

## Caso Clínico: Uso de eritropoyetina recombinante humana en 3 gatos con anemia por fallo renal crónico.

Case report: Use of recombinant human erythropoietin in 3 cats with anemia by chronic renal failure.

Lina Sanz<sup>1</sup> MV, Jocelyn Salazar<sup>2</sup> MV.

Recibido: 18 Agosto 2012.  
Aceptado: 30 Noviembre 2012.

### Resumen

*Se presentan tres casos de felinos en que se aplicó eritropoyetina recombinante humana, la que demostró ser segura y entregar una esperanza y calidad de vida mayor a la esperada, tanto por el médico tratante como por los propietarios. Incluso en un caso de PIF seco renal. Se revisa la descripción de la fisiopatología de la anemia del fallo renal crónico y sus implicancias, así como las recomendaciones internacionales para la aplicación de eritropoyetina recombinante humana en estos casos.*

**Palabras claves:** Eritropoyetina recombinante, fallo renal crónico, anemia aregenerativa.

### Summary

*Three cases of cats that was applied recombinant human erythropoietin, which proved to be safe and deliver hope and quality of life higher than expected, both the treating physician and by the owners. Even in a case of renal dry PIF. We review the description of the pathophysiology of anemia of chronic renal failure and its implications, as well as international recommendations for the application of recombinant human erythropoietin in these cases.*

**Keywords:** Erythropoietin, Renal failure, anemia.

### Introducción

La nefropatía es una causa importante de morbilidad en los gatos. Puede ser motivada por anomalías congénitas, infecciones, toxinas, obstrucción urinaria, neoplasia, isquemia renal, procesos inmunes y traumatismos.<sup>1</sup> Se presenta en forma unilateral o bilateral y puede ser autolimitante y benigna o progresiva y conducir a falla renal. Su comienzo es agudo o crónico. La falla renal crónica por lo común es irreversible y progresiva y en muchos casos suele conducir al riñón terminal y muerte.<sup>2</sup>

La enfermedad renal crónica es un importante problema de salud que afecta a los gatos geriátricos y la frecuencia con la que se diagnostica ha aumentado significativamente en la última década.<sup>2</sup> Aunque se reconoce en todas

las edades del gato, la falla renal crónica es más común en gatos mayores. No hay predisposición por sexo. Se ha encontrado más predisposición en Maine coon, Abisinios, Siameses, Birmano y Persas.<sup>3</sup>

A los pacientes se les asigna en etapa específica de la enfermedad renal sobre la base la función renal, según lo determinado por la concentración de creatinina sérica. El paciente se clasifica, posteriormente, de acuerdo a su presión sistólica arterial y la presencia o ausencia de proteinuria.<sup>2</sup> La falla renal crónica en estadio III y IV se caracteriza por una disminución del volumen corpuscular medio, produciendo una anemia normocítica y normocromica, lo cual deriva de diversas causas, entre ellas el déficit de

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Felina, Hospital Veterinario de Santiago.  
lina.sanzcat@gmail.com

<sup>2</sup> Universidad de las Américas.

producción eritropoyetina. La falla renal crónica es una patología en la cual el paciente no alcanza una recuperación total de la vitalidad renal, sólo es posible tratar los síntomas asociados para brindar una mejor calidad de vida a los pacientes. Hay dos razones principales por las cuales la función renal tiende a deteriorarse una vez que se ha diagnosticado falla renal crónica en un paciente clínico. Primero, pueden haber lesiones repetidas que dañan las nefronas funcionales restantes y que conducen a una caída escalonada de la tasa de filtración glomerular. Segundo, las respuestas de adaptación del cuerpo a la pérdida de tejido renal funcional, una vez que este ha sido reducido un nivel crítico, conllevan la muerte de más nefronas y se produce un círculo vicioso que culmina en el fallo renal en estadio final. Estas respuestas pueden, por lo tanto, ser descritas como una mala adaptación.<sup>4</sup>

El grado de anemia causada por la enfermedad renal crónica es proporcional al grado de disminución en la tasa de filtración glomerular y al incremento en la concentración de de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. Independiente de esto, el desarrollo de anemia en el felino nefrótico crónico es menos frecuente que en el canino, ya que se produce aproximadamente en el 35% gatos con fallo renal crónico en estadio III y IV de IRIS. Si un paciente en estadio I o II presenta anemia, deben buscarse otras causas como haemoplasmosis, anemia relacionada a retrovirus, anemias ferroprivas, entre otros.<sup>2</sup>

### Estadio de fallo renal crónico III y IV

El estadio III de la falla renal crónica se caracteriza por presentar una creatinina de 2,9 a 5 mg/ dl o azotemia renal moderada y es un estadio de transición. Durante este estadio, es vital enfocar el diagnóstico y el tratamiento en la progresión de la enfermedad, pero en la última parte del estadio III suelen presentarse signos clínicos de uremia, primero de una manera intermitente. Programadas de manera sistemática, las evaluaciones exhaustivas del paciente son, por tanto, esenciales. El tratamiento de los gatos en estadio III se centraría en medidas nefroprotectoras como la modificación alimentaria y la administración de antihipertensores glomerulares, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, si existe proteinuria consistente (relación proteína / creatinina en orina mayor a 0,4 y especialmente mayor a 1,0). En una etapa posterior de este estadio, el foco terapéutico empieza a desplazarse hacia el tratamiento sintomático.<sup>4</sup>

El cuarto estadio de la nefropatía se denomina azotemia renal grave. Los animales en estadio IV de la enfermedad renal crónica suelen presentar anomalías del equilibrio electrolítico y tienen una capacidad notablemente reducida de afrontar los cambios en la ingesta de líquidos y de sodio. El poco apetito, las náuseas y los vómitos

son manifestaciones de síndrome urémico que puede inducir un balance de calorías y nitrógeno negativo y a la consiguiente pérdida de grasa y masa corporal magra. En este estadio avanzado de la enfermedad renal crónica, suele presentarse una anemia normocítica normocrómica y no regenerativa, lo cual complica el tratamiento. Los animales con enfermedad renal crónica en estadio IV puede experimentar un deterioro subclínico del sistema inmunitario y de los mecanismos homeostáticos.<sup>4</sup>

### Anemia del fallo renal crónico

La anemia normocítica normocrómica hipoproliferativa crónica se presenta en gatos con falla renal crónica moderada a avanzada. La magnitud del estado anémico se correlaciona a grandes rasgos con el grado de falla renal y empeora a medida que declina el funcionamiento del riñón. Las manifestaciones clínicas que pueden ser atribuibles a la anemia comprenden palidez, fatiga, indiferencia, letargia, debilidad, anorexia y pérdida ponderal.<sup>5</sup>

Actualmente, se reconoce como la principal causa de anemia en felinos que cursan con fallo renal crónico la falta de respuesta de la médula ósea, esto se debe fundamentalmente a la insuficiente producción de eritropoyetina (EPO) por los riñones enfermos. La eritropoyetina es una hormona que estimula específicamente las células eritroides progenitoras comprometidas para diferenciarse y madurar hasta convertirse en eritrocitos funcionales. La eritropoyetina también estimula la síntesis de hemoglobina y la liberación de reticulocitos a la circulación; en ausencia de eritropoyetina, se detiene la producción de eritrocitos desde células madre pluripotenciales y progresa la anemia.<sup>6</sup>

Los mecanismos básicos de la anemia incluyen la pérdida de sangre, procesos destructivos de glóbulos rojos e insuficiencia productiva de la médula ósea. En algunos animales con insuficiencia renal, más de una etiología contribuye a la anemia. Todos los mecanismos posibles se deben considerar en cada paciente anémico, independientemente de la condición de la enfermedad renal.<sup>7</sup>

### Casos clínicos

Los pacientes que recibieron esta terapia se detallan a continuación:

- Felino hembra, raza doméstico de pelo corto, de 12 años. Al inicio de la terapia presenta 4,4 kilos de peso, hematocrito de 20% y creatinina de 3,2 mg/dl.
- Felino hembra, raza doméstico de pelo largo, de siete años. Al inicio de la terapia presenta 3,9 kilos de peso, hematocrito de 11,4% y creatinina de 2,8 mg/dl.

- Felino hembra, raza doméstico de pelo largo, de 17 años. Al inicio de la terapia presenta 3,6 kilos de peso, hematocrito de 13,9% y creatinina de 3,2 mg/dl..

Todas las pacientes recibieron eritropoyetina de 2000 UI /ml (Hepta 2000®, laboratorio Roemmers S.A.), por vía subcutánea. Este producto fue aplicado por el propietario en el domicilio, luego de entrenarse para ello, o en la clínica cuando correspondía control. La primera paciente recibió un total de 40 dosis, la segunda un total de 22 dosis y la tercera 17 dosis. Los intervalos de dosis, en los tres casos, fue de dos veces por semana. Inicialmente, se aplicó el producto en el subcutáneo del miembro anterior izquierdo, según las recomendaciones internacionales para la prevención de sarcomas felinos, pero la dificultad para los propietarios de hacer este manejo llevó que en los tres pacientes se aplicara el producto en el área del dorso en los domicilios y en la extremidad izquierda, sólo cuando el profesional médico veterinario realizó el control que coincidía con la fecha de aplicación del producto. Respecto a este punto, los pacientes con fallo renal crónico se encuentran cursando una patología irreversible y progresiva, por lo que los beneficios de la terapia superan al riesgo de desarrollar un sarcoma en los próximos meses y, en los tres casos, las implicancias de las inyecciones subcutáneas en pacientes felinos fueron explicadas y aceptadas por los propietarios. Para facilitar el manejo en el domicilio, se utilizó la EPO buscando una dosis aproximada que cumpliera con lo recomendado de 50 a 100 UI / Kg. Para el peso de estos gatos, se recomendó aplicar 0,25 ml en cada ocasión (1/4 de vial).

Los tres individuos fueron controlados cada tres a seis semanas, en intervalos no regulares, debido a la disponibilidad del propietario. En todos se realizó terapia sintomática que incluyó: al momento del diagnóstico hospitalización por 72 horas para diuresis osmótica en base a manitol, dieta de prescripción renal, metoclopramida en los casos que presentaron vómitos intermitentes y maropitant en caso de vómitos frecuentes, y hierro bis glicinato quelato en dosis de 30 mg, equivalente a 6 mg de hierro elemental. Ninguno de los pacientes presentó hipertensión o proteinuria consistente que ameritaran la administración de amlodipino o enalapril, respectivamente.

En todos los casos, los propietarios señalaron incremento de la actividad, del apetito y de la respuesta a las caricias desde la segunda semana de aplicación de la EPO. El incremento del hematocrito a un nivel mínimo del 25% se logró a la cuarta semana en la primera paciente.

A los cinco meses de tratamiento debió ajustarse la dosis y aplicarse una vez por semana, luego de alcanzar un hematocrito de 36,8%. En la segunda paciente el hematocrito se normalizó en tres semanas; a los 8 meses alcanzó un 37% y se

adoptó el régimen semanal de administración. En la tercera paciente, el hematocrito se normalizó en tres semanas y a los tres meses alcanzó el 35%, momento en que se adoptó un régimen semanal.

En cada control se registró peso, frecuencia cardiorespiratoria, temperatura y presión arterial. Ninguno de los pacientes presentó efectos adversos relacionados al desarrollo de hipertensión o convulsiones.

La primera paciente falleció por complicaciones asociadas a un carcinoma mandibular, que se desarrolló durante los meses de la terapia. Las dos pacientes restantes fallecieron por las complicaciones metabólicas asociadas al síndrome urémico, todas en sus domicilios. Las expectativas de sobrevida fueron superiores a las entregadas por el Médico a los propietarios al momento del diagnóstico. La sobrevida desde el inicio de la terapia con eritropoyetina correspondió, en cada caso, a 10 meses, nueve meses y cuatro meses. Los tres casos ya estaban en tratamiento de fallo renal crónico y el manejo de la anemia se inició al bajar el hematocrito de un 20%. Dado que todos los pacientes descritos fallecieron mientras se encontraban en terapia No se pudo determinar el desarrollo de anticuerpos anti r- HuEPO, que determinarían la detención del tratamiento con HuEPO.

Las dos pacientes fallecidas por fallo renal no requirieron eutanasia y su deceso se produjo durante la noche; sin signos previos de descompensación aguda o malestar. En ambos casos, los propietarios accedieron a la biopsia renal post mortem, detectándose PIF seco renal y glomerulonefritis primaria severa, respectivamente.

### Discusión

La terapia de reemplazo con eritropoyetina (EPO) ha suplantado a la transfusión sanguínea y a la administración de andrógenos para el tratamiento de anemia en seres humanos y en animales con fallo renal crónico. La eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) es una réplica de la eritropoyetina sintética clonada; que proporciona una eficacia en el tratamiento y la solución racional a la anemia. La molécula recombinante contiene 165 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 30, 4 kD.<sup>6</sup> La r-HuEPO se indica cuando el volumen eritrocitario es inferior al 15% y debe ser administrada en una dosis del 50-100 UI / Kg, por vía subcutánea, en una inyección tres veces a la semana hasta que el volumen eritrocitario sea superior al 25%. La frecuencia y la dosis se pueden reducir y se valora al efecto (cambio de la dosis cada 3 semanas). El volumen eritrocitario no debe aumentar más, ya que se puede desarrollar policitemia. El suplemento de hierro debe ser indicado en esta terapia.<sup>8</sup>

La administración de rHuEPO en los gatos con falla renal crónica ocasiona un incremento dosis-dependiente del hematocrito y la corrección del hematocrito hasta los niveles casi normales demanda aproximadamente unas dos a ocho semanas, de acuerdo a los valores de inicio y la dosis administrada. A medida que se corrige el estado anémico, la mayoría de los propietarios comunica que sus mascotas muestran mayor apetito, peso corporal, nivel de energía y sociabilidad.<sup>6</sup>

Los efectos adversos relacionados con la administración de eritropoyetina recombinante en gatos pueden incluir hipertensión, convulsiones y el desarrollo de antígenos antieritropoyetina. La administración de r-HuEPO puede causar alteraciones hemodinámicas que pueden inducir o exacerbar la hipertensión arterial en algunos gatos.

A pesar de que las convulsiones han sido informadas en algunos gatos que reciben eritropoyetina, el mecanismo subyacente aún no se ha dilucidado. Afortunadamente, el reciente desarrollo de eritropoyetina recombinante específica de felinos mejora los resultados del tratamiento para los gatos con anemia<sup>2</sup>, pero estos productos no están disponibles en el Chile.

### Conclusión

La administración de eritropoyetina recombinante corresponde a un recurso terapéutico recomendado en felinos con fallo renal crónico; con estadíos III y IV de IRIS con anemia arregenerativa y hematocritos menores al 20%. Dado el mal pronóstico que se asocia a estos casos, es indudable que la corrección de la anemia permite mayores sobrevidas al mejorar el ánimo, ingesta de agua y apetito de los pacientes, y entrega señales al propietario de que los esfuerzos terapéuticos y nutricionales son correspondidos.

Muchos de los pacientes felinos derivados a la consulta de especialidad en medicina felina por falla renal ya presentan anemia al momento de la interconsulta, por lo cual se ha perdido un tiempo valioso para mejorar su condición. Resulta importante entonces, dar a conocer la disponibilidad del producto y la facilidad de su aplicación para poder mejorar la calidad y esperanza de vida de la creciente población de gatos que presentan este tipo de cuadro clínico.

### Referencias bibliográficas

1.-Cowell, RL, Tyler RD, Meinkoth JH. Diagnosis of anemia. In: August JR. Consultation in feline internal medicine. Volume 5. Saunders Elsevier. USA; 2006: 565-573.

2.-Ross SJ, Polzin DJ, Osborne CA. Clinical progression of early chronic renal failure and implications. In: August JR. Consultation feline internal medicine. Volume 5. Saunders Elsevier. USA; 2006:389-398.

3.-Barber PJ. The kidney. In: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM. Feline Medicine and Therapeutics. Third edition. Blakwell publishing. UK; 2004: 281-311.

4.-Elliott J, Como prolongar la vida del paciente felino con insuficiencia renal. Focus; 2000, 10 (3): 10-11.

5.-Polzin DJ, Osborne CA, James KM. Tratamiento médico de la falla renal crónica: pautas vigentes. En: August JR. Consultas en medicina interna felina. Volumen 3. Editorial Intermédica. Argentina; 1999: 319-330.

6.-Cowgill L.D, Management of anemia associated with renal failure. In: August JR. Consultation in feline internal medicine. Volume 2. W.B, Saunders Company. USA;1994: 331-338.

7.-Kerl ME, Langston CE. Treatment of anemia in renal failure. In: Bonagura JD, Twedt DC. KIRK'S Current Veterinary Therapy XIV. Saunders Elsevier. USA; 2009: 914-918.

8.-Knottenbelt CM, Blackwood L. The Blood. In: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM. Feline Medicine and Therapeutics, Third edition. Blakwell publishing. UK; 2004: 235-280.