

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO, CONTROLADO Y DOBLE CIEGO PARA VALORAR LA EFICACIA DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA C FRENTE A PLACEBO SOBRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA Y LA UTILIZACIÓN DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS.

Rovira Clos, P. Bernat Garcia, A. Ramos Garcia, J. Tenias Burillo, J.M.

Hospital Lluís Alcanyís. Valencia

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales retos del tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) es asegurar una adecuada respuesta a la Eritropoyetina (Epo). Entre otros factores, una deficiente o inadecuada disponibilidad de hierro puede favorecer una respuesta subóptima al tratamiento con Epo. Para evitarlo se puede actuar mediante una suplementación con hierro intravenoso. Sin embargo, en ocasiones la respuesta no es la esperada y además existe un riesgo de sobrecarga férrica con el riesgo de desarrollar hemosiderosis.

El ácido ascórbico o vitamina C usado en estos pacientes para cubrir una posible deficiencia vitamínica podría tener un papel para solventar este problema. A nivel fisiológico se ha mostrado que puede incrementar la absorción de hierro, movilizar los depósitos tisulares de hierro e incrementar su utilización por el eritrocito (1).

A nivel clínico, sin embargo son muy escasos los estudios que han estimado el efecto de la suplementación con vitamina C sobre el manejo clínico del metabolismo del hierro. Tras revisar las principales bases de datos bibliográficas (Medline, Embase, Cochrane) hemos recuperado solamente tres estudios experimentales. En un estudio antes-después realizado en 22 pacientes con IRC en hemodiálisis, diabéticos y con sobrecarga férrica (2) se comprueba un cambio estadísticamente significativo pero irrelevante desde el punto de vista clínico en los niveles de hemoglobina (incremento en 0,3 g/dl) tras 8 semanas de tratamiento con vitamina C i.v. Otro estudio de diseño similar valoró el efecto de la suplementación oral con vitamina C en 24 pacientes con IRC en hemodiálisis (3) observando cambios discretos aunque significativos en los niveles de hemoglobina. Ambos estudios utilizaron un diseño antes-después, sin un grupo control, asumiendo que el estado de los pacientes estudiados es estable durante todo el periodo de análisis y que las co-intervenciones son las mismas, algo difícil de asumir en este tipo de enfermos lo cual compromete en gran medida los resultados obtenidos.

Finalmente, Tarng y Huang (4) mediante un estudio controlado y paralelo comparan el efecto de la suplementación con hierro i.v frente a vitamina C i.v en un grupo de pacientes con respuesta subóptima al tratamiento con Epo. Comprueban que el efecto es mayor en los casos en los que se suplementa la vitamina C (incremento en la Hb de 1,8 g/dl) que en los que se administra Hierro i.v. (incremento en la Hb de 0,3 g/dL). Este estudio utiliza un diseño más adecuado (ensayo clínico en paralelo) aunque presenta algunas deficiencias, como una falta de enmascaramiento, y no evalúa la utilización de estos fármacos en las condiciones normales de práctica clínica

HIPÓTESIS

La suplementación con vitamina C en los pacientes en hemodiálisis supone una mayor biodisponibilidad del hierro para la eritropoyesis. Ello se traduce en una menor necesidad de suplementación con Fe, unos niveles de Hb mayores y una dosis de Epo menor.

Objetivos

Principal

Estimar la eficacia de la suplementación con vitamina C i.v a dosis de 300 mg durante 16 semanas sobre los niveles de hemoglobina (principal indicador de respuesta) en pacientes con IRC en hemodiálisis.

Secundarios

Monitorizar los cambios en los principales parámetros bioquímicos del metabolismo del hierro (Fe sérico, ferritina, saturación de transferrina).

Estimar la eficacia de la vitamina C sobre la suplementación con Hierro intravenoso.

Estimar la eficacia de la vitamina C sobre la dosis necesaria de Epo para mantener a estos pacientes.

Monitorizar la aparición de efectos secundarios atribuibles a la suplementación con Vitamina C

PACIENTES Y METODOLOGÍA

Se seleccionan pacientes sometidos a hemodiálisis periódica, que consientan en participar en el estudio, con niveles de Ferritina elevados, por encima del límite superior de normalidad (150 ng/ml).

Criterios de exclusión: Riesgo aumentado de litiasis por oxalato cálcico o presencia de litiasis radio-opaca renal y/o ureteral.

Número de pacientes a reclutar

Se tiene en cuenta la principal variable de respuesta (niveles de hemoglobina), y se considera como relevante desde el punto de vista clínico un cambio en al menos 1 g/dl de este parámetro. Tras analizar los niveles de hemoglobina en 50 pacientes, los niveles basales esperados serán de 12,3 g/dl y la variabilidad de 1,02 (desviación estándar). Con estas premisas es necesario reclutar al menos 9 *pacientes por grupo (serían 14 en ensayo simple)* para mostrar como significativo un cambio de 1 g/dl.

Finalmente se incluyen en el estudio 23 pacientes, con una edad media de 68 años (rango entre 48 – 87 años)

Diseño y Aleatorización.

Se realiza un ensayo clínico fase 4, en paralelo, comparando de forma ciega ambos grupos.

Se realiza la asignación aleatoria, mediante una secuencia de bloques de permutaciones aleatorias de longitud irregular (de 3 y 4 números) para evitar desbalances en el tamaño de ambos grupos. La aleatorización se estratifica por niveles de ferritina, ya que ésta variable puede ser fundamental en la respuesta. Para ello, la aleatorización se realizará en dos grupos, con los niveles de ferritina superiores 500 ng/ml.

La secuencia final será cegada a los participantes encargados del manejo de los enfermos y custodiada por Farmacia hasta el final del análisis.

Enmascaramiento del tratamiento

Se prepara la medicación activa (suero fisiológico + Vitamina C Roche[®]) o placebo (suero fisiológico) en la farmacia del hospital. Las características organolépticas del fármaco lo hacen fácilmente enmascarable al ser diluido en 10 ml. de suero fisiológico. Los viales ya preparados y etiquetados con el nombre del enfermo serán entregados a hemodiálisis, que los administrará al final de las sesiones de hemodiálisis.

VARIABLES Y DETERMINACIONES

Los enfermos participantes estuvieron dos meses antes del comienzo del estudio sin suplementación de Vitamina C (fase de lavado), realizándose una determinación basal, justo el primer día en que recibieron el primer suplemento de vitamina C, o placebo, y a las 6, 8 y 16 semanas de haber iniciado el tratamiento, pasando posteriormente a 8 semanas más de lavado y seguir con el estudio durante dieciséis semanas más.

En cada punto, las determinaciones que se realizarán son las propias del manejo rutinario de estos pacientes: Hemoglobina, Hematocrito, Ferritina, Transferrina, Índice de saturación de Transferrina (IST), Albúmina, PTH (hormona paratiroidea), PCR, Aluminio, y KTV.

Asimismo se monitorizaron los efectos secundarios, dosis de EPO recibida y dosis de hierro intravenoso.

Durante el ensayo clínico se mantiene la actuación clínica equipara habitual de estos enfermos. El facultativo tiene libertad para tomar las decisiones terapéuticas que considere óptimas para el manejo de los pacientes.

MONITORIZACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos que pueden atribuirse a la administración de vitamina C se relacionan con el aumento de los niveles de oxalato, lo que podría favorecer la aparición o progresión de nefrolitiasis por cristales de oxalato cálcico. Para ello se realizaron dos radiografías simples de abdomen al inicio y al final de la primera parte (16 semanas). La valoración de las radiografías se realiza por un radiólogo de forma ciega al tratamiento asignado al paciente.

RESULTADOS

Al término de las dieciséis semanas de la primera parte del estudio, podemos apreciar como en el grupo de pacientes que llevan suplementos de vitamina C (tabla 2) mejoran todos los parámetros: (Hemoglobina – Hematocrito – Sideremia – Sat. Transferrina – Ferritina) respecto al grupo que no la llevan (tabla 1), con el mismo esfuerzo terapéutico, alcanzándose rápidamente una mejoría en el primer corte (Gráficos 1,2,3), y aunque en la segundo periodo se observa un leve descenso de esta mejoría, se sigue manteniendo por encima del grupo sin suplementos. La dosis de EPO desciende en los pacientes que reciben la suplementación de la vitamina C en 3.278 UI. Por paciente y semana, lo que supone un ahorro anual de 170456 UI en dosis de EPO, que traducido a euros son $170.456 \times 0.005 = 852$ euros paciente - año

En el examen radiológico no se observa ningún tipo de alteración al término de la primera parte del trabajo en ningún paciente ni efectos secundarios atribuibles a la suplementación con Vitamina C. No existe diferencia en cuanto a la suplementación de hierro IV en ninguno de los grupos.

Grupo control (Suero fisiológico) Tabla 1

	Basal (Ag 2008)	Control 1 (nov 2007)	Control 2 (dic 2007)	Control 3 (en 2008)
Hemoglobina	12,48 (1,87)	12,70 (1,18)	11,96 (2,18)	11,79 (0,93)
Hematocrito	38,10 (5,59)	38,86 (3,73)	37,51 (6,54)	36,29 (3,25)
Sideremia	44,0 (26,49)	67,20 (56,38)	36,50 (21,64)	51,20 (17,76)
Sat. transferrina	19,00 (9,65)	25,50 (12,45)	21,50 (14,02)	25,60 (10,26)
Ferritina	929 (174)	1450 (1469)	795 (334)	1146 (266)

EPO administrada en todo el periodo de seguimiento: 19500 (18806)

Grupo experimental (Vitamina C) Tabla 2

	Basal (Ag 2008)	Control 1 (nov 2007)	Control 2 (dic 2007)	Control 3 (en 2008)
Hemoglobina	12,06 (1,11)	12,92 (1,43)	12,67 (1,54)	12,13 (1,09)
Hematocrito	36,71 (3,82)	39,57 (4,71)	38,42 (4,70)	37,14 (3,17)
Sideremia	42,00 (5,90)	65,50 (25,52)	59,33 (18,07)	62,67 (18,59)
IST	17,43 (3,15)	29,71 (14,67)	27,75 (7,09)	31,40 (5,32)
Ferritina	677 (352)	1887 (1846)	879 (317)	958 (389)

EPO administrada en todo el periodo de seguimiento: 16222 (12091)

Comparación de grupos

Tabla 3

	Basal (sep 2008)	Control 1 (nov 2007)	Control 2 (dic 2007)	Control 3 (en 2008)
Hemoglobina S.Fisiológico	12,48	12,7	11,96	11,79
Hemoglobina Vit C	12,06	12,92	12,67	12,13
Hematocrito S.Fisiológico	38,1	38,86	37,51	36,29
Hematocrito Vit C	36,71	39,57	38,42	37,14
Sideremia S.Fisiológico	44	67,2	36,5	51,2
Sideremia Vit C	42	65,5	59,33	62,67
IST en grupo S.Fisiológico	19	25,5	21,5	25,6
IST en grupo Vit.C	17,43	29,71	27,75	31,4
Ferritina S.Fisiológico	929	1450	795	1146
Ferritina Vit C	677	1887	879	958

Grafico 1

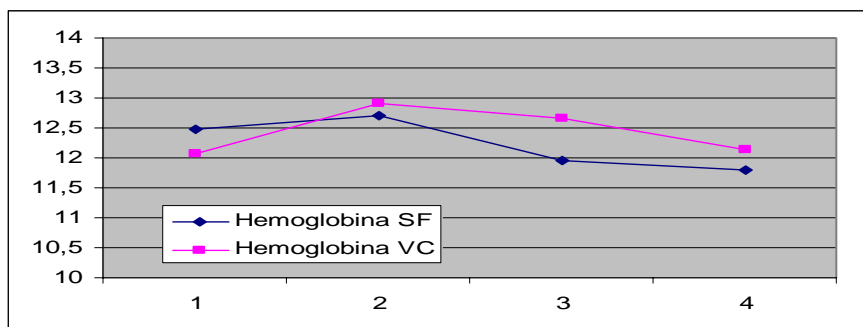


Grafico 2

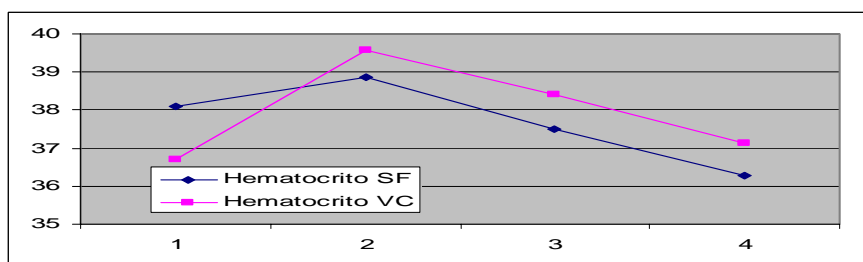
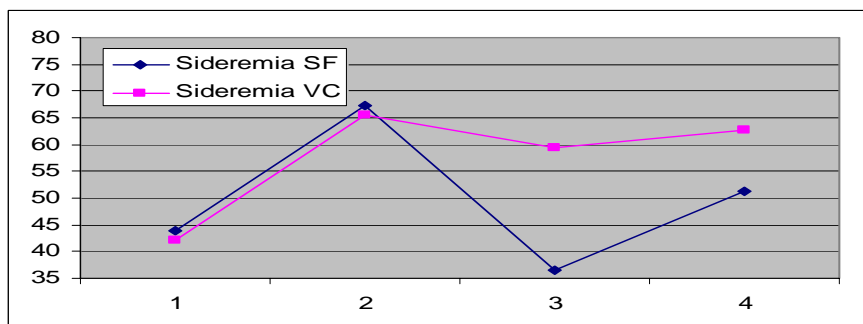


Grafico 3



CONCLUSIONES

- 1.- Podemos concluir que con menor esfuerzo terapéutico los resultados obtenidos en el grupo de pacientes que llevaban Vitamina C logra unos mejores resultados en cuanto al aumento de todos los parámetros a estudio, que los pacientes que no lo llevan .
- 2.- La dosis de EPO necesaria en el grupo de pacientes que reciben la Vitamina C es menor que el grupo que no recibe la Vitamina C.(3278 UI)
- 3.-No existe diferencia en cuanto a la suplementación con hierro.
- 4.- No se observa ninguna variación en el estudio radiológico respecto al grupo placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hörl WH . Vitamin C in chronic kidney disease and hemaodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2003; 26: 100-106.
2. Lin CI, Hsu PY, Yang HY, Huang CC. Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin-Hyporesponsive anemia in diabetic hemodialysis patients with iron overload. Renal Failure. 2003; 25: 445-453.
3. Mydlik M, Derzsiova K, Boldizsar J, Hribikova M, Petrovicova J. Oral use of iron with vitamin C in hemodialyzed patients. J Ren Nutr. 2003 ;13:47-51.
4. Tarng DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic acid for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13:2867-72.

Queremos dejar constancia de nuestro más sincero agradecimiento a Alcer Turia y a su departamento de Proyectos de Investigación por creer en este ensayo, ya que sin su financiación hubiese sido imposible la realización del mismo. Y a los Servicios de Nefrología, Farmacia, Radiodiagnóstico, Laboratorio y Análisis clínicos y Medicina preventiva del Hospital Lluís Alcanyis por su inestimable colaboración.