

# ¿ES POSIBLE CUMPLIR LOS OBJETIVOS DE HEMOGLOBINA DE LAS NUEVAS GUÍAS EN EL PACIENTE EN HEMODIÁLISIS? REPERCUSIÓN EN LA TOLERANCIA A LAS SESIONES DE DIÁLISIS.

**Esteban García, M-D-Fernández Martínez, A.V. Belchi Bueno, M. Alcaraz Meroño, M. García Sánchez, J.L. Gómez Martínez, P.M. Blázquez Fuentes, S.**

*Unidad de Cartagena. Murcia*

*Unidad de San Pedro del Pinatar. Murcia*

## INTRODUCCIÓN

La anemia renal es frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica en programa de hemodiálisis (HD), con efectos deletéreos sobre la morbi-mortalidad del paciente, así como una disminución de su calidad de vida<sup>1</sup>. Por ello, las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la anemia recomiendan alcanzar y mantener unos niveles de hemoglobina (Hb) de más de 11 g/dl, sin especificar un límite superior aconsejado, si bien recomiendan no superar los 14 g/dl por la posibilidad de hemoconcentración<sup>2</sup>.

Recientemente, y como consecuencia de la publicación de un meta-análisis<sup>3</sup> que incide sobre la posibilidad de un exceso de mortalidad con la corrección de los niveles de Hb por encima de 13 g/dl, las nuevas guías americanas sobre el tratamiento de la anemia recomiendan mantener la Hb diana entre 11 y 12 g/dl en aquellos pacientes que reciban tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis<sup>4</sup>. Esta recomendación es especialmente taxativa para pacientes con diabetes mellitus (DM) y/o enfermedad cardiovascular severa (ECV), definida como cardiopatía isquémica grave (IAM y/o revascularización coronaria), ACV o vasculopatía periférica severa.

Por otra parte, algunos autores han reportado la relación entre las cifras de Hb y la estabilidad hemodinámica del paciente en hemodiálisis<sup>5</sup>, lo que está en relación con la tolerancia del paciente a las sesiones de hemodiálisis.

El propósito del presente estudio fue evaluar la efectividad de aplicar un protocolo para mantener en todos los pacientes cifras de Hb entre 11 y 12 g/dl, así como evaluar si este protocolo tiene impacto sobre la tolerancia del paciente a las sesiones de HD.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Previo a la aplicación de un protocolo para el mantenimiento de las cifras de Hb entre 11 y 12 g/dl en nuestras dos unidades, se realiza un corte transversal sobre la totalidad de los pacientes en HD que reciben tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis. Las variables en estudio son demográficas (sexo, edad, causa de enfermedad renal, permanencia en insuficiencia renal terminal, peso seco, técnica de hemodiálisis, diabetes mellitas y ECV), niveles de hemoglobina, dosis de darbepoetina semanal, tensión arterial sistólica y diastólica media del último mes (toma prediálisis), episodios de hipotensión y calambres en el último mes.

A los seis meses desde la puesta en marcha del protocolo se realiza un nuevo corte transversal, midiendo las mismas variables descritas con anterioridad.

Con el objetivo de valorar la variabilidad de la hemoglobina alcanzada, se distribuyen los pacientes en 4 grupos en ambos cortes transversales. El grupo 1 se define como niveles de Hb < 11 g/dl; el grupo 2 entre 11 y 12 g/dl; el grupo 3 entre 12,1 y 13 g/dl; y el grupo 4 > de 13 g/dl.

Criterios de inclusión:

- Pacientes en hemodiálisis en nuestra área de salud mayores de 18 años.
- Pacientes en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

Criterios de exclusión:

- Haber recibido transfusión sanguínea un mes previo al inicio del estudio
- Padecer una enfermedad terminal que presuponga la imposibilidad de completar el estudio.

Variable primaria:

- determinar si existen diferencias significativas en el porcentaje de pacientes comprendidos en el grupo 2 (Hb entre 11 y 12 g/dl) en el segundo corte con respecto al primero, tanto en la población general en HD como en los subgrupos de alto riesgo (DM y ECV).

Variables secundarias:

- analizar la variabilidad de la Hb, mediante la distribución de los pacientes de cada grupo en el primer corte 6 meses después.
- valorar si hay diferencias significativas en el consumo de darbepoetina.
- determinar si existen diferencias significativas en las cifras de presión arterial, y/o eventos que influyen desfavorablemente en las sesiones de hemodiálisis (hipotensiones y/o calambres), antes y después de la aplicación del protocolo.

Análisis estadístico:

El análisis se realiza con el programa estadístico SPSS 13.0 para Windows.

Las variables cuantitativas se expresan como media, desviación estándar y rango. Las variables cualitativas, como frecuencia y porcentaje.

El contraste de hipótesis se realiza mediante la t-student para muestras relacionadas y variables cuantitativas, y la chi-cuadrado de Pearson para variables cualitativas.

## RESULTADOS

134 pacientes se reclutan para el estudio, de los que 120 (88,5%) finalizan (6 trasplantes renales, 3 éxitos y 5 pérdidas de seguimiento por cambio de domicilio). Las características basales de los pacientes que finalizan el estudio se describen en la tabla 1.

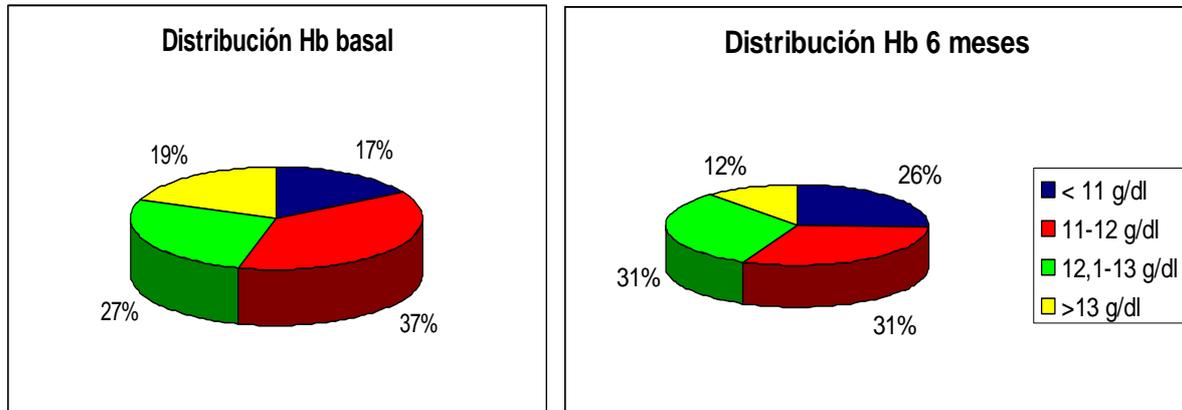
Tabla 1: Características basales.

Parámetro	Valor
Edad, años	64,4 ± 15,7 (rango 19-89)
Sexo, n (%)	
Hombres	83 (69,2)
Mujeres	37 (30,8)
Permanencia en IR terminal, meses	56,7 ± 54,9 (rango 6-288)
Causa de insuficiencia renal, n (%)	
Desconocida	34 (28,3)
Glomerular	20 (16,7)
Vascular	19 (15,8)
Diabetes	18 (15)
Hereditaria	15 (12,5)
Intersticial	11 (9,2)
Otras causas	3 (2,5)
Pacientes de alto riesgo cardiovascular (PARCV), diabetes y/o ECV severa, n (%)	52 (43,4)
Pacientes con diabetes mellitus, n (%)	37 (30,8)
Pacientes con ECV severa, n (%)	36 (30)
Técnica de diálisis, n (%)	
Convencional	96 (80)
Hemodiafiltración en línea	24 (20)
Peso seco, Kg	67,9 ± 13,4
Hemoglobina, g/dl	12,02 ± 1,34
Dosis de darbepoetina, µg/semana	34,21 ± 32,12

Se aprecia una reducción significativa a los 6 meses de los niveles de hemoglobina (11,68 ± 1,35 g/dl versus 12,02 ± 1,34 g/dl, p 0,045) y de la dosis de darbepoetina (24,62 ± 21,41 µg/semana versus 34,21 ± 32,12 µg/semana, p < 0,001)

No se aprecian diferencias significativas en la distribución de pacientes por grupos según los niveles de hemoglobina entre el corte basal y a los 6 meses, tal como se aprecia en la figura 1.

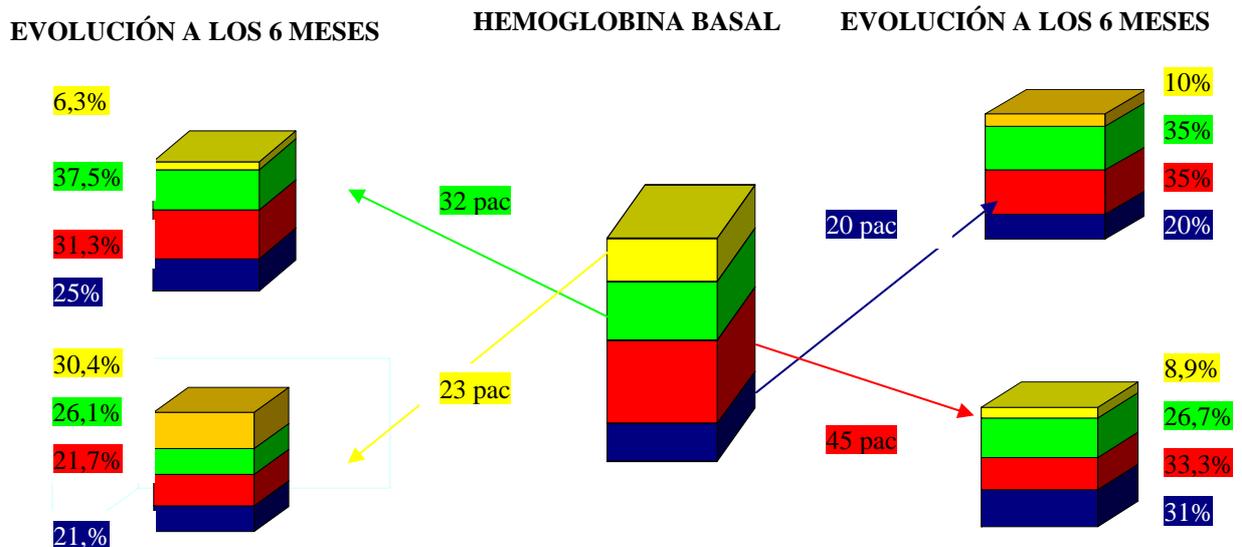
Figura 1: Distribución de pacientes según niveles de Hb.



Esta distribución es similar cuando se valora el grupo de PARCV.

La evolución de cada grupo de distribución desde la situación basal hasta los 6 meses se aprecia en la figura 2. Solo el 27,5% de los pacientes permanecen en el mismo grupo.

Figura 2: Evolución de cada grupo de pacientes con respecto a la Hb basal



Cabe destacar que entre los 45 pacientes que se encontraban en el rango diana de 11-12 g/dl de Hb, cuando se evalúa a los 6 meses, solo una tercera parte de los mismos permanecen en dicho rango, mientras que prácticamente otra tercera parte se ha animizado (Hb < 11 g/dl) y la otra supera los 12 g/dl de Hb.

Los resultados globales de tolerancia se reflejan en la tabla 2. No se aprecian diferencias significativas entre los dos periodos.

Tabla 2: Variación de los parámetros de tolerancia a lo largo del estudio

Parámetro	Situación basal	Situación a los 6 meses
Peso, kg	67,9 ± 13,4	66,9 ± 14,1
TA sistólica, mmHg	130,4 ± 16,3	127,8 ± 20,2
TA diastólica, mmHg	72,3 ± 11,1	70,8 ± 10,5
Hipotensiones, n/paciente/mes	1,07 ± 1,80	1,53 ± 2,44
Calambres, n/paciente/mes	0,21 ± 0,58	0,33 ± 1,20

Se aprecia un incremento en el porcentaje de pacientes que experimenta algún evento que interfiere en su tolerancia (hipotensión y/o calambres), desde un 44,2% en la situación basal a un 54,2% a los 6 meses. De entre estos, se aprecian diferencias significativas en el número de hipotensiones (2,38 ± 2,69 frente a 1,62 ± 2,01 episodios a los 6 meses y basales, p 0,047) y de eventos combinados (2,69 ± 2,94 frente a 1,80 ± 2,12 episodios a los 6 meses y basales, p 0,027).

## DISCUSIÓN

Aunque los estudios publicados no dejan lugar a dudas sobre la relación de la anemia, mortalidad, morbilidad y calidad de vida, algunos autores recientemente cuestionan niveles elevados de hemoglobina en el paciente con enfermedad renal crónica, atribuyendo un exceso de mortalidad cuando las cifras se elevan por encima de 13 g/dl<sup>6-7</sup>, si bien reconocen una mejoría en la calidad de vida en todas las dimensiones estudiadas<sup>7</sup>. Aunque los resultados del meta-análisis de las KDOQI<sup>4</sup> no son concluyentes, los expertos firmantes de la guía americana sugieren una hemoglobina objetivo entre 11 y 12 g/dl, especialmente en población de alto riesgo cardiovascular.

Recientemente otros autores<sup>8</sup> cuestionan la poca probabilidad de alcanzar dicho objetivo, dado el estrecho margen propuesto y la variabilidad de la hemoglobina en el paciente tratado con agentes estimuladores de la eritropoyesis. Esta afirmación es congruente con nuestros propios resultados, ya que frente a un 37,5% de los pacientes comprendidos en el rango de 11-12 g/dl de Hb al inicio del estudio, a los 6 meses de la implantación del protocolo, el porcentaje de pacientes en el intervalo diana fue del 30,8%. Por otro lado, detectamos una desviación porcentual de pacientes hacia el grupo de Hb < 11 g/dl (desde 16,7% hasta 25,8%). En términos absolutos también se aprecia una disminución significativa de los niveles de Hb y de las dosis de darbepoetina, lo que apoya la tendencia observada hacia la anemización del paciente, lo que de mantenerse en el tiempo puede influir negativamente sobre morbilidad y mortalidad, tal como se ha descrito recientemente, cifrando un periodo de tres meses de Hb < 11 g/dl sobre un periodo de 12 meses de observación, como marcador directo de aumento del riesgo de muerte y/o hospitalización<sup>10</sup>.

Por otro lado, se ha comunicado la alta variabilidad de la Hb seguida en el tiempo en cada paciente. Esto es, en numerosas ocasiones el paciente padece excursiones, definidas como periodos donde se produce un gran descenso seguido de un no menor ascenso. Esta variabilidad también se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte<sup>11</sup>. En nuestros resultados, se aprecia como apenas un 27,5% de los pacientes se encontraban en el mismo grupo al inicio y al final del estudio, o dicho de otra forma, en tres cuartas partes de nuestra muestra se observó un ascenso o descenso significativo de la hemoglobina a los 6 meses de seguimiento.

Esta variabilidad de la hemoglobina condiciona las cargas de enfermería en el tratamiento de la anemia, con continuos ajustes de medicación, extracciones, etc. Nuestro grupo ya comunicó las ventajas de administraciones en dosis extendida en términos de eficiencia, y en ahorro de los tiempos que enfermería tiene que destinar al tratamiento de la anemia renal<sup>9</sup>.

Por otra parte, a la vista de nuestros resultados, la tolerancia del paciente a las sesiones de HD muestra una tendencia porcentual a empeorar, desde un 44,2% hasta un 54,2%, y en estos pacientes se incrementan significativamente los episodios de hipotensión, calambres o ambos.

Aunque el diseño de este estudio, no es adecuado para relacionar causa (anemización) y efecto (mala tolerancia), nuestros resultados al menos indican que no se aprecian beneficios en la implantación del protocolo en términos de confort.

## CONCLUSIONES

Establecer una hemoglobina diana entre 11 y 12 g/dl supone un estrecho margen en el paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, habida cuenta de la variabilidad de la Hb y

de la no linealidad en la producción de glóbulos rojos por los agentes estimuladores de la eritropoyesis.

Del mismo modo, y aunque las dosis pueden reducirse, en términos de eficiencia esto tendría un efecto rebote para corregir la dispersión hacia las cifras inferiores a 11 g/dl, además de incrementar el coste por el aumento de las cargas, y por consecuencia, los tiempos de enfermería en el tratamiento de la anemia renal. Del mismo modo, la tolerancia del paciente a las sesiones de hemodiálisis puede verse reducida si la tendencia terapéutica implica una mayor tasa de anemización.

Parece pues aconsejable establecer unos márgenes mayores entre 11 y 13 g/dl de hemoglobina diana, tal como sugieren otros autores<sup>8</sup>, si bien se precisa de más estudios tanto en población de alto riesgo cardiovascular como en el resto de pacientes en hemodiálisis, en aras de comparar que es más perjudicial para el paciente, si la anemia extrema o la corrección excesiva de la hemoglobina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valderrábano F: Anaemia management in chronic kidney disease patients: an overview of current clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 13-18, 2002.
2. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 19 Suppl 2: ii1-47, 2004.
3. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M et al: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet* 369:381-388, 2007
4. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis*, 50, (3): 471-530, 2007.
5. Capuano A, Sepe V, Cianfrone P et al. Cardiovascular impairment, dialysis strategies and tolerance in elderly and young patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 5 (12): 1023-1030, 1990.
6. Besarab A, Klein W, Browne J et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetina. *N Engl J Med* 339:594-590. 1998.
7. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 355:2071-2084, 2006.
8. Martín de Francisco AL, Aljama P, Arias M et al. ¿Es necesario cambiar los niveles actuales de hemoglobina diana en pacientes con enfermedad renal crónica? A propósito del «boxed warning» de la FDA y del Public Statement de la EMEA. *NEFROLOGÍA* 27 (4): 399-404. 2007
9. Fernandez Martinez V, Alfaro Cuenca A, Sidrach de Cardona Garcia V. Repercusión en la anemia renal en pacientes en HD tras cambiar la frecuencia de administración
10. Isnani A, Solid Ca, Weinhandl ED et al. Association between number of months bellow KDOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant Advance Access*. Dic 2007 In press
11. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN et al. Hemoglobin level variability: association with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 133-138, 2008.