

# Tratamiento adyuvante en el tratamiento con eritropoyetina

Dr. Antonio Gascón Mariño

*Med Mil (Esp) 1999; 55 (4): 243-245*

## RESUMEN

**Objetivos:** Revisar diferentes tratamientos que permiten la optimización del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en diálisis.

**Fuentes de datos:** Bibliografía recientemente publicada y comunicaciones presentadas en los últimos congresos de Nefrología.

**Selección de estudios:** Revisiones y originales.

**Recopilación de datos:** Estudios sobre la efectividad del tratamiento eritropoyético con hierro, ácido ascórbico, vitamina E, L-carnitina, ácido fólico, calcitriol y decanoato de nandrolona, en el control de la anemia de pacientes en diálisis.

**Síntesis de datos:** Utilización adecuada de los suplementos de hierro intravenoso. El ácido ascórbico es útil en pacientes con sobrecarga de hierro e inadecuada respuesta eritropoyética. Se prolongan la vida media de los hematíes al disminuir el estrés oxidativo con vitamina E y reducir la fragilidad osmótica eritrocitaria con L-carnitina. Efectividad del ácido fólico en pacientes con elevado volumen corpuscular medio aunque con niveles normales de ácido fólico. El calcitriol intravenoso en pacientes con resistencia a la rHuEPO y sin hiperparatiroidismo secundario, incrementa los niveles de calcio citoplasmático de precursores eritroides y su capacidad proliferativa. El decanoato de nandrolona (DN) incrementa la producción endógena de eritropoyetina (EPO) y la sensibilidad de los precursores eritroides a la rHuEPO. Su utilización ha sido abandonada en las unidades de diálisis con la introducción de la rHuEPO. Diferentes estudios replantean la utilidad del DN hoy día dada su capacidad eritropoyética y anabolizante.

**Conclusiones:** La utilización de forma selectiva de estos tratamientos permiten mejorar la respuesta eritropoyética obtenida con rHuEPO y reducir el consumo excesivo de rHuEPO.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia, Diálisis, Eritropoyetina.

La hemodiálisis (HD) como tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal se describió por primera vez en 1960, y la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) comenzó a estar disponible en las unidades de diálisis 28 años más tarde [1]. El manejo de la anemia antes de disponer de la rHuEPO era difícil. Se insistía en realizar una adecuada HD, reducir pérdidas sanguíneas, evitar nefrectomías, administrar hierro, ácido fólico, y andrógenos. Además, se insistía en reducir el número de extracciones sanguíneas para determinaciones analíticas, se recomendaba realizar ejercicio físico, y las transfusiones sanguíneas se intentaban reducir todo lo posible para evitar la supresión de la producción endógena de eritropoyetina (EPO). No obstante, con todas estas medidas se conseguía alcanzar una hemoglobina (Hb) media de 8 gr./dl, y el 10% de los pacientes dependían de periódicas transfusiones sanguíneas [1]. En la actualidad disponemos sin dificultad de la rHuEPO que precisamos, sin embargo sigue existiendo un porcentaje de pacientes en las unidades de diálisis que presentan concentraciones de Hb inferiores a 10 gr./dl y otros que precisan elevadas dosis de rHuEPO para alcanzar ese nivel de Hb con el consiguiente incremento del gasto farmacéutico.

¿Por qué ocurre esto? Quizás la primera razón es la utilización de dosis inadecuadas de rHuEPO. La variabilidad en las necesidades de rHuEPO entre pacientes, depende de la diferente producción endógena de EPO y de la diferente supervivencia media de los hematíes [1]. Por otra parte, la inadecuada optimización del tra-

tamiento con rHuEPO por el mal uso o no utilización de diferentes tratamientos adyuvantes desde los suplementos intravenosos (IV) de hierro y L-carnitina hasta el empleo de forma seleccionada del decanoato de nandrolona (DN) vía intramuscular (IM).

El déficit de hierro, de forma absoluta o relativa, es la causa fundamental de inadecuada optimización de la rHuEPO. No obstante, se deben descartar niveles elevados de PTH o toxicidad por aluminio, así como la existencia de una neoplasia, infección o un proceso inflamatorio. La monitorización de los depósitos de hierro (ferritina sérica) de forma periódica es fundamental para evitar la mala utilización de rHuEPO o producir sobrecarga de hierro. La ferritina sérica para conseguir una respuesta eritropoyética adecuada debe ser superior a 100 mg/dl. Niveles superiores a 500 mg/dl indican que el hierro se puede depositar fuera del sistema reticulo-endotelial, e inducir anomalías en la función granulocítica con riesgo de mayor incidencia de infecciones bacterianas [2]. El índice de saturación (IS) de la transferrina, es un marcador del hierro contenido en la transferrina, la única proteína plasmática que transporta hierro desde los depósitos hasta la médula ósea (MO). Valores inferiores al 20% del IS indican inadecuada liberación de hierro hacia la MO especialmente durante fases de tratamiento con rHuEPO. Valores inferiores al 20% se pueden ver en pacientes con niveles elevados de ferritina sérica, y es indicativo de déficit funcional de hierro. Se recomienda tratar la deficiencia funcional de hierro con suplementos de hierro IV en aquellos casos en los que se puede excluir una infección bacteriana [2]. Otro parámetro a determinar mediante citometría de flujo es el porcentaje de hematíes hipocromicos. La hipocromía se define como una con-

Sección de Nefrología. Hospital General «Obispo Polanco». Teruel.

**Dirección para la correspondencia:** Antonio Gascón. Avda./ Sanz Gadea nº 2, 7º, pta 4. Teruel 44002.

centración de Hb inferior a 28 gr./dl en un hematíe de forma individualizada. Una población menor del 2,5% de hematíes hipocrómicos es normal, mientras que valores >10% indican deficiencia de hierro. Este parámetro es una medida directa de la relación entre la disponibilidad de hierro y la demanda de hierro de la MO [2]. Es importante aportar suficiente hierro durante la fase de corrección y fase de mantenimiento del tratamiento de la anemia con rHuEPO. Debemos saber que son necesarios aproximadamente 150 mg de hierro para sintetizar 1 g de Hb. Esto nos puede dar una indicación de la cantidad de hierro necesaria en la fase de corrección de la anemia. Una vez alcanzada la Hb diana el objetivo de los suplementos de hierro es aportar las pérdidas de hierro que se producen durante el tratamiento hemodialítico y que pueden representar hasta 2 g por año [2]. En la mayoría de los pacientes estas cantidades de hierro solo se pueden administrar vía IV, ya que las dosis altas de hierro oral se acompañan de efectos secundarios gastrointestinales.

Papel de otras terapias adyuvantes a la rHuEPO.

1. Acido ascórbico: fundamentalmente en pacientes con sobrecarga de hierro en depósitos y subóptima respuesta eritropoyética. A pacientes con ferritina sérica de aproximadamente 1000 mg/l se les pautó ácido ascórbico IV 500 mg después de cada sesión de HD, con buena respuesta eritropoyética mientras se mantuvo el tratamiento [3].

2. Vitamina E: se ha descrito recientemente que el tratamiento con rHuEPO induce un descenso en los niveles de vitamina E en los hematíes de pacientes en HD y que mediante suplementos de vitamina E (500 mg/día) se consigue normalizar los niveles eritrocitarios de vitamina E y reducir las dosis de rHuEPO de  $28 \pm 6$  a  $23 \pm 6$  U/Kg/sesión. Estos autores indicaban la hipótesis de que el estrés oxidativo producido en la diálisis podía actuar facilitando la oxidación de los lípidos de membrana de los hematíes y reducir su vida media así como la eficacia del tratamiento con rHuEPO [4].

3. L-carnitina: administrando 1000 mg IV después de cada sesión de HD se consiguió una reducción del 38% en los requerimientos de rHuEPO comparado con placebo [5]. En un reciente trabajo se describe que dicha pauta de tratamiento producía en 6 meses un incremento significativo de la cifra de reticulocitos y descenso significativo de las necesidades de rHuEPO de 68 a 55 U/Kg/semana. Los pacientes no presentaban déficit de L-carnitina antes de iniciar el tratamiento. La L-carnitina no influía en los niveles plasmáticos de EPO y sí inducía una reducción de la fragilidad osmótica eritrocitaria, aunque sin alcanzar significación estadística [6].

4. Acido Fólico: administrando 10 mg/día se puede mejorar la respuesta eritropoyética de la rHuEPO en pacientes con un elevado volumen corpuscular medio. Este efecto ocurrió aún con niveles normales de ácido fólico [7].

5. El Calcitriol puede mejorar la respuesta eritropoyética de la rHuEPO. No se sabe bien si es efecto intrínseco de la vitamina D o como consecuencia del control del hiperparatiroidismo 2°. En un trabajo con administración de alfacalcidol se produjo la supresión de la Phi y reducción de necesidades de rHuEPO [8]. Recientemente se ha observado que a pacientes con importantes necesidades de rHuEPO (375 U/Kg/semana) y con reducidos niveles de calcio citoplasmático en precursores eritroides

BFU-E de MO así como con reducida capacidad proliferativa de estas células, el tratamiento con calcitriol IV conseguía incrementar ambos parámetros y los niveles de Hb permitiendo reducir las dosis de rHuEPO (175 U/Kg/semana) [9]. Este estudio se realizó en pacientes sin datos de hiperparatiroidismo 2.º y sin inducir modificaciones significativas de la Phi.

6. Los Andrógenos antes de disponer de la rHuEPO eran la alternativa fundamental al tratamiento con hemoderivados en la anemia de la insuficiencia renal crónica terminal. Su mecanismo de acción está en relación con su capacidad de incrementar la producción endógena de EPO y adicionalmente incrementar la sensibilidad de los progenitores eritroides a la EPO disponible. De hecho, hay pacientes tratados con andrógenos que no han incrementado sus niveles de EPO endógena y sí han presentado una buena respuesta eritropoyética [10]. A finales de los años 80 con la introducción de la rHuEPO los andrógenos fueron prácticamente abandonados en las unidades de diálisis. Sus posibles efectos secundarios, fundamentalmente en mujeres, fueron causa fundamental de su abandono. No obstante, recientes estudios replantean la utilización del tratamiento con decanoato de nandrolona (DN) en las unidades de HD de forma seleccionada, a pacientes varones ancianos, no anéfricos y no anticoagulados con acenocumarol [10-16]. De los andrógenos disponibles el DN ha sido el más utilizado y el que menos efectos secundarios presenta. Es un derivado androgénico 19-no-testosterónico que no produce daño hepático y con mínima acción prostática. El DN se libera gradualmente del depósito IM y se hidroliza a nandrolona. Además de su efecto eritropoyético, se han descrito efectos de ahorro de proteínas y anticatabólico, así como efectos positivos en la osteoporosis. En un reciente estudio se describe el efecto beneficioso del DN a la dosis de 100 mg semanales y durante 6 meses sobre la masa muscular y la capacidad funcional de pacientes en diálisis [15]. Estos pacientes mantuvieron su tratamiento habitual con rHuEPO y el DN actuó como tratamiento adyuvante. El DN ha demostrado ser beneficioso sobre aspectos que condicionan una mayor mortalidad de los pacientes en diálisis, como la desnutrición, fatiga y reducción de la masa muscular, y para los cuales no disponemos en la actualidad de tratamientos efectivos [15, 16]. La disociación de los efectos anabólico y androgénico del DN está en relación con la presencia o ausencia de 5 $\alpha$ -reductasa en los tejidos con receptores androgénicos. La 5 $\alpha$ -reductasa convierte a la nandrolona en 5 $\alpha$ -dihidronandrolona que se liga al receptor androgénico menos intensamente que la nandrolona. De ahí su escaso efecto en tejidos ricos en 5 $\alpha$ -reductasa como la próstata, y su mayor efecto sobre el tejido muscular carente de 5 $\alpha$ -reductasa. No obstante, se debe descartar la existencia de un carcinoma de próstata antes de iniciar tratamiento con DN y realizar controles periódicos del antígeno prostático específico (PSA). Otro aspecto que se debe tener en cuenta es la influencia del DN sobre el perfil lipídico de los pacientes en HD. Se ha descrito un incremento de triglicéridos, sin modificar prácticamente colesterol total y LDL-colesterol, pero induciendo un descenso del HDL-colesterol y lipoproteína (a) [13, 16]. La interpretación de estos efectos antagónicos no es fácil, pues por una parte pueden inducirnos a pensar en modificaciones negativas del perfil lipídico (triglicéridos y HDL-colesterol), sin embargo su influencia sobre la lipoproteína (a), un factor independiente de morbilidad cardiovascular en pacientes urémicos, es positiva. Los

efectos negativos no se observan en todos los pacientes, y son probablemente los diabéticos los que presentan mayor predisposición al incremento de triglicéridos y descenso de HDL-colesterol. También se debe reseñar que estas modificaciones son reversibles y si observamos alteraciones negativas durante el tratamiento (hipertrigliceridemia con un cociente LDL/HDL >5; o un incremento importante de LDL-colesterol) debemos suspender o modificar la dosificación del DN. Un aspecto importante, ante el incremento progresivo de pacientes ancianos en nuestras unidades de diálisis, es que la respuesta eritropoyética se correlaciona positivamente con la edad avanzada de los pacientes, y es independiente del sexo, etiología de la insuficiencia renal y tiempo en diálisis [12]. La pauta habitual es de 200 mg/semanales IM y por periodos de 6 meses, ya que para obtener una respuesta eritropoyética adecuada con el DN es preciso mantener el tratamiento un mínimo de 5 meses, por ello en estudios realizados durante periodos inferiores a 4 meses se han registrado resultados divergentes. En un estudio reciente hemos observado una respuesta eritropoyética similar a los seis meses en 14 pacientes tratados inicialmente con DN y edad media de 67±7 años y en 12 pacientes de 68±6 años de edad y tratados inicialmente con rHuEPO a la dosis de 120 U/Kg/semana [Hb 8,9±1,2 gr./dl versus 11,3±1.6 gr./dl, p<0,0001; Hb 8,4±1.0 gr./dl versus 10,8±1.5 gr./dl, p<0,0001, respectivamente] [17]. Respecto a parámetros nutricionales se detectaron a los 6 meses incrementos significativos de creatinina, proteínas totales, albúmina y peso seco en los pacientes con DN, pero no en los de rHuEPO [18]. En nuestra unidad la dosis de mantenimiento de DN son 200 mg/mensuales y en algunos casos se puede suspender totalmente el DN y mantener cifras óptimas de Hb con suplementos de hierro IV. En los casos con descenso progresivo de la Hb se pauta un nuevo ciclo de 6 meses con una inyección semanal de 200 mg. Hemos observado también la eficacia de realizar terapia secuencial a pacientes varones ancianos que inicialmente comenzaron tratamiento con rHuEPO y que pueden iniciar un ciclo de 6 meses con DN suspendiendo la rHuEPO [16]. En un grupo de 14 ancianos varones con una edad media de 70±4 años hemos observado un incremento significativo de la hemoglobina tras seis meses de tratamiento con DN a la dosis de 200 mg/semanales (9,6±1,0 versus 11,0±1,4 g/dl, p<0,002) [16]. Este efecto beneficioso eritropoyético se acompañó de incrementos significativos de parámetros nutricionales (creatinina, proteínas totales, albúmina, transferrina) y parámetros antropométricos (pliegue cutáneo tricípital, circunferencia del brazo, circunferencia muscular del brazo y peso seco) [16]. Otra posibilidad es la terapia combinada de rHuEPO y DN ante los efectos positivos de este para potenciar el efecto eritropoyético de la rHuEPO. Gaughan *et al.* [14], observaron esta acción positiva del DN, pautando 100 mg/semana IM de DN durante 6 meses junto con 4500 U/semanales de rHuEPO IV. El grupo control recibía únicamente 4500 U/semana de rHuEPO IV. Al final de los 6 meses en el grupo con DN el incremento del hematocrito fue significativamente mayor que en el grupo control (8,2±4.4 versus 3,5±2.8, p<0,01) [14]. Finalmente, en diálisis peritoneal en un estudio reciente sobre 9 pacientes varones se observó una buena respuesta eritropoyética tras un ciclo de 6 meses con la pauta ya referida [Hb 9,2±0,7 versus 11,9±0,5; p<0,001], además de mejorar parámetros nutricionales como proteínas totales, albúmina y PCR [19].

La utilización de forma selectiva de estos tratamientos adyuvantes permiten mejorar la respuesta eritropoyética obtenida con rHuEPO y reducir su consumo excesivo. Además se debe señalar que tratamientos como el DN y la L-carnitina pueden mejorar parámetros nutricionales y mejorar la capacidad funcional de pacientes ancianos en diálisis. Son necesarios nuevos estudios que nos permitan conocer mejor los efectos beneficiosos de estos tratamientos y su inocuidad en terapias a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Winearls CG. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 2]: 3-8.
2. Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 2]: 9-12.
3. Gastaldello K, Vereerstraeten A, Nzame-Nze T, Vanherweghem JL, Tielmans C. Resistance to erythropoietin in iron-overloaded haemodialysis patients can be overcome by ascorbic acid administration. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 44-47.
4. Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, et al. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2312-2317.
5. Labonia WD. L-carnitine effects on anemia in hemodialyzed patients treated with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 757-764.
6. Sánchez-Perez P, Olivias JL, Galán A, Garrigos E, Giner R, Sanchez-Plumed J. L-Carnitine supplementation allows a reduction of erythropoietin dose in dialysis patients without deficit of carnitine: effects on erythropoiesis and erythrocyte fragility. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: A262.
7. Pronai W, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 962.
8. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Schohn D, Chuet C. High-dose alfacalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 514-518.
9. Carozzi S, Nasini MG, Schelotto C, Santoni O. The responsiveness to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. A possible role of cytoplasmic bone marrow erythroid precursor BFU-E Ca2+ levels. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: A242.
10. Teruel JL, Marcén R, Navarro JF, Villafraña JJ, Fernández-Lucas M, Liaño J. Evolution of serum erythropoietin after androgen administration to hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron* 1995; 70: 282-286.
11. Teruel JL, Marcén R, Navarro-Antolín J, Aguilera A, Fernández-Juarez G, Ortuño J. Androgen versus erythropoietin for the treatment of anemia in hemodialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 140-144.
12. Teruel JL, Aguilera A, Marcén R, Navarro-Antolín J, García Otero G, Ortuño J. Androgen therapy for anaemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin era. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 403-408.
13. Teruel JL, Lasuncion MA, Rivera M, Aguilera A, Ortega H, Tato A, et al. Nandrolone decanoate reduces serum lipoprotein (a) concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 569-575.
14. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR, Mangold AM, Buhsmer JP, Michael B, et al. A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 495-500.
15. Johansen KL, Mulligan K, Schambelan M. Anabolic effects of nandrolone decanoate in patients receiving dialysis. *JAMA* 1999; 281: 1275-1281.
16. Gascón A, Belvis JJ, Berisa F, Iglesias E, Estopiñán V, Teruel JL. Nandrolone decanoate is a good alternative for the treatment of anemia in elderly male patients on haemodialysis. *Geriatr Nephrol Urol* 1999; (en imprenta).
17. Gascón A, Teruel JL, Martín J, Navarro JF, Berisa F, Belvis JJ, et al. Estudio comparativo del tratamiento de la anemia en hemodiálisis: andrógenos versus eritropoyetina. *Nefrología* 1998; 14 [Supl 3]: 53.
18. Gascón A, Teruel JL, Martín J, Navarro JF, Berisa F, Belvis JJ, et al. Efectos nutricionales del decanoato de nandrolona en hemodiálisis: comparación con eritropoyetina. *Nefrología* 1998; 14 [Supl 3]: 59.
19. Navarro JF, Mora C, Rivero M, Macía M, Gallego E, Chaín J, et al. Andrógenos como tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis peritoneal. *Nefrología* 1998; 14 [Supl 3]: 40.