arteriopatía periférica (18.2%), otras cardiopatías (18.2%) y neoplasias (6.1%)

Solo cuatro pacientes descontinuaron el seguimiento, ningún por motivo de inicio en terapia renal dialítica o fallecimiento, dos abandonaron el seguimiento y otro por aparición de un criterio de exclusión en el cuarto por incremento de la dosis a 100/ul/Kg sin respuesta. Estas salidas del estudio se produjeron entre los 5 y 8 meses de iniciado el tratamiento.

Parámetros hematológicos

La eficacia en la corrección de los parámetros a partir del tratamiento se observa en el incremento de las cifras de Hto alcanzadas: Hto inicial 0.29 ± 0.02 (V%) vs Hto final 0.38 ± 0.03 , P (Wilcoxon)= 0.000. La respuesta al tratamiento fue satisfactoria, por intención de tratar, según el criterio de respuesta Hto $\geq 36\%$ para ambos géneros fue de 72.7%. Considerando los 29 pacientes que llegaron a completar el tratamiento la respuesta se elevó a 82.8%. Los intervalos de confianza contenían al 70% de la muestra a partir de los 5 meses de tratamiento. Los pacientes de menos edad tuvieron mayor probabilidad de responder al tratamiento.

La dosis inicial empleada fue de 6239 ± 1471 UI/semana y la dosis final 6048 ± 4931 UI/semana P (Wilcoxon) inicial vs. final que se puede explicar por un aumento de peso y del índice de masa corporal. El 48.5% (16) de los pacientes la incrementaron, en tanto el 45.4%(15) la disminuyeron

Las dosis inicial y los ajustes en relación con respuesta fueron suficientes para garantizar resultados satisfactorios en cuanto a respuesta hematológica, renal y cardiovascular y además fue bien tolerada. Los niveles por debajo de 36 V% y las dosis más bajas fueron las del INNEF que osciló de 4000 a 8000 UI en dependencia del peso corporal individual.

Comportamiento evolutivo de la función renal

La disminución del IFG nunca alcanza de manera global los 2 mL/min (inicio 35.9 ± 8.0 vs. Final 32.4 ± 15.0 ; p (Wilcoxon)= 0.094). La progresión del fallo renal se estratificó en pacientes diabéticos (inicial 37.2 ± 8.4 vs. Final 32.0 ± 10.7 ; p= 0.119) y no diabéticos (inicial 35.1 ± 7.8 , vs. Final 32.7 ± 15.8 ; p= 0.119).

En el análisis cualitativo de la evaluación final con respecto al inicio, como era lógico esperar la mayoría de los pacientes disminuye el IFG (57.6%) e incrementa sus valores de creatinina sérica (57.6%) y urea (54.6%). Sin embargo, en un tercio del total de pacientes se logra incrementar el IFG y disminuir la creatinina y la urea, lo que condujo a que las variaciones en estas variables no fuesen notables. Estos porcentajes indicadores de cierta recuperación de la función renal fueron los mismos en las 3 variables (incluyendo el IFG en diabéticos y no diabéticos), lo cual indica la interdependencia entre ellas. Alrededor de un 10% mantuvo sus cifras iniciales (Tabla 1).

Mediante la estimación de curvas de regresión lineal se encontró una correlación lineal inversa entre la H.V.I final y la hemoglobina final ($r = -0.379$; $p = 0.030$).

Si realizamos ahora este mismo análisis para la H.V.I (inicial-final) vs creatinina sérica (inicial-final) encontramos que existe correlación lineal directa entre la H.V.I inicial y la creatinina sérica inicial ($r = 0.447$; $p = 0.009$) lo que quiere decir que a

medida que aumentan los valores de creatinina sérica inicial aumentan los valores de H.V.I inicial.

Tabla 1. Análisis pareados *versus* inicio con las variables de función renal. Ajuste de Bonferrony: alfa = 0.05.

| Mes | | IFG estimado (mL/min) | | | Creatinina sérica (µmol/L) |
|------------------|------------------|-----------------------|---------------|--------------|----------------------------|
| | | Diabéticos | No diabéticos | Total | |
| Inicio | N | 13 | 20 | 33 | 33 |
| | media ± DS | 37.2 ± 8.4 | 35.1 ± 7.8 | 35.9 ± 8.0 | 202.7 ± 56.9 |
| | mediana ± RQ | 32.4 ± 15.3 | 33.6 ± 13.3 | 33.2 ± 12.5 | 210.0 ± 83.7 |
| | (mínimo; máximo) | (25.3; 50.0) | (20.0; 49.0) | (20.0; 50.0) | (97.2; 324.1) |
| Evaluación final | media ± DS | 34.7 ± 6.7 | 33.6 ± 7.7 | 34.0 ± 7.2 | 211.8 ± 63.1 |
| | mediana ± RQ | 32.0 ± 10.7 | 32.7 ± 15.8 | 32.4 ± 15.0 | 222.0 ± 109.8 |
| | (mínimo; máximo) | (26.6; 48.0) | (21.4; 44.1) | (21.0; 48.0) | (106.0; 342.3) |
| P (Wilcoxon) | | 0.119 | 0.119 | 0.094 | 0.121 |

Parámetros cardiovasculares

En 30 de los pacientes, 90.9%, se estableció el criterio definido de HVI. De los cuales el 93.33% experimentaron su mejoría o normalización en la evolución final. Dos pacientes presentaron una HVI dilatada y uno disfunción sistólica

Considerando las mediciones del septum y de la pared posterior del VI se observó en la evaluación final con respecto al inicio no variación en cinco enfermos (15.1%), su aumento en dos pacientes, ambos diabéticos, y su disminución en 26 pacientes (78.8%)

El tratamiento antihipertensivo prescrito de los pacientes en orden de frecuencia fue de furosemida 51.5%, enalapril 48.5%, atenolol e hidralazina 6.1% respectivamente, nifedipina y metildopa 15.1% para ambos y verapamilo en un paciente, con incrementos de las cifras de tensión arterial en solo tres pacientes de carácter transitorio y no importantes y que no determinaron ajuste de la dosis de los antihipertensivos, sino la disminución de la dosis de la EPOrHu. No existió variación clínica ni con significación estadística en las presiones arteriales sistólicas 129 ± 15 vs. 129 ± 11 ($p=0.913$) y diastólicas 79 ± 7 vs. 80 ± 5 ($p=0.327$) en su comportamiento inicial vs. Final.

Se llevaron a cabo análisis pareados inicio-evaluación final con los datos ecocardiográficos. La hipertrofia del tabique, septum ventricular izquierda promedio se redujo al final en 2.2 mm (14 a 11.8 mm), en 1.5 mm se redujo el grosor de la pared posterior del V.I. El 78.8% (26/33) de los pacientes logró disminuir el tamaño del tabique V.I y el grosor de la pared posterior, mientras que un 15.1% conservó el valor inicial y solo el 6.1% incrementó estos parámetros. (Tabla 2).

Tabla 2. Análisis de los resultados ecocardiográficos.

| Variables | | H.V.I (mm) | Pared posterior (mm) | Fracción de eyección V.I (%) | Volumen sistólico (mL) | Volumen diastólico (mL) | | | | | |
|--|-------------------|------------|----------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| Inicio | media ± DS | 14.0 ± 2.4 | 12.8 ± 2.5 | 59.9 ± 8.6 | 36.0 ± 15.9 | 68.7 ± 22.4 | | | | | |
| | mediana ± RQ | 14.0 ± 3.0 | 12.0 ± 4.0 | 61.0 ± 14.0 | 32.0 ± 25.0 | 64.0 ± 32.0 | | | | | |
| | (mínimo; máximo) | (10; 20) | (8; 18) | (35; 69) | (18; 70) | (44; 130) | | | | | |
| Evaluación final | media ± DS | 11.8 ± 2.3 | 11.3 ± 2.4 | 63.6 ± 10.1 | 37.9 ± 19.1 | 75.4 ± 23.2 | | | | | |
| | mediana ± RQ | 12.0 ± 4.0 | 11.0 ± 3.0 | 67.0 ± 15.0 | 33.0 ± 24.0 | 76.0 ± 47.0 | | | | | |
| | (mínimo; máximo) | (7; 18) | (7; 18) | (32; 76) | (16; 110) | (42; 112) | | | | | |
| P (Wilcoxon) y * Prueba t de Student pareada | | 0.000* | 0.000* | 0.000 | 0.529 | 0.021 | | | | | |
| Evaluación final con respecto al inicio | | N | % | N | % | N | % | N | % | N | % |
| | Aumentan | 2 | 6.1 | 2 | 6.1 | 28 | 84.8 | 17 | 51.5 | 18 | 54.5 |
| | Disminuyen | 26 | 78.8 | 26 | 78.8 | 5 | 15.2 | 14 | 42.4 | 14 | 42.4 |
| | Igual | 5 | 15.1 | 5 | 15.1 | 0 | 0.0 | 2 | 6.1 | 1 | 3.1 |

En el análisis pareado realizado se detectó un comportamiento significativo dependiente de los cambios encontrados en la presencia de H.V.I ($p = 0.012$), no ocurriendo así con la fracción de eyección ($p = 1.000$). Los cambios fueron clínicamente positivos para ambas variables, aunque claramente mucho más acentuados para la hipertrofia. De esta forma, de 28 pacientes con hipertrofia inicial, 10 ya no la presentaban en su evaluación final (al año de tratamiento), mientras que de los otros 5 pacientes sin afectación inicial, solo en uno se generó al final. Con respecto a la fracción de eyección, la mayoría de los pacientes (70%) se encontraba en la categoría normal al inicio, aunque 2 pacientes más normalizaron al final, y solo uno empeoró.

Mediante la estimación de curvas de regresión lineal se encontró una correlación lineal inversa entre el tamaño del tabique V.I final y la hemoglobina final ($r = -0.379$; $p = 0.030$). (Figura 1). Se encontró además una correlación lineal directa entre el septum inicial y la creatinina sérica inicial ($r = 0.447$; $p = 0.009$). Además, se produjo un aumento estadísticamente significativo de 12 mL del volumen diastólico. Este fenómeno si se observa por separado sin relacionar a otros parámetros podría interpretarse como mayor gasto cardiaco, pero debe asociarse directamente al acortamiento de la pared posterior del V.I. Los valores individuales se mantuvieron por lo general dentro de cifras habituales, oscilando mayormente entre 50 y 100 mL.

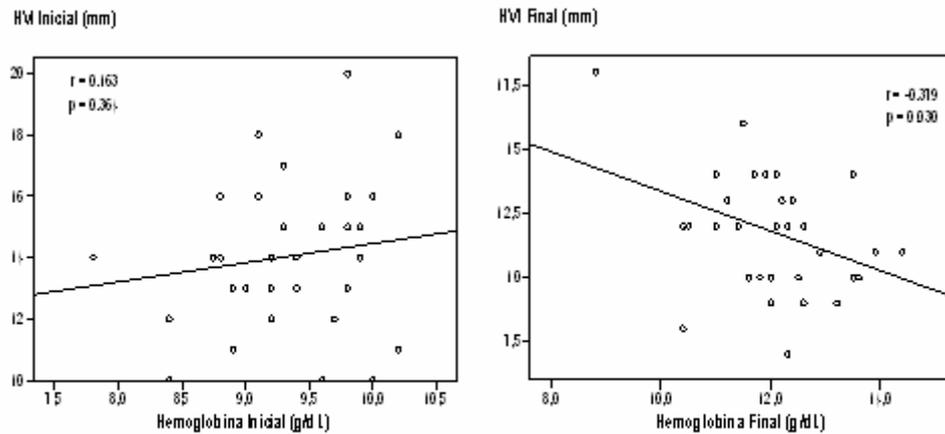


Figura 1. Correlación entre la H.V.I y la hemoglobina.

Eventos adversos y análisis Balance Beneficio-Riesgo

Se registraron 14 tipos diferentes de eventos adversos. Al menos uno de ellos se presentó en 16 de los 33 pacientes incluidos, aunque 10 eventos de ellos se manifestaron en un solo paciente cada uno. Los eventos adversos más frecuentes fueron fiebre, hipertensión arterial y sepsis urinaria presentados en solo 3 pacientes cada uno (9.1%) seguidos por el dolor en el sitio de inyección con 2 pacientes afectados (6.1%).

Hubo en total 30 reportes de eventos adversos. Los eventos adversos moderados prevalecieron (76.7%), de intensidad leve fue el 20% y se produjo solo un evento grave (fractura de cadera y tibia). Ninguno de los eventos moderados o graves se relacionaron con el uso de la eritropoyetina, y solo se asociaron a esta la hipertensión y el dolor en el sitio de inyección. No se produjo ninguna muerte ni eventos trombóticos durante el transcurso del estudio, ni otros eventos adversos significativos con excepción de una fractura de cadera y tibia en una paciente de 55 años producto de una caída. Este evento fue considerado grave por provocar significativa inhabilidad y fue el único que permaneció con secuelas al final del tratamiento. (Tabla 3).

El 90% de los eventos se resolvieron completamente con o sin tratamiento sintomático. No hubo necesidad de interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con EPOrHu por ningún evento, y solo en tres pacientes con hipertensión arterial ligera fue necesario reducir la dosis de eritropoyetina para evitar complicaciones.

Los resultados anteriores demuestran que existió buena tolerabilidad al uso de la eritropoyetina.

Tabla 3. Proporción de pacientes con cada evento adverso. (n=33)

| Evento adverso (EA) | Frecuencia | % |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| Pacientes con al menos un EA | 16 | 48.5 |
| Fiebre | 3 | 9.1 |
| Hipertensión arterial | 3 | 9.1 |
| Sepsis urinaria | 3 | 9.1 |
| Dolor en el sitio de inyección | 2 | 6.1 |
| Disnea | 1 | 3.0 |
| Linfangitis | 1 | 3.0 |
| Amigdalitis pultácea | 1 | 3.0 |
| Celulitis odontógena | 1 | 3.0 |
| Cólico nefrítico | 1 | 3.0 |
| Eosinofilia | 1 | 3.0 |
| Taquicardia | 1 | 3.0 |
| Hiperglicemia | 1 | 3.0 |
| Fractura en la cadera-tibia | 1 | 3.0 |
| Sangramiento digestivo alto | 1 | 3.0 |

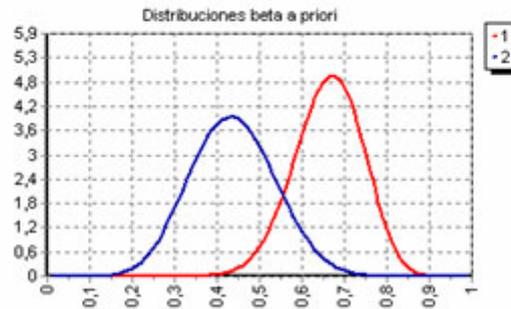
No se encontraron variaciones significativas en signos vitales, exámenes físicos y parámetros de seguridad de laboratorio clínico en el análisis mes 12 vs. inicio. Por lo general estas mediciones se mantuvieron dentro o cerca de sus rangos normales, y solo un evento de eosinofilia se consideró como evento adverso. Además, ninguna de las muestras de suero evaluadas resultó positiva a la presencia de anticuerpos anti-EPO.

Al analizar el balance riesgo - beneficio se demuestra que el tratamiento fue bien tolerado, los EA se presentaron en menos de la mitad de los pacientes tratados, y aunque predominaron los de intensidad moderada (76.7%), ninguno de estos se relacionó con el fármaco estudiado, además, ninguno puso en riesgo la vida de los pacientes, tampoco propiciaron la interrupción temporal o definitiva de este tratamiento. Por lo anteriormente expuesto, consideramos que el balance riesgo - beneficio es favorable.

Como medida del Balance Beneficio-Riesgo al estimar los Factores de Bayes (FB) y teniendo en cuenta el criterio de respuesta, (Hto 36% por intención de tratar), el Beneficio estuvo presente en 22 / 33 pacientes y el Riesgo en 10 / 33 pacientes, por lo cual se tiene un FB = 1.5, a favor del beneficio. (Figura 2).

**Criterio de respuesta:
Hematocrito $\geq 36\%$ Femenino y $\geq 40\%$ Masculino**

| Beneficio: Respuesta (22 / 33) | | |
|---|-------------|-------------|
| Riesgo: EA moderados o graves (10 / 33) | | |
| Distribuciones beta a priori | | |
| | Población 1 | Población 2 |
| Parámetro a | 22.5 | 10.5 |
| Parámetro b | 11.5 | 13.5 |
| Media | 0.66 | 0.44 |
| Desviación estándar | 0.08 | 0.1 |



FB = 1.5 Hay mayor evidencia a favor del beneficio

Figura 2. Análisis Riesgo-Beneficio.

DISCUSIÓN

La anemia se comporta como marcador de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC en cualquier etapa de su evolución.¹²

Otros trabajos demuestran como la HVI se incrementa en relación a la progresión del daño renal al disminuir la Hb.¹³

La literatura concuerda en que cuando los pacientes mejoran su nivel de Hb siendo tratados con EPOrHu con una meta de Hb ≥ 12 g/dl se mejora sustancialmente la HVI la cual, a su vez, es considerada un marcador que avala la mejoría cardíaca en la ERC-% ya que está demostrado su papel en la mortalidad de estos pacientes.¹⁴

Desde el clásico estudio de factores de riesgo cardiovascular de Framingham¹⁵ la HVI es un marcador de daño cardiovascular con igual demostración de su impacto sobre la morbilidad y con frecuencias aun superiores por el carácter multiplicador y multifactorial de la misma en los enfermos renales crónicos.

La relación EPOrHu, eficacia, seguridad e HVI después de los mismos no ha dejado de ser objeto de interés investigativo y se emplea la ecocardiografía como proceder no invasivo que nos permite conocer la talla ventricular así como su geometría y funciones¹⁶ y que la HVI identificada en la misma es un factor de riesgo pronóstico de mortalidad cardíaca en la ERC.¹⁷

También se demuestra en estudios posteriores que la corrección de la anemia con EPOrHu en pacientes con ERC 3 y 4 mejora las funciones cardíacas y la geometría del ventrículo izquierdo.¹⁸

En 76 enfermos pre diálisis tratados con EPOrHu se observó que los que no respondieron disminuyendo en al menos un 10% la HVI a los 6 meses de

tratamiento eran aquellos pacientes que, en el análisis multivariado y ajustando las variables de confusión presentaron altos niveles de hipertensión sistólica y de un marcador de stress oxidativo el radio Glutation redox (glutación del plasma y eritrocitos oxidado/glutación reducido (en ingles: «*GSH redox ratio=GSSG/GS*»)).¹⁹

Otro estudio en 171 pacientes con ERC pre-dialítica se mejora la Hb, la HVI al ser tratados con AEE.²⁰

Un meta análisis ya señalado²¹ involucrando 1731 pacientes se demuestra que en pacientes con anemia severa < 10 g/dL se experimenta una significativa reducción en la HVI, tal y cual encontramos en nuestro trabajo, no así si la Hb se encuentra por encima de 12 g/dL.

Al evaluar los riesgos de progresión de la ERC diabética (DM tipo2), se demuestra que la Tasa de FG estimada, la anemia y la HVI son factores que implican una aceleración en la progresión de la ERC y que tanto los AEE como los IECA o los bloqueadores del receptor de angiotensina mejoran aquella y en conjunto en el análisis multivariado retardan la progresión del ERC diabética debido a la DM tipo 2. En pacientes tratados con EPOrHu en etapa pre-diálisis se observó un menor grado de HVI al inicio en hemodiálisis y un incremento de la HVI y de la mortalidad en los no tratados, por lo cual se concluye que el empleo de EPOrHu en ERC pre dialítica modifica el significado pronóstico de la HVI.¹⁷

La enfermedad cardiovascular también es la primera causa de mortalidad en pacientes trasplantados, los factores independientes de riesgo son la HVI, la anemia y la hipertensión arterial lo que fue demostrado en 101 pacientes trasplantados de manera consecutiva. Se observó una mejoría post trasplante de la HVI los principales contribuyentes de la misma fueron la anemia y la hipertensión arterial elevada constatada por medición ambulatoria de la misma.²²

Luego de más de 25 años de empleo en los cuales la EPOrHu y las sucesivas generaciones de los AEE se convirtieron en paradigma y en el mejor ejemplo de las ventajas terapéuticas de la biología molecular / biotecnología en medicina clínica. Sucesivos ensayos clínicos controlados, prospectivos, aleatorizados consistentemente demuestran una asociación entre hemoglobinas superiores a 12.0-13.5 g/dL y un riesgo incrementado de eventos cardiovasculares e ictus, que han advertido sobre los peligros de normalizar la anemia o emplear altas dosis de los AEE para obtener cualquier nivel de Hb.^{9,20,23}

La crítica a los mismos es que no se ha podido demostrar causalidad en esta asociación y por qué ocurre, es decir su mecanismo íntimo y si este resultado depende de la Hb elevada per se o de la dosis elevadas de los AAE.²³

Los expertos en estos temas en la comunidad nefrológica internacional se han pronunciado al respecto

No se trata de proscribir el empleo de un medicamento que se acepta es el de mayor impacto beneficioso para los enfermos en las terapias renales de reemplazo luego de que las mismas se iniciaran a finales de la década del 50.²⁴

En agosto del pasado año aparecen las Guías para el tratamiento de la Anemia emitidas por expertos reunidos en el esfuerzo por mejorar los resultados del tratamiento a los pacientes con ERC, KDIGO, por sus siglas en inglés «*Kidney Disease Improving Global Outcomes*».²³

Cuba había emitido sus últimas Guías de Buenas Prácticas en hemodiálisis en 2003 y este año las actualiza en su capítulo de anemia como necesidad imperiosa ante la necesidad de ofrecer al nefrólogo cubano, por su responsabilidad ético-legal, un instrumento de trabajo evaluado y validado en función de la mejor evidencia científica disponible, a un costo asequible para el sistema de salud y al mismo tiempo contribuir al uso racional de los medicamentos.²⁵

En nuestro estudio se observa una respuesta hematológica al empleo de la EPOrHu adecuada, sin progresión de la ERC de etiología diabética o no por su empleo, con mejoría de la HVI y de parámetros cardíacos como la fracción de eyección. El hecho de que no se variara el tratamiento antihipertensivo y que pese a ello, no existió variación clínica ni con significación estadística en las PAS y PAD en su comportamiento inicial vs. final permiten afirmar que un mejor control de la presión arterial no ejerció papel en la mejoría del tamaño del septum y PP y que fue dependiente del tratamiento con EPOrHu.

También quedó demostrado un Balance Beneficio-Riesgo al estimar los Factores de Bayes (FB) contra los eventos adversos, favorable al empleo de la EPOrHu.

CONCLUSIONES

Consideramos que pese a limitaciones en cuanto a no estratificar la mejoría de la HVI en relación a la meta de Hb alcanzada el resultado de este estudio apoya al tratamiento con EPOrHu en la anemia severa con Hb < de 10g/dl.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis*. 2006; 3: A57-A60
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes Conference proposes changes to Chronic Kidney Disease Classification, but not to the Definition. *Nephrology Times*. 2009; 2 (12): 910
3. Keith DS, Nichols GA, Guillon CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch. Intern Med*. 2004; 164 (6): 659-663
4. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 738.
5. Ayus JC. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2778-2788.
6. Levin A. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 799-811

7. García de Vinuesa S, Pérez I, Luño J, Gómez F, Goicoechea M, Carretero D, Valderrábano F: Hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con insuficiencia renal crónica NEFROLOGÍA. Vol. XXII. Suplemento 2. 2002
8. Seun JK, Hyung JO, Dong EY, Dong HS, Mi JL y col. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Outcome in Hemodialysis Patients. PLoS One. 2012; 7(4): e35534. Consultado Mayo 2013
9. Phrommintikul A, Haas S.J, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with Chronic Kidney Disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 381-388
10. Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R. Broad Use of Cuban Recombinant Human Erythropoietin (ior-EPOCIM) in Dialysis Patients at the Institute of Nephrology. MED Rev. 2005; 7(5): 11-14
11. Perez-Oliva JF, Casanova-Gonzalez M, Garcia-Garcia I, Porrero-Martin PJ, Valenzuela-Silva CM, Hernandez-Montero T, Lagarde-Ampudia M, Casanova-Kutsareva Y, Avila-Albuerne Y, Vargas-Batista A, Bobillo-Lopez H, Herrera-Valdes R, Lopez-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
12. Walker AM, Schneider G, Yeaw J, Norstrom B, Robbins S, Pettitt D. Anemia as a predictor of CV events in patients with elevated serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2293-2298.
13. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. Am J Kidney Dis 1999; 34: 1251-1254.
14. Pascual J, Teruel JL, Moya JL, Liano F, Jimenez-Mena M, Ortuno J. Regression of left ventricular hypertrophy after partial correction of anemia with erythropoietin in patients on hemodialysis: a prospective study. Clin Nephrol. 1991; 35: 280-287.
15. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1988; 108: 7-13.
16. Datta S, Abraham G, Mathew M, et al. Correlation of anemia, secondary hyperparathyroidism with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients. J Assoc Physicians India. 2006; 54: 699-703.
17. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Stancanelli B, Cataliotti A A, Malatino LS. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: Prognostic value of left ventricular hypertrophy progression Kidney Int; 2004; 65, 1492-1498.
18. Pappas KD, Gouva CD, Katopodis KP, Nikoloupoulos PM, Michalis LK, y colaboradores. Correction of anemia with erythropoietin in chronic kidney disease (stage 3 or 4): effects on cardiac performance. Cardiovasc Drugs Ther. 2008; 22(1): 37-44.
19. Martinez-Vea A, Marcos L, Bardaji A, Romeu M, Garcia C, y colaboradores. Role of oxidative stress in cardiovascular effects of anemia treatment with erythropoietin

in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2012;77(3):171-181.

20. Suzuki M, Hada Y, Akaishi M, Hiroe M, Aonuma K, Tsubakihara Y, Akiwasa T. Effects of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int. Heart J.* 2012;53(4):238-243.

21. Hayashi T, Kimuta Y, Yasuda K, Obi Y, Sasaski K, y colaboradores. Prognostic significance of left ventricular hypertrophy observed at dialysis initiation depends on the pre-dialysis use of erythropoiesis-stimulating agents. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(2):294-303

22. Ibernón M, Moreso F, Ruiz-Majoral A, Sarrias X, Sarrias M, Grinyo JM, Seron D. Contribution of anemia and hypertension to during the initial 2 years after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(6):2199-2204

23. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*, 2012; 2, S,4, Disponible en: <http://www.nature.com/kisup/journal/v2/n4/index.html>. Consultado mayo 2013

24. Goldsmith D. A requiem for rHuEPOs—but should we nail down the coffin in 2010? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(5):929-935

25. Pérez-Oliva JF, Magrans Ch, Herrera R, Vargas A, Suárez G, Piedra P. Guía de tratamiento de la anemia provocada por la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis para la Buena Práctica Clínica. Cuba 2013. Editora CIM.MINSAP Habana 2013.

Recibido: 3 de Mayo de 2013

Aprobado: 6 de Junio de 2013