

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

**Estudio de Utilización de la Eritropoyetina en Pacientes hemodializados
que asisten a la consulta externa de la unidad de hemodiálisis
del Hospital de Enfermedad Común del I.G.S.S.**

INFORME DE TESIS

Presentado por:

KARIN ISABEL WUG REMIS

**Para optar al Título de:
Químico Farmacéutico**

Guatemala, febrero del 2,000

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

M.A. Hada Marieta Alvarado Beteta
Decana

Lic. Oscar Federico Nave Herrera
Secretario

Dr. Oscar Manuel Cobar Pinto
Vocal I

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda
Vocal II

Lic. Rodrigo Herrera San José
Vocal III

Br. David Estuardo Delgado González
Vocal IV

Br. Estuardo Solórzano Lemus
Vocal V

DL
06
+(2095)

DEDICATORIA

A DIOS

Ser supremo; luz, fortaleza y guía de mi vida.

A LA VIRGEN MARIA

A MIS PADRES

Victor Manuel Wug Rodríguez
Adela Remis de Wug
Como una pequeña recompensa a su esfuerzo y confianza.

A MI ESPOSO

Carlos Leonel Anléu Miranda
A quien agradezco con amor su apoyo moral, espiritual y material.

A MI HIJO

Carlos Dionisio Anléu Wug
Quien con su inocencia y ternura, me motiva e inspira a seguir adelante.

A MIS HERMANOS

Josué Hamid
Mónica María
Victor Manuel
Por su cariño y motivación.

A MIS ABUELOS

Por sus sabios consejos y ejemplos de perseverancia.

A MIS TIOS

Por el apoyo constante e incondicional, en especial a Rafael, por ser como un padre más para mí.

A MIS SUEGROS

Oscar Leonel Anléu Consuegra
Lubia Miranda de Anléu
Por su apoyo incondicional.

A MIS PRIMOS

Con cariño.

A

Todas aquellas personas que contribuyeron a que se alcanzara esta meta.

INDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>PAGINA</u>
1. Resumen	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	4
3.1. Estudios de eritropoyetina e insuficiencia renal	4
4. Justificación	6
5. Objetivos	7
6. Hipótesis	8
7. Materiales y Métodos	9
8. Presentación y Discusión de resultados	11
9. Conclusiones	21
10. Recomendaciones	23
11. Referencias	25
12. Anexos	27
12.1. Generalidades	27
12.1.1. Aspectos Farmacológicos	27
12.1.2. Fisiología y patología de los riñones	32
12.1.3. Patogénesis de la anemia secundaria al fallo renal	34
12.1.4. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la anemia	39
12.1.5. Diálisis de pacientes urémicos	41
12.2. Utilización de Medicamentos	42
12.2. Hoja de recolección de datos	46

1. RESUMEN

El estudio de utilización de *eritropoyetina* en pacientes con hemodiálisis, consistió en un análisis retrospectivo de historias clínicas correspondientes a 12 meses del año de 1,997 y se realizó en la Sección de Registros del Hospital de Enfermedad Común, del I.G.S.S.

Para determinar la utilización de *eritropoyetina* en pacientes con fallo renal crónico y las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes en la Unidad de Hemodiálisis del I.G.S.S., se revisaron 68 historias clínicas, de las cuales se evaluó la indicación, dosis, frecuencia, vía de administración, tiempo del tratamiento con dicho medicamento y su costo; además se establecieron los criterios en que se basan los médicos para el diagnóstico de anemia en estos pacientes hemodializados y la consecuente terapia a utilizar.

Del grupo estudiado, se estableció que la incidencia de insuficiencia renal crónica en el hombre era de un 52.94% y en la mujer de 47.06%. De los cuales, sólo a un paciente se le diagnosticó anemia conjuntamente con la insuficiencia renal crónica, sin embargo todos fueron tratados con *eritropoyetina*, por lo que se observó que el médico se basó en los resultados de hemoglobina y/o hematócrito para detectar la anemia y no utilizan la medición de ferritina sérica para evaluar la reserva de hierro en estos pacientes con fallo renal. Además se observó que para determinar la dosis correcta de *eritropoyetina*, no se toma en cuenta el peso de los pacientes, sino que tenían estandarizada la dosis de 2,000 U tres veces por semana en un 72.06% de los pacientes, que corresponde a el rango de 25 a 50 U/Kg de peso.

De acuerdo al tratamiento de la anemia, 64 pacientes se les administró *eritropoyetina humana recombinante* por que el nivel de hemoglobina se encontró abajo de 14 g/dl, sin embargo, en 19 de estos casos no estaba indicada, tomando como referencia el protocolo de tratamiento, ya que presentaron niveles mayores de 10 g/dl de hemoglobina. La vía subcutánea que se utilizó para la

administración de *eritropoyetina* fue correcta en el 100%. También se evaluó la terapia combinada con suplementos de hierro que ayudan a la velocidad de producción de eritrocitos, que en este caso el 51.47% recibieron por vía oral sulfato ferroso y 17.65% hierro dextrano por vía parenteral. La eficacia del tratamiento se observó en el 47.06% de los pacientes hemodializados, ya que se notó un aumento en el valor de la hemoglobina.

El costo del tratamiento con *eritropoyetina humana recombinante* en 68 pacientes que asistieron a la Unidad de Hemodiálisis, fue de Q. 412,361.06, independientemente de la dosis y el tiempo de observación del tratamiento. De los cuales 19 de los casos, no tenían indicada la *eritropoyetina*, lo que se pudo haber ahorrado en medicamentos un total de Q. 87,372.25 en el Hospital de Enfermedad Común del I.G.S.S.

2. INTRODUCCION

La **Insuficiencia Renal Crónica** se define como la pérdida progresiva e irreversible de la función renal y se presentan síntomas como isostenuria, hipertensión, osteomalacia, uremia, oliguria, edema, siendo una de las más notorias la **anemia**, cuya causa probable es que los riñones normalmente secretan **ERITROPOYETINA**, que estimula la médula ósea para producir glóbulos rojos. Evidentemente, si los riñones están gravemente lesionados no pueden producir cantidades adecuadas de esta substancia, lo cual origina una disminución en la producción de glóbulos rojos y, en consecuencia, la anemia. Sin embargo, otros factores, como las elevadas concentraciones de urea, iones de hidrógeno y potasio, pueden desempeñar también cierto papel en la producción de la anemia. (11)

La asociación común entre anemia e insuficiencia renal es conocida desde hace 150 años. La anemia es usualmente normocítica, normocrómica y puede ser encontrada en pacientes que reciben soporte prolongado con diálisis. (8)

Con la disponibilidad reciente de la **Eritropoyetina Humana Recombinante**, el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal ha cambiado drásticamente. Algunos pacientes mantienen una masa de glóbulos rojos normal sin necesidad de eritropoyetina; algunos no responden a la misma debido a otras causas de anemia no detectadas, por lo que se requiere de un estudio diagnóstico extenso para dar el mejor tratamiento a cada paciente y poder así realizar una prescripción racional de los medicamentos y la consecuente mejoría en la calidad de cuidado del paciente y la minimización de los gastos. El presente trabajo, es un estudio de utilización de tipo cualitativo de prescripción y se basó en la revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con fallo renal, que asisten a la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis del I.G.S.S. en el año de 1,997 y que tienen prescrita la *eritropoyetina*; con el propósito de evaluar el patrón de tratamiento que reciben estos pacientes y el impacto que conlleva su utilización.

3. ANTECEDENTES

En la actualidad la mayoría de estudios de utilización de medicamentos, son habituales en hospitales extranjeros y se centran generalmente en antibióticos y analgésicos, quedando otros grupos relegados.

En Guatemala debido al elevado y progresivo aumento del consumo hospitalario de los medicamentos, se está iniciando por razones terapéuticas y económicas, abordar un estudio cuantitativo del empleo de los mismos que permita un análisis cualitativo de su utilización.

Con respecto a la *eritropoyetina*, no se encontró ningún estudio de utilización sobre ella, aunque se obtuvo información actualizada e importante del Internet y un trabajo de tesis nacional.

3.1. ESTUDIOS SOBRE ERITROPOYETINA E INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

3.1.1. ESTUDIOS NACIONALES

En la Universidad Francisco Marroquín: Juan Martí, para optar el título de Médico Cirujano realizó la tesis: *La Eritropoyetina Humana Recombinante en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica terminal: Eficacia y Tolerancia*; en el cual concluye que dicho tratamiento es eficaz para mejorar la anemia en estos pacientes ya que aumenta los niveles de hemoglobina, hematocrito y recuentos de eritrocitos y reticulocitos corregidos; aunque la respuesta a la *eritropoyetina* es variable en cada paciente, por lo tanto deben evaluarse los parámetros eritropoyéticos frecuentemente. Además este tratamiento disminuye los valores de hierro sérico por lo que estos deben ser monitorizados e instituirse cuando sea necesario. La necesidad de transfusiones sanguíneas disminuyen y el uso de esta droga tiene una baja incidencia de efectos adversos inespecíficos (síndrome similar a la gripe, dolores óseos y prurito), que no necesitan tratamiento. (16)

3.1.2. ESTUDIOS INTERNACIONALES

A. En INTERNET, se encontró un estudio realizado por Bernardo Boaventura, sobre: *La anemia de la insuficiencia renal crónica*; donde considera que la anemia puede ser sólo explicada por la disminución de la producción de precursores de eritrocitos o por la destrucción incrementada de éstos. Ambos procesos pueden ser operados por las fallas renales y a los cuales se les han encontrado tratamientos exitosos como la administración de eritropoyetina y la utilización de hemodiálisis respectivamente. Lo más importante del estudio es el efecto adverso encontrado con la *eritropoyetina humana recombinante: hipertensión*, que no depende de una dosis específica de la droga o de la velocidad del incremento del hematocrito. (17)

B. Otro estudio en INTERNET es sobre: *La importancia que tiene el hierro en los pacientes dializados y sus familias*; en el cual determina la asociación que existe entre diálisis y la anemia, y su consecuente disminución de células rojas en la sangre los cuales pueden hacer sentir débil y cansado a un paciente con insuficiencia renal crónica. Si el paciente tiene anemia, el médico puede usar una droga llamada EPO (Epoetin alfa, tan natural como la *eritropoyetina*), para incrementar el número de células rojas en la sangre, en el cuerpo y por lo tanto a una mejoría en el paciente; pero si no existe suficiente hierro en su organismo, el EPO no puede realizar su trabajo. (18)

4. JUSTIFICACION

En la actualidad las instituciones de salud guatemaltecas, no cuentan con un programa de control del consumo de medicamentos, como una herramienta valiosa para observar el uso de fármacos a través del tiempo, identificar problemas potenciales asociados al uso de medicamentos y evaluar los efectos de las intervenciones reguladoras y educacionales; es por ello que se realiza el presente estudio de utilización de eritropoyetina en forma retrospectiva (12 meses), en los pacientes con insuficiencia renal crónica, que son hemodializados en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), con el fin de velar por una farmacoterapia eficaz y segura y su consecuente minimización de costos con la aplicación de la farmacovigilancia.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la prescripción y uso de los medicamentos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), con énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 5.2.1. Evaluar el patrón de prescripción y uso de *eritropoyetina* para pacientes con fallo renal crónico, tratados en la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).
- 5.2.2. Conocer la utilización y consumo de *eritropoyetina* en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).
- 5.2.3. Determinar el costo promedio del tratamiento con *eritropoyetina*, recibido por los pacientes con insuficiencia renal crónica, que asisten a la consulta externa en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

6. HIPOTESIS

Los pacientes que asisten a la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), por una insuficiencia renal crónica, en su mayoría, no reciben una farmacoterapia adecuada de *eritropoyetina*, para el tratamiento de la anemia consecuente al fallo renal.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1. UNIVERSO

Estudio retrospectivo (12 meses) de las historias clínicas de pacientes con insuficiencia renal crónica que asisten a la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

7.2. MEDIOS

7.2.1. RECURSOS HUMANOS

Autora:	Karin Isabel Wug Remis
Asesoras:	Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre Licda. Juanita Mejía de Rodríguez
Asesor clínico:	Dr. José María Del Valle
Revisora:	Licda. Raquel Pérez Obregon.

7.2.2. RECURSOS INSTITUCIONALES

* Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

7.2.3. RECURSOS MATERIALES

- Bibliografía de referencia.
- Historias clínicas de pacientes con insuficiencia renal crónica que son tratados en la Unidad de Hemodiálisis del IGSS, correspondientes a los 12 meses del año de 1,997.
- Protocolo de tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica.
- Material de oficina.

7.2.4. METODOLOGIA

- Identificación del problema.
- Delimitación del problema.
- Revisión bibliográfica.
- Determinación de los parámetros de estudio para

- efectuar una investigación de tipo observacional.
- Elaboración de perfil farmacoterapéutico para la captación de datos. (Anexos)
 - Revisión de historias clínicas para evaluación de parámetros básicos como: Pruebas de diagnóstico, indicación, dosis, frecuencia, contraindicaciones, interacciones, reacciones adversas, duración del tratamiento y consumo, en la Unidad de Hemodiálisis.
 - Evaluación de parámetros básicos obtenidos en el perfil farmacoterapéutico contra el protocolo de tratamiento utilizado en la Unidad de Hemodiálisis.
 - Aplicación del diseño estadístico.
 - Obtención y discusión de resultados.
 - Determinar conclusiones y recomendaciones.

7.2.5. PROCEDIMIENTO

7.2.5.1. DISEÑO DE MUESTREO

CRITERIOS DE INCLUSION: Pacientes con insuficiencia renal crónica que ingresan a la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), con prescripción de *eritropoyetina* y que hayan asistido durante enero a diciembre de 1,997.

7.2.5.2. DISEÑO DE INVESTIGACION

MUESTREO: Se tomaron en cuenta todos los expedientes de los pacientes nuevos mes a mes.

MANEJO DE VARIABLE: Uso adecuado de la *eritropoyetina* en pacientes con insuficiencia renal crónica, hemodializados en el Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

ANALISIS DE RESULTADOS: Tabulación de la boleta de recolección de datos.

8. PRESENTACION Y DISCUSION DE RESULTADOS

El estudio se realizó en la Sección de Registros del Hospital de Enfermedad Común, en el período de un mes; durante el cual, una vez establecido el universo de trabajo (Historias clínicas de pacientes con Insuficiencia Renal Crónica, que asisten a la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.), se procedió a la extracción de información mediante la hoja del perfil farmacoterapéutico y luego se realizó la tabulación y análisis de datos.

Entre las variables principales que se estudiaron fueron: el sexo, edad, peso, indicación, dosis, frecuencia, vía de administración de *eritropoyetina*, exámenes de laboratorio, uso de otros medicamentos y el tiempo de observación del tratamiento con su costo; con el fin de evaluar la prescripción y uso de la *eritropoyetina*, con énfasis en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.

De los casos evaluados, que en esta investigación fueron un total de 68 historias clínicas que cumplían con los criterios de inclusión, el 47.06% pertenecían al sexo femenino y el 52.94% al sexo masculino; que al ser relacionados con la edad, se observó la incidencia de insuficiencia renal crónica, predominando con un 32.35%, en el rango de 30 a 39 años. (Cuadro No. 1)

Con referente a la variable peso, el 86.76% de los pacientes se les determinó en su visita médica; mientras que el 13.24% no se les evaluó, lo que indicó que no es considerado indispensable para determinar la dosis que debe administrarse de *eritropoyetina*.

De la población estudiada, a pesar que todos los pacientes tenían indicado *eritropoyetina* por anemia en la insuficiencia renal crónica, sólo en un expediente se encontró el diagnóstico de anemia. (Cuadro No. 2)

CUADRO No. 1
INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

SEXO	FEMENINO		MASCULINO		SUMATORIA	
	No.	%	No.	%	No.	%
EDAD						
< 19 años	1	3.12	1	2.77	2	2.94
20 - 29 años	9	28.12	10	27.77	19	27.94
30 - 39 años	12	37.5	10	27.77	22	32.35
40 - 49 años	5	15.62	6	16.67	11	16.18
50 - 59 años	3	9.37	6	16.67	9	13.23
60 - 69 años	2	5.55	2	5.55	4	5.88
> 70 años	0	0.0	1	2.77	1	1.47
TOTAL	32	47.06	36	52.94	68	100

CUADRO No. 2
DIAGNOSTICOS DETECTADOS CON LA INSUFICIENCIA RENAL

DIAGNOSTICO	No. PACIENTES	PORCENTAJE
Insuficiencia Renal C.	58	85.29%
IRC + Hiperparatiroidismo	2	2.94%
IRC + Hidronefrosis	1	1.47%
IRC + Hepatitis C	1	1.47%
IRC + Hepatitis B	1	1.47%
IRC + Inf. Tractourinario	1	1.47%
IRC + Pancreatitis aguda	1	1.47%
IRC + Hiperparat. + Hep. C	1	1.47%
IRC + Herpes Zoster	1	1.47%
IRC + Gastritis	1	1.47%
TOTAL	68	100%

Mientras el 94.12% de los casos, se observó que para diagnosticar dicha patología se basaron en los resultados de hemoglobina y/o hematocrito, ya que estos 64 pacientes tenían su hemoglobina abajo de los valores normales (14 - 16 g/dl). (Cuadro No. 3)

Las dosis de *eritropoyetina* y su frecuencia en la administración, fueron varias las indicadas por lo médicos, prevaleciendo en un 76.47% las dosis comprendidas entre 25 a 50 U/Kg de peso, tres veces por semana. (Cuadro No. 4)

De acuerdo a la literatura revisada, los pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis, sugiere que la dosis promedio de *eritropoyetina* necesaria para mantener el hematócrito entre 30% y 36%, sea de 50 U/Kg de peso tres veces por semana, sin embargo puede ser menor o mayor a la dosis establecida; en el estudio se encontró que el 86.76% de los casos tenían un patrón de dosis a utilizar por los médicos de 2,000 U tres veces por semana.

Una vez relacionados los criterios para diagnosticar la anemia y su consecuente tratamiento, se observó que 5 pacientes con hemoglobina por debajo de los 6 g/dl, se les indicó *eritropoyetina* de 25 a 50 U/Kg de peso; de 42 pacientes que tenían sus niveles de hemoglobina en un rango de 6 a 10 g/dl, 36 recibieron *eritropoyetina* de 25 a 50 U/Kg de peso tres veces por semana; otro grupo de 18 personas con la hemoglobina entre 10 a 14 g/dl, a 11 de ellos se les administró la misma dosis. Aunque de acuerdo al protocolo de tratamiento, se estableció que la *Eritropoyetina humana recombinante* está indicada para el tratamiento de la anemia en pacientes con hemoglobina debajo de 10 g/dl, en una dosis de 25 a 50 U/Kg de peso, tres veces por semana. (Cuadro No. 5)

CUADRO No. 3
NIVELES DE HEMOGLOBINA AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

PRUEBA DE HEMOGLOBINA	No. PACIENTES	PORCENTAJE
< 6.01 g/dl	6	8.82%
6.01 - 8.00 g/dl	17	25.00%
8.01 - 10.00 g/dl	22	32.35%
10.01 - 12.00 g/dl	17	25.00%
12.01 - 14.00 g/dl	2	2.94%
NORMAL: 14.01 - 16.00 g/dl	1	1.47%
> 16.00 g	0	0.00%
Sin pruebas de laboratorio	3	4.41%
TOTAL	68	100%

CUADRO No. 4
DOSIS DE ERITROPOYETINA UTILIZADAS EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS

DOSIS DE ERITROPOYETINA	No. PACIENTES	PORCENTAJE
15 - 25 U/Kg de peso	3	4.41%
25.01 - 50 U/Kg de peso	52	76.47%
> 50.01 U/Kg de peso	4	5.88%
No se determinó	9	13.23%

CUADRO No. 5
DOSIS DE ERITROPOYETINA UTILIZADA EN BASE A NIVELES DE HEMOGLOBINA

HEMOGLOBINA	< 6 g/dl		6-10 g/dl		10-14g/dl		14-16 g/dl	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
15-25 U/Kg			1	1.47	1	1.47		
25-50 U/Kg	5	7.35	36	52.94	11	16.18	1	1.47
> 50 U/Kg	1	1.47	1	1.47	2	2.94		
			4	5.88	4	5.88		

De los 68 pacientes que asisten a la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis, del Hospital de Enfermedad Común del I.G.S.S., el 100% les fue administrada *eritropoyetina* por vía subcutánea, siendo esta la vía indicada de acuerdo a la literatura revisada, ya que produce concentraciones plasmáticas máximas en 5 a 24 horas, mientras que la vía intravenosa es depurado rápidamente.

El tiempo de observación del tratamiento con *eritropoyetina*, osciló desde 1 día hasta 7 meses, donde predominó en el estudio con un 20.59% el tratamiento de dos meses, en estos pacientes hemodializados. (Cuadro No. 6)

Los cambios o aumentos en los niveles de hemoglobina fueron notorios para 32 pacientes, de acuerdo a la dosis administrada y el tiempo del tratamiento con *eritropoyetina*. (Cuadro No. 7)

Los pacientes que asisten a la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis por insuficiencia renal crónica, en un 100% no se les realizó la medición de los niveles de ferritina sérica en su organismo, siendo ésta indispensable para determinar las reservas de hierro en pacientes hemodializados, por pérdidas excesivas en el tratamiento.

Las pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes con insuficiencia renal crónica, para el diagnóstico de anemia, no fueron muy extensas, ya que el 61.76% se les determinó hemoglobina y hematocrito al inicio del tratamiento o en el período de evolución, pero no así los niveles de ferritina en el organismo. Al 30.88% únicamente se les realizó las pruebas al inicio de la administración de *eritropoyetina*, pero no se encontraron datos posteriores para determinar la eficacia del tratamiento. (Cuadro No. 8)

CUADRO No. 6
 TIEMPO DE OBSERVACION DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

TIEMPO DE OBSERVACION	No. PACIENTES	PORCETAJE
< 2 semanas de tratamiento	9	13.23%
1 mes de tratamiento	11	16.18%
2 meses de tratamiento	14	20.59%
3 meses de tratamiento	12	17.65%
4 meses de tratamiento	7	10.29%
5 meses de tratamiento	5	7.35%
6 meses de tratamiento	6	8.82%
7 meses de tratamiento	2	2.94%
No se determinó	2	2.94%
TOTAL	68	100%

CUADRO No. 7
 INCREMENTO EN NIVELES DE HEMOGLOBINA POR EL USO DE ERITROPOYETINA

DOSIS	< 2 S	2 SEM	4 SEM	8 SEM	16 SEM	32 SEM
	AUMENTO DE HEMOGLOBINA POR DOSIS Y TIEMPO					
15-25U	4.37%					
25-50U	12.86%	7.15%	4.46%	7.93%	6.49%	11.58%
> 50U					1.25%	

CUADRO No. 8
*CAMBIOS EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA DE ACUERDO A LA DOSIS DE
ERITROPOYETINA*

ERITROPOYETINA	AUMENTO DE HB	PACIENTES	%
15-25 U/Kg de peso	4.37%	1	1.47%
25-50 U/Kg de peso	8.09%	30	44.12%
> 50 U/Kg de peso	1.25%	1	1.47%
No se determinó	-	36	52.94%
TOTAL		68	100%

El seguimiento de la evolución del paciente, se hizo en base a los niveles de hemoglobina, considerándose los niveles normales de 14 g/dl para la mujer y 16 g/dl para el hombre. Además se basó en el valor del hematocrito del hombre normal de 42%, en tanto que el de la mujer de 38%. Según los datos obtenidos en las historias clínicas, el 44.12% de los casos presentaron un aumento en la hemoglobina después de administrada la *eritropoyetina*, de aproximadamente un 8.09%, en las dosis de 25 a 50 U/Kg de peso. El incremento promedio de hematocrito en los pacientes fue de un 9.10%, independientemente de la dosis y tiempo de observación del tratamiento. (Cuadro No. 9)

Debido a la asociación de la insuficiencia renal crónica y la anemia, fue indispensable evaluar otros medicamentos utilizados conjuntamente con la *eritropoyetina*, debido a que la respuesta de este agente requiere la existencia de reservas adecuadas de hierro, ya que la velocidad de producción de eritrocitos está correlacionada con la provisión de hierro a la médula eritroide. Es por eso, que en la investigación, se evaluaron los suplementos de hierro, que fueron agregados al tratamiento con *eritropoyetina* en los pacientes hemodializados. El 51.47% de los pacientes se les agregó sulfato ferroso por vía oral, el 17.65% se les agregó por vía parenteral el hierro dextrano y un 30.88% no tenía indicado ninguno de los anteriores. (Cuadro No. 10)

De acuerdo a las anotaciones de los médicos en las historias clínicas, las condiciones de los pacientes hemodializados al ser evaluados durante el tratamiento con *eritropoyetina*, en un 63.23% de los pacientes se encontraron mejorados, el 20.59% estaban estables, 8.82% presentó anemia, 5.88% no se estableció y uno murió.

CUADRO No. 9
SUPLEMENTOS DE HIERRO QUE FUERON AGREGADOS A EL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

MEDICAMENTOS	PACIENTES	PORCENTAJE
Sulfato ferroso (PO)	35	51.47%
Hierro dextrano (IV/IM)	12	17.65%
Ningún suplemento hierro	21	30.88%

CUADRO No. 10
DOSIS DE ERITROPOYETINA UTILIZADAS EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS

DOSIS DE ERITROPOYETINA	No. PACIENTES	PORCENTAJE
2,000 U tres veces/semana	49	72.06%
2,000 U dos veces/semana	2	2.94%
2,000 U cada 48 horas	7	10.29%
2,000 U cada 24 horas	2	2.94%
2,000 U cada semana	5	7.35%
4,000 U cada semana	2	2.94%
4,000 U cada 48 horas	1	1.47%
TOTAL	68	100%

CUADRO No. 11
COSTO DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA, DE ACUERDO A LA DOSIS MAS UTILIZADA EN LA UNIDAD DE HEMODIALISIS DEL I.G.S.S

COSTO POR PACIENTE DE ERITROPOYETINA	COSTO DIA	COSTO SEMANA	COSTO MES	COSTO AÑO
2,000 U / dosis	180.15	540.45	2341.95	28103.40

Según el tiempo de observación de cada paciente, el costo promedio de *eritropoyetina* por persona en un día (2,000U/día) fue de Q. 180.149, el de una semana (2,000U tres veces a la semana) de Q. 540.447, el de un mes (2,000U tres veces a la semana) fue de Q. 2,341.937. Obteniéndose como resultado final de un costo total de Q 412,361.06 por el tratamiento de 68 personas, atendidas en la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Enfermedad Común del I.G.S.S. (Cuadro No. 11)

Dicha institución hubiera tenido un ahorro de medicamentos de Q. 87,372.25, si se tomara en cuenta el protocolo de tratamiento para estos pacientes con fallo renal y que presentan conjuntamente anemia.

5. CONCLUSIONES

1. De acuerdo al protocolo de tratamiento, el 66.18% de los pacientes con anemia consecuente de la insuficiencia renal crónica, sí tenían indicado el uso de la *eritropoyetina humana recombinante*, por tener niveles abajo de 10 g/dl.
2. El criterio de diagnóstico para la detección de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, se basó en un 94.12% a valores de hemoglobina y hematócrito, el cual es correcto de acuerdo al protocolo de tratamiento.
3. De los 68 pacientes hemodializados, el 100% de los casos no se utilizó el peso como un factor determinante en la dosis correcta de *eritropoyetina* para cada uno de los casos.
4. El cambio o aumento de hemoglobina, fue notorio para un 47.06% de los pacientes anémicos que son tratados con *eritropoyetina humana recombinante*.
5. Los médicos de la consulta externa de la Unidad de Hemodiálisis, del I.G.S.S, prescriben en un 69.12% suplementos de hierro. El 51.47% fue sulfato ferroso por vía oral y el 17.65% fue hierro dextrano por vía parenteral, siendo adecuado su uso para el mejoramiento del paciente.
6. El método más utilizado e indicado para evaluar la reserva de hierro rutinariamente a los pacientes con fallo renal es el de la medición de ferritina sérica (de acuerdo a la literatura revisada), y que en esta investigación se determinó que el 100% de los casos no realizan dicha prueba, que permita reponer la cantidad adecuada de hierro.

7. El tiempo de observación del tratamiento con *eritropoyetina* de los pacientes, osciló en un 16.18% para el período de un mes, de 20.59% para dos meses y 17.65% para tres meses.
8. El costo del tratamiento con *eritropoyetina* de 68 pacientes evaluados ascendió a Q. 412,361.06, independientemente del tiempo de la observación y dosis administrada.
9. De acuerdo a la prescripción de los médicos, la dosis más utilizada de *eritropoyetina* (2,000 U tres veces por semana), origina un costo del tratamiento mensual por paciente de Q. 1,161.79 en la Unidad de Hemodiálisis, en el año de 1,997.
10. El 26.47% de los casos no estaba indicado el uso de *eritropoyetina*, lo que hubiera originado un ahorro en medicamentos al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de Q. 87,372.25 durante el período de 1,997.

10. RECOMENDACIONES

1. Actualizar y estandarizar la utilización del protocolo de tratamiento para pacientes con insuficiencia renal, para hacer un uso racional de los medicamentos, que en este caso sería principalmente el de *eritropoyetina humana recombinante*.
2. Evaluar periódicamente los niveles de hemoglobina o hematocrito de los pacientes, para determinar la eficacia del tratamiento y disminuir el tiempo de hospitalización y costo del tratamiento.
3. Evaluar el estado del hierro corporal por medio de determinaciones de hierro y ferritina sérica y/o saturación de transferrina, para iniciar la reposición previa al tratamiento con *eritropoyetina*, en cualquiera que presente valores de 65 mcg/ml o menores de 100 ng/ml respectivamente.
4. Ajustar las dosis de suplementos de hierro, de acuerdo a la literatura revisada y que recomienda que la dosis oral de sulfato ferroso sea de 325 mg, tres veces al día, una hora separada de la ingesta de sustancias quelantes; aunque estos son mal tolerados e insuficientes para compensar la deficiencia. Cuando los pacientes presenten la ferritina abajo de 100 ng/ml, que es el límite inferior aceptado, es recomendable la administración de hierro dextrán intravenoso (1gm), siendo muy bien tolerado por los pacientes.
5. Realizar planes educacionales sobre requerimientos de hierro y disponibilidad del hierro en la dieta, para mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

6. Continuar con estudios de utilización de medicamentos, ya que ayudan a mejorar y/o actualizar los protocolos de tratamiento, con la consecuente, disminución de costos de hospitalización y sobre todo el uso racional de los medicamentos.

7. Incluir al profesional Químico Farmacéutico, en las visitas médicas, en los Comités de Farmacovigilancia, Docencia e Investigación, Farmacoterapia y en grupos encargados de la elaboración de Protocolos de Tratamiento de las instituciones, para evaluar conjuntamente con los médicos criterios sobre la terapia más adecuada a nuestra población.

11. REFERENCIAS

1. Zon L.I. The History of Erythropoietin. Capítulo I. En: Garnick MB, Erythropoietin in Clinical Applications, Philadelphia: Merce! Dekker Inc., 1990: 1 - 38.
2. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 8va. Edición México: Editorial Médica Panamericana S.A. de C.V., 1991: 1242 - 1243.
3. Goldberg, Imagawa, Dunning, et. al. Oxygen sensing and Erythropoietin Gene Regulation. Contrib Nephrol, 1989, 76: 39 - 56.
4. Goldberg M.A. Biology of Erythropoietin. Capítulo 3. En: Garnick MB, Erythropoietin in Clinical Applications, Philadelphia: Merce! Dekker Inc., 1990: 59 - 104.
5. MacDougall, Roberts, Neubert, et. al. Pharmacokinetics of Recombinant Human Erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Lancet, 1989, 1: 425 - 427.
6. Scigalla, Wieczorek, Bicker. Tratamiento of renal anemia with Recombinant Human Erythropoietin: European experience. Capítulo 5. En: Garnick MB, Erythropoietin in Clinical Applications. Philadelphia: Marcel Dekker Inc., 1990: 141 - 182.
7. Tortora, Anagnostakos. Principios de Anatomía y Fisiología. 5ta. Edición. México: Harla, 1989. 866p.
8. Gutmann, Schwartz. Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure. Capítulo 4. En: Garnick MB, Erythropoietin in clinical applications. Philadelphia: Marcel Dekker Inc., 1990: 105 - 140.

9. Chandra M. Pathogenesis of the anemia of chronic renal failure: The role of Erythropoietin. Nefrología, 1990; 10: 12 - 22.
10. Korbort S.M. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis in the management of anemia related to chronic renal disease. Semin nephrol, 1989; 9: 9 - 15.
11. Guyton. Tratado de Fisiología Médica. 7a. Ed. México: Interamericana, McGraw Hill. 1989: 1013pp.
12. Altamiras J. FARMACIA HOSPITALARIA: Farmacoepidemiología y estudios de Utilización de Medicamentos. 1993.
13. Elaboración y Utilización de Formularios de Medicamentos. OPS (Organización Panamericana de la Salud). Publicación científica No. 474, 1984.
14. O'Donnell C. Ground rules for using committees. Management Review, 1961; 47: 63 - 67.
15. Rucker T.D. Effective formulary development - which directions. Topics in Hospital Pharmacy Management, 1981; 1:1
16. Martí, Juan. La eritropoyetina humana recombinante en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica terminal. Eficacia y Tolerancia. Guatemala: Universidad Francisco Marroquín (Tesis de graduación: Facultad de Medicina). 1992. 181p.
17. Boaventura, Bernardo. La anemia de la insuficiencia renal crónica. INTERNET: [Http://www.medstudents.com.br/nefro/nefro4hta](http://www.medstudents.com.br/nefro/nefro4hta).
18. La importancia que tiene el hierro en los pacientes dializados y sus familias. INTERNET: [Http://cybermat.com/aakpaz/iron.hta](http://cybermat.com/aakpaz/iron.hta)

12. ANEXOS

12.1. GENERALIDADES

12.1.1. Aspectos Farmacológicos

El concepto de que la producción de glóbulos rojos estaba influenciada por un factor humoral, era refutado por muchos científicos y médicos. A pesar de este pesimismo, la perseverancia continua llevó al aislamiento de un clon molecular de *eritropoyetina*, el cual se usa actualmente para estimular la eritropoyesis en vivo en pacientes con problemas hematológicos. (1)

Las mediciones cinéticas de la producción y supervivencia de los eritrocitos muestran una clara relación entre la anemia o hipoxia y la velocidad de eritropoyesis. Este hallazgo llevó a postular un sistema de retroalimentación muy sensible que incluye un sensor (una célula renal sensible al contenido de oxígeno de la sangre), rápida secreción de un factor de crecimiento (*eritropoyetina* producida por el riñón) y una fábrica de células capaz de una rápida expansión (médula eritroide: BFU-E y CFU-E). Si bien la *eritropoyetina* no es el único factor de crecimiento responsable de la eritropoyesis, es el regulador más importante de la proliferación de progenitores comprometidos, de la maduración de eritroblastos y de la liberación de reticulocitos a la circulación. En su ausencia, invariablemente se observa una anemia pronunciada.

La *eritropoyetina* es producida principalmente por las células peritubulares de los túbulos proximales del riñón (Powell y col. 1986; Bauer y Kurtz, 1989; Eckardt y Bauer, 1989), aunque una pequeña parte es sintetizada en el hígado. El producto primario es una proteína de 193 aminoácidos, de los cuales los primeros 27 son clivados durante la secreción. La proteína madura final está intensamente glucosilada y su peso molecular es de 34.000. La glucosilación es importante para prolongar el período de vida de la *eritropoyetina* en la circulación, pero no para ejercer su actividad biológica.

Siempre se encuentran cantidades detectables de *eritropoyetina* en plasma, lo cual sugiere que es un requerimiento absoluto para la producción de glóbulos rojos. Con anemia o hipoxemia, la síntesis y secreción renal de *eritropoyetina* aumenta rápidamente hasta 100 veces o más. La retroalimentación puede ser interrumpida en cualquier punto, por enfermedad renal, daño estructural de la médula o deficiencia de hierro. Una provisión insuficiente de hierro (a causa de una deficiencia absoluta o de una entrega reducida de hierro por un estado inflamatorio) suprimirá la respuesta de la médula incluso en concentraciones elevadas de *eritropoyetina*. (2)

Aparte de la hipoxia, la producción de *eritropoyetina* es estimulada por la administración de cobalto, según se han conocido desde tiempo atrás por estudios con animales y riñones perfundidos. El cobalto también aumenta grandemente la producción de *eritropoyetina* en células Hep3B en una manera dosis dependiente. Los mecanismos por medio de los cuales sucede lo anterior son enigmáticos, la sugerencia inicial de que actúa inhibiendo la fosforilación oxidativa no es sostenible debido a que otros compuestos que son potentes inhibidores de la misma (cianuro), no tienen ningún efecto en la producción de *eritropoyetina*. (3)

Otros metales que aumentan la producción de *eritropoyetina* son el níquel y el manganeso. Aunque todos estos no son estímulos fisiológicos, el entendimiento de sus mecanismos de acción podría proveer información acerca de la regulación de la producción de *eritropoyetina*. (4)

La *eritropoyetina* se fija a un receptor de la superficie de células precursoras eritroides. (2)

12.1.1.1. Usos terapéuticos

La *eritropoyetina* administrada por vía parenteral es muy efectiva para el tratamiento de la anemia que se produce en la Insuficiencia Renal Crónica. En el ensayo clínico inicial, la *eritropoyetina* fue

administrada por vía intravenosa a pacientes dependientes de transfusiones sometidos a hemodiálisis. Este agente redujo los requerimientos de transfusiones durante varias semanas y finalmente normalizó el hematócrito. Las dosis efectiva mínima fue de 15-50 unidades/kg de peso, tres veces por semana, normalizó el hematócrito en pacientes esencialmente anéfricos durante un período de 3-4 meses. La experiencia posterior con más de 1.000 pacientes anéfricos sometidos a diálisis sugiere que la dosis promedio necesaria para mantener el hematócrito entre 30 y 36% es de 50 unidades/kg, tres veces por semana. Sin embargo, algunos pacientes requieren una cantidad menor y un 10% o más de los enfermos necesita una dosis de 200 unidades/kg, tres veces por semana, para mantener su hematócrito por encima de 30%. El tratamiento con *eritropoyetina* también corrige la anemia de pacientes con insuficiencia renal progresiva que no requieren diálisis. La velocidad de respuesta es similar a la observada en los pacientes de diálisis, si bien la dosificación requerida para mantenimiento puede ser menor (25 a 75 unidades/kg, tres veces por semana). (2)

12.1.1.2. Preparados y Dosificación

La *eritropoyetina humana recombinante* se presenta como **epoetin alfa**. Se expende en solución salina con pH regulado que contiene albúmina humana, en frascos ampolla individuales de 2.000, 4.000 o 10.000 unidades de *eritropoyetina* para inyección intravenosa o subcutánea. Debe ser guardada en temperaturas de refrigeración entre 2 - 8 grados centígrados.

La glicoproteína en esta formulación puede desnaturalizarse si se agita la preparación.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la **epoetin alfa** administrada por vía intravenosa es

depurada del plasma con una vida media de aproximadamente 10 horas. Luego de la inyección subcutánea se producen concentraciones plasmáticas máximas en 5 a 24 horas; sin embargo, no es necesario administrarla más de tres veces por semana para lograr una respuesta adecuada. La dosis inicial recomendada es 50-100 unidades/kg tres veces por semana en pacientes con insuficiencia renal crónica. Debe tenerse la precaución de titular la dosis para evitar un incremento excesivamente rápido en el hematócrito al comienzo del tratamiento o su ascenso a valores superiores al 36% durante la terapia de mantenimiento. Es necesario determinar los valores del hematócrito por lo menos una vez por semana para medir la respuesta inicial. Un aumento superior al 4% en un período de 2 semanas exige la reducción de la dosis. Una vez que el hematócrito supera el 30%, la dosificación semanal debe ser reducida y el hematócrito vigilado con intervalos regulares.

La respuesta inicial a la epoetina alfa puede demorar 2 a 6 semanas en algunos pacientes. Si el hematócrito no aumenta por lo menos un 5% luego de 2 meses de terapia, la dosificación puede elevarse, en general incrementando 25 unidades/kg con intervalos mensuales. La respuesta a este agente requiere la existencia de reservas adecuadas de hierro, ya que la velocidad de producción de eritrocitos está correlacionada con la provisión de hierro a la médula eritroide. Los pacientes con insuficiencia renal crónica y depósitos elevados de hierro presentan una respuesta predecible a la epoetina alfa; en cambio, la respuesta es más limitada en pacientes con reservas deficientes o con deficiencia de hierro. En este último caso suele ser necesario administrar un suplemento oral de hierro o una inyección de hierro

dextrán; es posible que el hierro oral no permita satisfacer las necesidades de una médula en rápida proliferación. La inflamación también interfiere con la provisión de hierro a la médula eritroide y retarda o impide la elevación del hematócrito. No se han identificado otros factores restrictivos de importancia. La intoxicación con aluminio, las concentraciones elevadas de la hormona paratiroidea y la osteítis fibrosa no previenen la respuesta, aunque pueden ser necesarias dosis más altas de *eritropoyetina*. (2)

Macdougall et al. Han reportado un aumento significativo en los niveles de *eritropoyetina* por vía subcutánea luego de dos horas, alcanzando niveles máximos a las 18 horas. (5)

En el estudio realizado por McMahon et al. en jóvenes voluntarios, se observó una cinética totalmente distinta para la inyección subcutánea en relación a la intravenosa. El pico máximo se alcanzó más lentamente, variando 5 hasta 24 horas. Una vez alcanzado se mantuvo por muchas horas y fue seguido por un descenso muy gradual en la concentración sérica, con una vida mayor de 24 horas. (6)

12.1.1.3. Efectos Adversos

No se han asociado reacciones alérgicas de importancia con la administración intravenosa o subcutánea de epoetina alfa y tampoco se han detectado anticuerpos contra este factor de crecimiento, aun después de la administración prolongada. Las complicaciones asociadas con la administración de epoetina alfa a pacientes con enfermedad renal incluyen mayor coagulación del dializador y exacerbaciones o aparición de hipertensión y crisis convulsivas. Estos últimos problemas están relacionados con la rapidez de la expansión de la masa de eritrocitos y su impacto

sobre el volumen sanguíneo y la viscosidad. Se ha observado un aumento de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial en pacientes anémicos con enfermedad renal en quienes el hematócrito ascendió en forma súbita. Es posible evitar esta respuesta usando una dosis menor de eritropoyetina para inducir un incremento gradual del hematócrito y dar tiempo para la adaptación fisiológica a la mayor masa de eritrocitos. Durante el tratamiento debe vigilarse estrechamente la presión del paciente, lo cual contribuirá a la titulación de la dosis de epoetina alfa; los pacientes tratados con medicamentos antihipertensivos requieren un ajuste de la dosificación. (2)

12.1.2. Fisiología y patología de los riñones

La función principal del aparato urinario está a cargo de las nefronas. Las demás partes de este aparato son principalmente conductos de paso y áreas de almacenamiento, las nefronas llevan a cabo tres funciones importantes: 1) regulan la concentración y el volumen sanguíneos al extraer agua y solutos en forma regulada; 2) participan en la regulación del pH sanguíneo, y 3) también extraen desechos tóxicos de la sangre. En la realización de estas funciones, las nefronas extraen muchos materiales de la sangre, regresan a ésta los necesarios para el cuerpo y eliminan los restantes en la forma de orina. Los riñones filtran toda la sangre del organismo 60 veces diarias. La formación de orina entraña tres procesos principales, a saber, filtración glomerular, reabsorción tubular y secreción tubular. (7)

La **Insuficiencia Renal** es la disminución interrumpida de la filtración glomerular y se clasifica en dos tipos, aguda y crónica. La **Insuficiencia Renal Aguda** es un síndrome clínico en que se interrumpe la función renal de manera total o casi total. El hallazgo patognomónico de este trastorno es la supresión del flujo de orina, que usualmente se clasifica en

oliguria, o sea el gasto urinario diario menor de 500ml, o *anuria*, que es el gasto urinario que no rebasa los 50ml.

La **Insuficiencia Renal Crónica** es la disminución progresiva y generalmente irreversible del índice de filtración glomerular como resultado de glomerulonefritis crónica, pielonefritis, enfermedad poliquística renal congénita o necrosis renal por traumatismos, entre otras causas. Este padecimiento surge en tres etapas. En la primera, de disminución de la reserva renal, las nefronas degeneran hasta que ha desaparecido la función del 75% de ellas. En esta etapa, el paciente no suele presentar síntomas, ya que las nefronas restantes aumentan de tamaño y se encargan de la función que corresponde a las que han degenerado. Sin embargo, la pérdida de un mayor porcentaje de neuronas imposibilita el equilibrio entre la filtración glomerular y la reabsorción, de modo que cualquier modificación en la ingestión de líquidos o alimentos origina los síntomas de trastorno. Una vez que ha desaparecido la función del 75% de las nefronas, el enfermo entra en la segunda etapa, de insuficiencia renal, en la que hay disminución del índice de filtración glomerular y aumento en las concentraciones sanguíneas de desechos nitrogenados y creatinina.

Además, los riñones no concentran ni diluyen la orina en forma eficaz. La etapa final, denominada insuficiencia renal en etapa terminal o uremia, surge cuando se han perdido 90% de las nefronas. En ellas, el índice de filtración glomerular se reduce al 10% de lo normal, con lo que aumentan todavía más las concentraciones sanguíneas de desechos nitrogenados y creatinina. La reducción de dicho índice es causa de oliguria. Las personas con insuficiencia renal crónica generalmente son tratadas por hemodiálisis y trasplante renal.

Entre los efectos de la insuficiencia renal, se incluyen los de edema por retención de sal y agua; acidosis debida a incapacidad de los riñones para secretar sustancias ácidas; aumento de las concentraciones de sustancias nitrogenadas no

protéicas, es especial la urea, a causa de disminución en la excreción renal de los productos de desechos metabólicos; aumento de la concentración sanguínea de potasio, que puede causar paro cardíaco; **anemia**, ya que los riñones dejan de producir el factor eritropoyético renal, necesario para la formación de eritrocitos, y osteomalacia, dado que los riñones ya no pueden convertir la vitamina D a su forma activa, necesaria para que ocurra la absorción de calcio en el intestino delgado. (7)

12.1.3. Patogénesis de la anemia secundaria al fallo renal

La asociación común entre anemia y fallo renal es conocida desde hace más de 150 años. La anemia es usualmente normocítica, normocrómica y está asociada con una médula ósea hipoproliferativa; puede ser encontrada en pacientes con fallo renal agudo o crónico, así como en pacientes que reciben soporte prolongado con diálisis. En insuficiencia renal crónica, la anemia contribuye a la fatiga persistente experimentada por la mayoría de estos pacientes y el decremento consecuente en la calidad de vida es un factor importante que no permite la rehabilitación adecuada. (8)

12.1.3.1. Anemia del fallo renal crónico

En pacientes con fallo renal el grado de anemia puede producirse gruesamente por el valor de la creatinina sérica, al utilizar la última como un estimado de la fracción de filtración glomerular. Existe una gran dispersión en esta relación, por lo que la anemia puede ser el primer signo del fallo renal o puede estar completamente ausente.

El fallo renal crónico asociado con abuso de analgésicos y enfermedad de células falciformes manifiestan un grado prominente de anemia temprana, en cambio el que acompaña a la enfermedad renal poliquística casi no presenta anemia.

La asociación entre fallo renal crónico y anemia normocítica normocrómica es tan común que el

conocimiento de la morfología de la médula ósea no tiene ningún valor a menos que haya duda acerca de la existencia de cáncer o enfermedad granulomatosa.

Cuando los pacientes con fallo renal se acercan al punto de necesitar soporte dialítico crónico ocurre retención de líquidos que no responde suficientemente a dosis aún masivas de diuréticos de asa, lo cual puede llevar a una disminución aún mayor del hematócrito por hemodilución. (8)

12.1.3.2. Anemia del fallo renal crónico terminal asociado a diálisis

Cuando el paciente con fallo renal crónico necesita ser dializado, existe una variedad de nuevos factores que pueden influenciar el mejoramiento o empeoramiento de la anemia. Un aumento o disminución en la producción de células rojas y en la destrucción o pérdida puede ocurrir en una amplia variedad de combinaciones, ya sea consecutiva o simultáneamente. Sustancias removidas o no, o sustancias agregadas al organismo como parte del proceso dialítico, el tipo de diálisis empleada y alteraciones en la función de múltiples órganos, contribuyen a estos cambios en la población de células rojas. (8)

12.1.3.3. Características clínicas y de laboratorio

La caída en el hematócrito en pacientes con fallo renal crónico es generalmente proporcional a la caída en la fracción de filtración glomerular. Anemia severa no se nota generalmente hasta que la fracción de filtración glomerular cae abajo de 20 ml/min/1.73m². Una amplia variación en los valores de hematócrito se nota a un mismo nivel dado de función renal, lo que refleja las múltiples causas de fallo renal y el origen multicausal de la anemia.

La anemia es típicamente normocítica, normocrómica. La cuenta absoluta de reticulocitos está baja. Los

recuentos leucocitarios y plaquetarios están usualmente normales. El frote periférico puede demostrar crenocitos y su frecuencia es proporcional a la severidad de la anemia. La médula ósea es característicamente normocelular; la fracción eritroide/granulocítica está normal o ligeramente disminuída. Estudios ferroquinéticos muestran una utilización disminuída del hierro plasmático por los eritrocitos y aumento en el tiempo de tránsito en la médula ósea. (9)

A) DISMINUCION DE LA SOBREVIVENCIA DEL ERITROCITO: Se puede deber a pérdida sanguínea externa o a disminución de la sobrevivencia dentro de la circulación. En pacientes con hemodiálisis, la pérdida externa puede aproximar 20ml por tratamiento ó 3,000 ml por año.

La hemólisis aguda puede resultar de técnicas inapropiadas de hemodiálisis, incluyendo exposición a dializado conteniendo oxidantes como el nitrato, cobre o cloramina. (8)

B) DISMINUCION DE LA ESTIMULACION DE LA MEDULA OSEA: Es probablemente la causa más importante de anemia en enfermedad renal; el riñón juega un papel central en determinar la producción eritrocítica por la médula ósea, ya que es un sensor de la disponibilidad de oxígeno y la fuente de eritropoyetina. (6)

Los niveles normales de eritropoyetina en plasma (4 - 26 mU/ml) pueden aumentar varios cientos de veces en respuesta a disponibilidad disminuída de oxígeno. Esta respuesta está bloqueada en la presencia de insuficiencia renal y contribuye al estado hipoproliferativo de la médula ósea. (8)

C) RESPUESTA MEDULAR DISMINUIDA: Los mecanismos implicados en la respuesta medular disminuída a una estimulación adecuada se han dividido arbitrariamente en siete grupos:

C.1. Inhibidores urémicos: El papel de estos inhibidores es aún controversial. Substancias mencionadas como posibles inhibidores urémicos de la eritropoyesis incluyen **poliaminas, hormona paratiroidea (PTH) y ribonucleasa.** (8)

C.2. Deficiencia de hierro: Reservas adecuadas de hierro son un prerrequisito para una síntesis adecuada de hemoglobina y eritropoyesis efectiva. Antes del advenimiento de la diálisis crónica, hasta un 25% de los pacientes eran deficientes en hierro como resultado de deficiencias nutricionales y pérdida sanguínea. Si se inicia a tiempo la terapia para pacientes con fallo renal, la deficiencia de hierro probablemente ocurra en estos pacientes antes del inicio de la diálisis con una frecuencia similar a la de pacientes sin problema renal. Las razones para esto son, primero, que la absorción de hierro del tracto gastrointestinal es normal a pesar de la presencia de fallo renal crónico progresivo y, segundo, porque al irse desarrollando la anemia del fallo renal crónico progresivo, el hierro se transfiere de la masa eritrocítica que ya no circula, a la médula y a las reservas férricas en el sistema reticuloendotelial, más que a los eritrocitos recién formados. Como dos tercios del hierro corporal está contenido en los glóbulos rojos, tal transferencia puede llegar a doblar la cantidad de hierro de reserva, lo que compensa con creces cualquier disminución en el hierro de la dieta resultante de la anorexia o intolerancia a la carne debido a la disgeusia que presenta el paciente con fallo renal crónico.

Una vez que se inicia la hemodiálisis se crea un escenario totalmente distinto para el hierro. Si se supone que cada ml de masa celular roja contiene 1 mg de hierro y de que hasta 1,500 ml de células rojas se pierden anualmente por el proceso dialítico y por el

muestreo para laboratorio, entonces 1,500 mg de hierro se pierden anualmente. Esta enorme cantidad de hierro debe ser reemplazada para evitar la deficiencia férrica. (8)

C.3. Bloqueo Inflamatorio: Bloqueo inflamatorio del hierro se refiere a utilización disminuida del hierro más que a reservas deficientes. En esta situación, el hierro no se libera de su lugar de reserva en la médula y en el sistema reticuloendotelial y por lo tanto no puede unirse a su proteína de transporte, la transferrina. (8)

C.4. Toxicidad por Aluminio: Se produce característicamente una anemia microcítica cuando existe intoxicación por aluminio, lo cual puede anteceder al cuadro de demencia que también se observa, y esta anemia ocurre aún en presencia de reservas normales de hierro.

C.5. Deficiencia de Folato: El folato es esencial para la síntesis del DNA y por lo tanto la producción normal de eritrocitos. La presencia de macrocitos del eritrocito puede ser una clave para diagnosticar la deficiencia de folatos. La deficiencia de folato es una causa poco usual de anemia en insuficiencia renal crónica en estadio terminal. (8)

C.6. Osteítis fibrosa: La osteítis fibrosa que envuelve la médula ósea resultante del hiperparatiroidismo secundario comúnmente asociado con el fallo renal crónico, es una causa controversial de anemia. Esta puede causar anemia al disminuir la masa de médula eritropoyética o al causar mielofibrosis. (8)

C.7. Inactividad Física: Poco se sabe acerca del mecanismo por el cual la inactividad puede causar anemia. Esta causa de anemia nunca se ha demostrado en humanos. Sin embargo, se sabe que los ejercicios

aeróbicos, isotónicos mejoran la anemia en pacientes dializados. (8)

12.1.4. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la anemia

Con la disponibilidad reciente de la *Eritropoyetina Humana Recombinante*, el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal ha cambiado drásticamente. En condiciones óptimas algunos pacientes mantienen una masa de glóbulos rojos normal sin necesidad de *eritropoyetina*; algunos no responderán a la misma debido a otras causas de anemia no detectadas, por lo que es imperativo que se lleve a cabo un estudio diagnóstico extenso para dar el mejor tratamiento a cada paciente.

Las pérdidas externas se pueden minimizar grandemente en pacientes hemodiálizados usando una buena técnica. Se debe intentar obtener la menor cantidad posible de muestras de sangre para el laboratorio. Además se debe chequear las heces cada 6 meses en busca de sangre oculta y realizar estudios radiográficos o endoscópicos si se encuentra lo anterior.

Se debe evitar exponer al paciente hemodiálizado a causas reconocibles de hemólisis aguda.

La solución obvia a la estimulación disminuida de la médula ósea es el uso de *eritropoyetina* humana recombinante. Raramente es útil medir niveles circulantes de *eritropoyetina* pues su interpretación es difícil.

En la respuesta medular disminuida, cuando se produce un cambio no anticipado en el hematócrito o en la curva dosis-respuesta a la *eritropoyetina* recombinante, esto se relaciona frecuentemente a uno de los siete mecanismos descritos en esta categoría. (8)

En el caso de los inhibidores urémicos, no hay ninguna prueba diagnóstica para evaluar estos inhibidores como causa de anemia. Cambiar a los pacientes hemodiálizados a CAPD (Diálisis Peritoneal Ambulatoria Profunda) puede ser terapéutico. (10)

Se debe evaluar la reserva de hierro rutinariamente en todos los pacientes con fallo renal. Aunque la tinción para

hemosiderina en la médula es el método indicado, la medición de ferritina sérica es el método más utilizado y aceptado actualmente debido a que correlaciona muy bien con el anterior y no es invasivo; debe monitorizarse como mínimo cada 6 meses. Como las pérdidas de hierro en pacientes hemodiálizados son excesivas, el mantenimiento de las reservas de hierro es crucial. La dosis oral recomendada de sulfato ferroso es de 325mg, tres veces al día, una hora separada de la ingesta de sustancias quelantes; aunque estos son mal tolerados e insuficientes para compensar la deficiencia. La mayoría de los pacientes toleran muy bien el hierro dextrán intravenoso (1gm) cada vez que la ferritina cae abajo de 100 ng/ml, que es el límite inferior aceptado.

La incidencia de anemia microcítica inducida por aluminio debería ir siendo menos frecuente cada vez que los antiácidos conteniendo aluminio se prescriben menos, y si se administra, que no se ingiera concomitantemente con la comida para que no se aumente su absorción. Quelación del exceso de aluminio con deferoxamina administrada por vía intravenosa es efectiva en corregir la anemia microcítica. Sin embargo, se ha reportado un aumento en la frecuencia del efecto adverso letal de la deferoxamina, la mucormicosis. Además esta droga puede también quelar el hierro, llevando a deficiencia de hierro.

Evitar cualquier fuente de infección, y realizar el diagnóstico temprano y uso profiláctico y terapéutico de antibióticos para prevenir el bloqueo inflamatorio.

El hiperparatiroidismo secundario se puede diagnosticar midiendo niveles de paratormona N-terminal en plasma. El grado de fibrosis medular se puede apreciar por medio de una biopsia de médula ósea. En el caso que exista hiperparatiroidismo secundario se puede lograr una mejoría potencial de la anemia luego de la paratiroidectomía, aunque esta última no parece estar justificada sólo para el tratamiento de la anemia. En este caso es preferible el tratamiento médico con el metabolito activo de la vitamina D,

Calcitriol. (8)

12.1.5. Diálisis de pacientes urémicos con riñón artificial

Ahora hace ya unos 25 años que se emplean riñones artificiales para tratar pacientes que sufren grave insuficiencia renal. En algunos tipos de bloqueo renal agudo, el riñón artificial se utiliza simplemente para poder conservar en vida al paciente durante unas semanas, hasta que la lesión renal haya curado y los riñones pueda asumir nuevamente sus funciones. El riñón artificial se ha ido perfeccionando hasta el punto que hay miles de personas con insuficiencia renal permanente, incluso que tienen atrofiados totalmente ambos riñones, y que siguen un buen estado de salud, a veces durante años.

El principio básico del riñón artificial estriba en hacer circular la sangre por unos conductos de membranas muy delgadas. En el otro lado de estas membranas hay un líquido dializante hacia el cual la substancia indeseable de la sangre pasa por difusión.

Si la concentración de la substancia es mayor en el plasma que en el líquido dializante, habrá transferencia de substancias del plasma hacia dicho líquido. La cantidad de substancia que pasará dependerá de: 1) el gradiente de concentración -o sea, la diferencia entre la concentración a cada lado de la membrana; 2) el volumen molecular, pues las moléculas menores difunden más rápidamente que las mayores, y 3) el tiempo que la sangre y el líquido queden en contacto con la membrana.

Cuando opera el riñón artificial normalmente, la sangre sale continuamente de una arteria, atraviesa el dispositivo, y es devuelta a una vena. El volumen total de sangre en el riñón artificial en todo momento es de unos 500 ml; la intensidad del flujo puede ser de varios centenares de mililitros por minuto, y la superficie de difusión total suele hallarse entre 10,000 y 20,000 centímetros cuadrados. Para evitar la coagulación de la sangre en el riñón artificial

se introduce heparina en ella cuando penetra en el "riñón". Luego, para evitar la hemorragia en el paciente a consecuencia de la acción de la heparina, se inyecta una substancia antiheparínica, como la protamina, en la sangre devuelta al enfermo. (11)

12.2. ESTUDIOS DE UTILIZACION DE MEDICAMENTOS

Estos estudios que centran su atención en la utilización de medicamentos como un indicador socio-sanitario, se conocen como *Estudios de Utilización de Medicamentos*. Para comprender el alcance de estos estudios, es útil tener presente la definición adoptada en un informe de la OMS, en la que se define la utilización de medicamentos como: **La comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, con acento especial en las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.**

Los métodos empleados en el estudio cuanti o cualitativo de la utilización de medicamentos, teniendo en cuenta la amplia definición anterior, se pueden agrupar en:

A. Estudios de la oferta: Proporcionan una descripción, cuanti y cualitativa de la oferta de medicamentos -sea en un país, centro hospitalario, o en el medio ambulatorio- y permite su comparación en el tiempo y espacio.

B. Estudios de consumo:

B.1. Estudios cuantitativos: En los que describen las tendencias temporales del consumo de fármacos y permiten comparaciones entre países, regiones, centros o instituciones.

Un caso particular y el más frecuente, de estos estudios es la **auditoria terapéutica**, en la que se analiza el uso de un fármaco o un grupo de fármacos en base a unos criterios estandard de "uso correcto".

La metodología a seguir en estos estudios, es en base a una clasificación de fármacos utilizada y aceptada por el "*Drug Utilization Research Group*" (DRUG), formado en 1969 y

vinculado formalmente a la OMS desde 1979, es la clasificación Anatómico-Químico-Terapéutica, ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification).

La unidad de medida se estableció por el DRUG y a propuesta del Nordic Council on Medicines, una unidad técnica de medida, la Dosis Diaria Definida (DDD) que se definió como "La dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal -o una de las indicaciones principales- del medicamento considerado.

Para el caso de estudios de consumo ambulatorio, los resultados se expresan en DDD/1.000 habitantes/día.

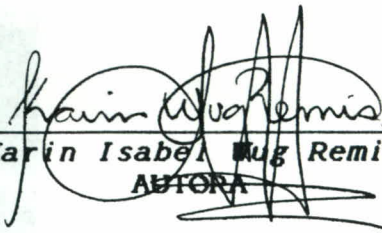
$$\text{DDD/1.000hab./día} = \frac{\text{número de comprimidos} \times \text{peso de cada comp.} \times 1.000\text{hab.}}{\text{DDD} \times \text{número hab.} \times 365 \text{ días}}$$

En estudios de consumo hospitalario el número de DDD se refiere a 100 estancias día.

$$\text{DDD/100 est./día} = \frac{\text{número de comp.} \times \text{peso de cada comp.} \times 100 \text{ est.}}{\text{DDD} \times \text{número camas} \times \text{índice ocup.} \times 365 \text{ días.}}$$

Esta unidad, la Dosis Diaria Definida (DDD), sirve de base para comparar datos y es independiente de las diferencias internacionales en los precios y en las formas farmacéuticas. (12)

En estudios orientados a los pacientes, en los Estados Unidos se ha empleado una metodología diferente para realizar estudios de utilización de medicamentos: El sistema de revisión de la utilización de medicamentos (DUR en la sigla inglesa); es un programa autorizado, estructurado y continuo que revisa, analiza e interpreta los patrones (tasas y costos) del uso de medicamentos en un determinado sistema de atención en salud, comparándolos con estándares predeterminados. (13)



Karin Isabel Mug Remis
AUTORA



Licda. Juana Mejía de Rodríguez
ASESORA



Dr. José María Del Valle
ASESOR CLINICO



Licda. Lucrecia Peralta de Madriz
DIRECTORA



Licda. Hada Marieta Alvarado Beteta
DECANA