

# TRATAMIENTO DE ERITROPOYETINA DE LA ANEMIA HEMOLITICA AGUDA INDUCIDA POR LA CONTAMINACIÓN CON CLORAMINAS DEL LIQUIDO DE DIALISIS

Unidad de Hemodiálisis «Los Lauros». Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo. Madrid

## INTRODUCCION

La Eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) se utiliza, habitualmente, para corregir la anemia de los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en tratamiento con diálisis periódicas. Esta anemia se debe, habitualmente, a la existencia de dos factores: 1) disminución de la eritropoyesis de la médula ósea y 2) aumento de la hemólisis periférica y, consecuentemente, disminución de la vida media de los hematíes.

En los pacientes con IRC en tratamiento con Hemodiálisis Periódicas (HDP) pueden presentarse otras causas de anemia, aguda o crónica: hemorragias, infecciones, hemólisis, etc. Entre las causas de agravamiento de la anemia por hemólisis se han descrito distintos problemas intradialíticos; de ellos se pueden destacar la contaminación del líquido de diálisis por distintos agentes hemolizantes (1). En España hace años se describieron distintos problemas causados por esta sustancia que, en esencia se podría resumir de la siguiente manera: 1) Para evitar el crecimiento bacteriano en el agua urbana se añade a ésta cloro y amoníaco, que reaccionan entre sí y producen cloraminas (mono, di y tri), por esta razón el agua urbana de Madrid siempre contiene cloraminas. 2) Las cloraminas no son depuradas por el filtro de ósmosis inversa; por esta razón los tratamientos de agua por ósmosis inversa incluyen un filtro de carbón activo, el cual sí retiene estas sustancias. 3) Si las cloraminas pasan al líquido de diálisis, atraviesan posteriormente la membrana del dializador, entran en el circuito sanguíneo y producen anemia por hemólisis. El grado de anemia ocasionado depende de distintos factores, entre ellos de la cantidad total difundida al paciente.

En nuestra Unidad de Hemodiálisis se produjo una contaminación importante por cloraminas, con una anemia severa de un gran número de pacientes. Aunque en la literatura no existe ninguna publicación sobre el uso de rHuEPO en esta situación, se tomó la decisión urgente de iniciar un tratamiento masivo con este medicamento.

## PACIENTES

En el momento de producirse la intoxicación por cloraminas seguían tratamiento regular 66 pacientes. Cuarenta y tres (65%) de ellos estaban en tratamiento con rHuEPO, a la dosis de  $83,94 \pm 63,96$  U/kg/semana. Las cifras de Hematocrito y Hemoglobina, de todos los pacientes de la Unidad, eran respectivamente:  $33,09 \pm 4,46\%$  y  $10,63 \pm 1,511$  g/cil (Fig. 1). La situación metabólica del hierro estaba controlada con la prescripción de este elemento, oral o intravenoso, según las cifras de Fe y Ferritina en sangre:  $75,79 \pm 35,112$   $\mu\text{g/dl}$  y  $508,98 \pm 282,64$  ng/ml respectivamente. Ningún paciente había tenido que ser trasfundido en los últimos seis meses.

## METODOS

*Tratamiento de agua:* El tratamiento de agua consiste en una Osmosis Inversa con una variante poco frecuente. La eliminación de las cloraminas no se realiza mediante un filtro de carbón activo sino mediante Hiposulfito Sódico (S03HNa) el cual reacciona instantáneamente con las cloraminas y produce S04HNH4 más ClNa. Estos dos últimos compuestos si son retenidos en la membrana de la Osmosis Inversa. El hiposulfito sódico se suministra mediante una bomba dosificadora monitorizada.

Técnica de diálisis. Monitores de bicarbonato con ultrafiltración controlada. Dializadores: en su mayoría capilares de cuprofano, en muy pequeña cantidad placas de cuprofano o capilares de polisulfona.

## CRISIS HEMOLITICA

Durante al menos 48 horas la bomba dosificadora del producto químico reductor (S03HNa) no funcionó adecuadamente y el nivel de cloraminas en sangre ascendió de <0,01 a 1,05 mg/dl.

Clínicamente los pacientes comenzaron con astenia, pérdida de fuerzas, intolerancia a la ultrafiltración habitual, disnea de esfuerzo y la analítica se modificó de la manera siguiente: Tanto el Hematocrito como la Hemoglobina descendieron significativamente ( $p < 0,001$ ) a  $25,00 \pm 5,52\%$  y  $7,99 \pm 1,69$  g% respectivamente (Fig. 2). Ante la situación clínica, y la severidad de algunos síntomas clínicos, quince pacientes tuvieron que ser trasfundidos con una o dos unidades de concentrados de hemáties.

Como era de esperar las cifras de hierro y ferritina no se modificaron de forma estadísticamente significativa, si bien el hierro disminuyó ligeramente ( $70,98 \pm 37,98$  mcg/cl) y la ferritina aumentó ( $600,29 \pm 311,82$  ng/ml) (Fig. 3).

## EVOLUCION

Inmediatamente se incrementaron las dosis de rHuEPO, llegando a una media de 164,52 J:78,59 U/kg/sem ( $p < 0,01$ ) y el número de pacientes tratados con rHuEPO se elevó a 61 (92%) (Fig. 4).

Veintiocho días más tarde la situación estaba completamente controlada. La sintomatología clínica había desaparecido, no se necesitaron más transfusiones y los hematocritos y hemoglobinas habían vuelto a sus valores normales:  $32,41 \pm 4,14\%$  y  $10,46 \pm 1,36$  g% (Fig. 5). Y nuevamente disminuyó el número de pacientes que necesitaron tratamiento con rHuEPO: 54 (82%).

El hierro descendió todavía un poco más y la ferritina tendió a sus valores normales. No obstante ninguna de estas variaciones tuvo significación estadística:  $67,02 \pm 28,80$  mcg/dl y  $536,74 \pm 277,24$  ng/ml (Fig. 6).

## COMENTARIOS

La rHuEPO se utiliza fundamentalmente en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica con el objeto de estimular la eritropoyesis medular. Igualmente este medicamento se utiliza en otras anemias de base patógena parecidas: en la autotransfusión, procesos malignos (oncología), SIDA, etc., en las cuales la eritropoyesis está frenada o se desea estimular. En la situación que se analiza en este trabajo el problema era algo más complejo, por un lado existía la eritropoyesis disminuida de la «uremia» y por otro lado se había producido una agravación de la anemia por una crisis hemolítica aguda.

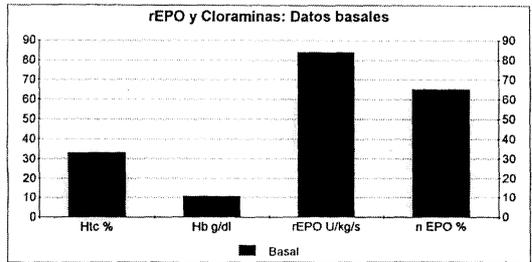


Figura 1

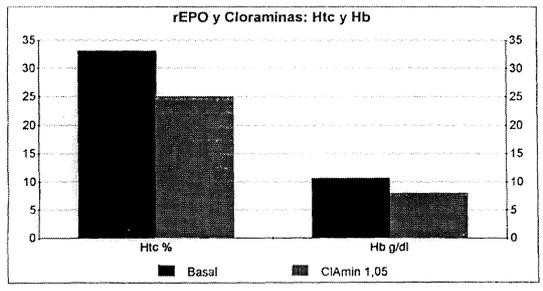


Figura 2

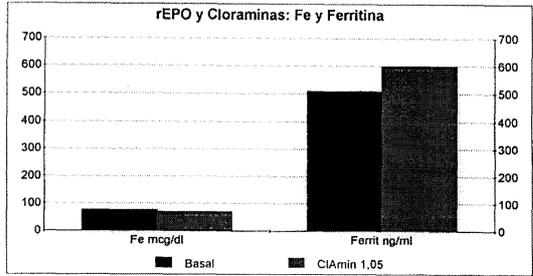


Figura 3

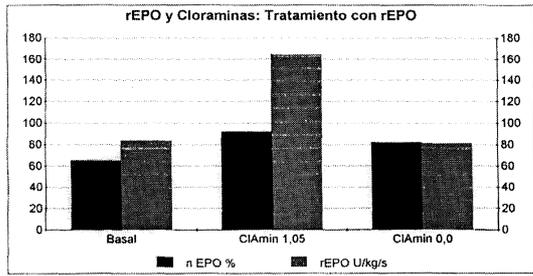


Figura 4

>95 mmHg en pacientes previamente normotensos, o cuando era necesario incrementar la dosis o el número de fármacos hipotensores en aquellos que recibían tratamiento.

Los resultados se expresan como media:Error estándar. Se ha utilizado el test de la t de Student para datos apareados. En la comparación de las tensiones arteriales medias se utilizó el análisis de la varianza para dos factores (hipertensión arterial y tiempo de tratamiento).

## RESULTADOS

En los tres primeros meses de tratamiento 2 pacientes normotensos (25%) presentaron HTA, de los 31 que eran hipertensos en 17 (55%) fue preciso incrementar la medicación hipotensora. A los seis meses de tratamiento, cuando la anemia se había corregido en todos los casos, 20 pacientes habían presentado empeoramiento de la tensión arterial (51%) (Tabla 2).

El grupo de pacientes que presentaron empeoramiento de la tensión arterial; tenían una edad media significativamente inferior ( $47,6 \pm 17$  frente a  $60,6 \pm 114$ ,  $p < 0,05$ ). La incidencia de varones fue también significativamente mayor en este grupo (68% frente a 37%,  $p < 0,05$ ). También encontramos mayor incidencia de nefropatía intersticial crónica como causa de la etiología de la IRC en el grupo que desarrolló HTA (65% frente a 31%,  $p < 0,05$ ). No encontramos diferencias en el tiempo en HD (Tabla 3).

En dos pacientes (5%) se observaron complicaciones secundarias a la HTA (hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea) que tuvieron como resultado el exitus. No observamos episodios convulsivos ni trombosis de acceso vascular que pudieran ser atribuidos a la rhEPO.

## DISCUSION

Nuestros resultados confirman los efectos favorables de la rhEPO en la anemia de la insuficiencia renal crónica observados por otros autores. Durante el tratamiento las necesidades transfusionales desaparecieron completamente debido a la mejoría de las cifras de hemoglobina y hematocrito. En nuestra opinión, este hecho representa un gran progreso en el manejo de pacientes urémicos sometidos a transfusiones periódicas.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes urémicos en HD. La contribución de la anemia a esta patología no está claramente establecida, aunque podría no ser despreciable, puesto que se ha descrito que la anemia puede ocasionar dilatación y disfunción ventricular. La primera consecuencia hemodinámica de la anemia es la disminución de la viscosidad sanguínea, ya que este parámetro depende directamente del hematocrito.

El incremento de la tensión arterial; se observa en un gran número de pacientes después del tratamiento con rhEPO, que oscila entre un 33-48% de los mismos. Cuando la anemia de la IRC se corregía con transfusiones, se observó un incremento de la tensión arterial, pero en menor número de pacientes que con la administración de rhEPO. Este incremento probablemente sea debido a la mayor masa eritrocitaria total que eleva la viscosidad sanguínea, así como al aumento de las resistencias periféricas, la inhibición del óxido nítrico y una predisposición genética, involucrados por otros autores en el desarrollo de HTA postratamiento con rhEPO (Tabla 4).

En nuestro estudio la incidencia fue elevada (51% aunque los pacientes normotensos presentaron menos empeoramiento en el control de la tensión arterial; que los previamente hipertensos durante el tratamiento. Este diferente comportamiento de la tensión arterial podría explicarse por una predisposición genética que facilitaría el desarrollo de hipertensión arterial. La mayor incidencia en varones supondría una asociación que no es fácil de explicar. Por contra, la edad

juega un papel importante, lo que pudiera ser secundario a una mayor reactividad vascular o a una mayor síntesis de sustancias vasoactivas liberadas por la rhEPO.

Las complicaciones trombóticas observadas a nivel sistémico y de acceso vascular en un número elevado de pacientes, no se evidenciaron en nuestros pacientes. Las complicaciones hemorrágicas a nivel del SINC, que condujeron al exitus a dos pacientes, podrían ser consecuencia de un mal control de la HTA, asociado o no a la administración de rhEPO.

La administración de rhEPO en dosis iniciales bajas o bien de forma mantenida disminuye la aparición de HTA. A partir de este estudio redujimos la dosis inicial de rhEPO con una clara mejoría de la HTA. Actualmente se observa este empeoramiento en menos del 25% de los pacientes tratados.

## CONCLUSIONES

El empeoramiento de la tensión arterial en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante es elevado (30-50%).

En pacientes de menor edad y en varones este empeoramiento es significativamente más frecuente.

La incidencia de complicaciones graves en pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante fue del 5%.

La reducción de la dosis, la monitorización de la tensión arterial y el ajuste de medicación reducen las complicaciones y convierten a la rhEPO en un fármaco seguro y eficaz.

## BIBLIOGRAFIA

1. Samtleben, W., Baidamus, C.A., Borrimer, J., Fassibiender, W., Nonnast-Daniel, B., Guriand, H J : Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin *Contr. Nephrol.*, 66: 114-122, 1988
2. Eschbach, JW, Downing, M.R.; Egrie, J.C., Browne, J.K., Adamson, JW. U.S. multicenter clinical trial with recombinant human erythropoietin. *Contr Neprirol*, 76: 160-165, 1989.
3. Aguilera, J.C. y Grupo de trabajo multicéntrico español sobre eritropoyetina: Estudio multicéntrico español sobre el tratamiento de la anemia en hemodiálisis con eritropoyetina, *Nefrología*, 10: 59-70, 1990-
4. Heindenreich, S.1 Rahn, i Zidek, W.: Direct vasopressor effect of recombinant human erythropoietin on human resistance vessels. *Kidney Int.*, 39: 259-265, 1991,
5. Raine, A.E.G.: Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure. implications of erythropoietin therapy. *Lancet*, 1: 97-100, 1988.
6. Eschbach, J.W., Egrie, J.C.; Downing, M.R., Browne, J.K., Adamson, JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial *IN Eng. J. Med.*, 316: 73-78, 1987.
7. Casati, S.; Passerini, P; Campise, M.R., Graziani, G., Cesane, B. I Perisic, M. I Ponticelli, C.: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis *Br Med, J* 295: 1017-1021. 1987.
8. Grützmacher, P; Bergmann, M.. Weinreich, T, Nattermann, U , Reimers, E., Polloik, M.: Beneficial and adverse effects of correction of anaemia by recombinant human erythropoietin in patients on maintenance haemodialysis. En. Koch, K.M., Kühn, B., Nonnast-Daniel, B., Scigalla, P, editores. *Treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin, Contrib. Nephrol. Basel, Karger*, 66: 104-113, 1988.

Tabla 1. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

N. DE BASE	Numero	(%)	
INTERSTICIAL	19	46	
GLOMERULAR		9	23
NEFROANGIOSCLEROSIS		8	22
OTRAS	3	9	

**Tabla 2. RESULTADOS DE LA HTA  
EN PACIENTES TRATADOS CON rhEPO**

	<b>3 MESES</b>	<b>&gt;6 MESES</b>
<b>NORMOTENSOS 8</b>	<b>6 NT</b>	<b>5 NT</b>
	<b>2 HT</b>	<b>3 HT</b>
<b>HIPERTENSOS 31</b>	<b>14=TTO</b>	<b>12=TTO</b>
	<b>17 TTO</b>	<b>2 TTO</b>

### Tabla 3. DESARROLLO DE LA HTA CON rhEPO

	HTA (n=19)	NO HTA (n=20)
EDAD (años)	47.6 ± 17 *	60.6 ± 14
SEXO (%)		
Varones	13*7	
Mujeres	-613	
T HD (meses)	38.7 ± 24	47.2 ± 36

\* p < 0.05 vs NO HTA

**Tabla 4. FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICION DE LA HTA POSTRATAMIENTO CON rhEPO**

- **Excesivo aumento de las resistencias periféricas**

**Aumento de la viscosidad sanguínea**

**Desaparición de la vasodilatación hipoxódica**

**¿Efecto vasoconstrictor directo?**

**¿Aumento de CA intracelular?**

**¿Activación del sistema renina-angiotensina?**

- **Inadecuado descenso del gasto cardiaco**

**HEPATITIS B**