

Fisiopatología y tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica terminal

P. Rodríguez Benítez

Centro de diálisis "Los Enebros".
Fundación renal Iñigo Álvarez de Toledo. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

La anemia representa uno de los principales problemas que afectan a los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Fue Richard Bright quien, por primera vez en 1836, estableció la asociación de anemia con insuficiencia renal (1) y desde esta primera descripción hasta la actualidad, continúa siendo un tema que despierta gran interés.

Constituye un hallazgo prácticamente constante en la IRC, y de hecho, más del 90% de los pacientes en programa de diálisis la presentan. El momento de aparición varía de unos pacientes a otros, manifestándose, por lo general, cuando el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 30 ml/min o más precozmente, 45 ml/min, en pacientes diabéticos (2). Tiene una importante repercusión clínica, pudiendo afectar a distintos órganos y sistemas, fundamentalmente al sistema cardiovascular, a la función cognitiva y al sistema endocrino. Repercute en la sensación de bienestar, en la calidad de vida, en la morbi-mortalidad y en la supervivencia de los pacientes con IRC (3). Por último, debemos destacar el problema económico que representa. En la actualidad, alrededor de un 80% de los pacientes en hemodiálisis están tratados con eritropoyetina humana recombinante (EPO). Aunque sumamente efectivo, este tratamiento continúa siendo caro y de ahí, que no se escatime en esfuerzos a la hora de optimizar su uso (4).

2. CAUSAS DE ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

La anemia de los pacientes con IRC tiene un origen multifactorial, siendo el déficit relativo de EPO el principal factor implicado (5). Dos son los mecanismos que intervie-

nen en su patogénesis: Una eritropoyesis inadecuada y el acortamiento de la vida media de los hematíes.

La eritropoyesis inadecuada, con aparición secundaria de una anemia hiporregenerativa, está condicionada, fundamentalmente, por una síntesis insuficiente de eritropoyetina en relación al grado de anemia existente (6). Otros factores contribuyentes son el déficit de factores madurativos como el hierro, las vitaminas B12, B6 y el ácido fólico y por último, el efecto negativo que determinadas "toxinas urémicas" ejercen en la formación y posterior maduración del hematíe. El segundo mecanismo implicado en el desarrollo de la anemia en la IRC, es el acortamiento de la vida media de los hematíes (7). La menor supervivencia del hematíe urémico está en parte condicionada por las frecuentes pérdidas sanguíneas que se producen en los pacientes con IRC, ya sea a través de hemorragias digestivas, cutáneas, hemorragias ocultas, pérdidas asociadas a la propia técnica de hemodiálisis o bien por las repetidas determinaciones analíticas. De cualquier modo, es la tendencia a la hemólisis, fundamentalmente crónica, el factor determinante del acortamiento de la vida media del hematíe (7).

La susceptibilidad a la hemólisis depende del grado de insuficiencia renal y constituye una de las principales causas de anemia en diálisis (8). El origen de la hemólisis es multifactorial y en ella intervienen diversos factores, unos asociados al hematíe urémico y otros extrínsecos al mismo, aunque, con frecuencia, resulta difícil separarlos. El bloqueo metabólico condicionado por determinadas toxinas urémicas, fundamentalmente a nivel de la vía de la pentosa-fosfato y del glutatión intracelular, y la mayor exposición a un ambiente oxidativo, parece ser la principal causa de hemólisis (7,8).

La imposibilidad de mantener una tasa adecuada de glutatión reducido condiciona el fracaso de uno de los principales sistemas antioxidantes de que disponen los hematíes para defenderse frente a los radicales libres (8). Los radicales libres, producidos durante el metabolismo normal, actuarán sobre la membrana de los hematíes, fundamental-

Correspondencia:

Dra. Rodríguez Benítez
Centro de diálisis "Los Enebros"
Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo
C/ Vaquerías nº7. 28007 Madrid

mente sobre los fosfolípidos, produciendo la peroxidación lipídica y alterando su turnover. Esta lipoperoxidación produce alteraciones morfológicas en los hematíes que los hacen menos deformables y más susceptibles al secuestro esplénico y a la hemólisis (9). Por otro lado, existen alteraciones funcionales en el hematíe urémico como una disminución de la actividad de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa. Ésta alteración interfiere en la salida normal del sodio de la célula, aumentando su contenido intracelular y de forma secundaria, puede producir cambios en la forma y rigidez de la membrana del hematíe, contribuyendo también a hacerlos menos deformables y más susceptibles a su hemólisis. En la tabla 1, se exponen las principales causas de hemólisis en hemodiálisis.

3. TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

La eritropoyetina es una hormona de naturaleza glicoprotéica sintetizada por las células intersticiales especializadas del riñón y en menor proporción a nivel hepático. Se trata de un elemento clave en la eritropoyesis, cuyos receptores se encuentran tanto en las unidades formadoras de colonias de eritroides, CFU-E, como en los precursores eritroides más inmaduros, los proeritroblastos. La EPO se une a estos receptores estimulando la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides a células rojas más maduras e inhibiendo la apoptosis.

El aislamiento y clonación del gen de la EPO supuso el más importante avance para el tratamiento de los enfermos

TABLA 1
Causas de hemólisis en hemodiálisis

Factores intrínsecos del hematíe o corpusculares

1. Factores funcionales:

- a) Alteración en el Shunt de las pentosas-fosfato. Disminución del glutatión intracelular. Aumento del estrés oxidativo.
- b) Alteración en el turnover de los fosfolípidos de membrana.
- c) Alteración en la actividad de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa de membrana.

2. Factores morfológicos:

- a) Alteración en la deformabilidad del hematíe. Hematíes más rígidos y menos deformables.

Factores extrínsecos al hematíe, extracorpóreos

1. Relacionados con la hemodiálisis

1.1 Causas físicas:

- Lesión térmica: por sobrecalentamiento excesivo, temperatura del baño mayor de 38 o por activación de crioprecipitinas al usar una temperatura en el líquido de diálisis menor de 35°C
- Lesión osmolar, por el uso de un líquido de diálisis hipotónico
- Lesión mecánica: traumatismo mecánico del hematíe por mal ajuste de la bomba de hemodiálisis, por el uso de catéteres en aurícula derecha o por la existencia de acodaduras o bucles en la línea de diálisis.

1.2 Causas químicas:

- Desinfectantes mal aclarados: formaldehído, glutaraldehído, hipoclorito de sosa, peróxido de hidrógeno, ácido acético...
- Contaminantes en el líquido de hemodiálisis, fundamentalmente cloraminas, nitratos, nitritos, cobre, zinc.

1.3 Otras causas:

- Mal funcionamiento del monitor de diálisis con uso de un líquido de hemodiálisis sin bicarbonato.
- Dosis inadecuada de diálisis.
- Diálisis no biocompatible.

2. Dependientes del paciente:

- Ambiente urémico.
- Hiperparatiroidismo secundario: El calcio disminuye la deformabilidad de la membrana, por lo que es probable que la mayor fragilidad osmótica de los hematíes condicionada por la PTH, sea secundaria a un aumento de la entrada de calcio en las células.
- Hiperesplenismo.
- Enfermedades asociadas: talasemia, anemia de células falciformes, vasculitis, anemia hemolítica microangiopática, etc.
- Hipofosfatemia, inferior a 1 mg/dl.
- Fármacos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, quinidina, metildopa
- Transfusiones incompatibles

con IRC (10). Fue administrada por primera vez a un paciente en 1985 y en la actualidad, es un tratamiento ampliamente extendido para corregir la anemia de la IRC. El uso rutinario de la EPO ha permitido disminuir la necesidad de transfusiones en nuestros pacientes, con la consiguiente disminución de los riesgos que éstas conllevan, tales como la transmisión de infecciones, la sensibilización alógena o la sobrecarga de hierro. Mejora la sintomatología asociada a la anemia y la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis y minimiza los efectos secundarios de la anemia sobre los distintos órganos y sistemas (11-12).

Siguiendo tanto las Guías Europeas como las norteamericanas para el manejo de la anemia en la insuficiencia renal crónica, se deberá comenzar tratamiento con EPO cuando la hemoglobina (Hb) permanezca por debajo de 11 g/dl y se hayan descartado otras causas de anemia distintas al déficit de EPO. El objetivo de dicho tratamiento será que el 85% de la población en hemodiálisis consiga una Hb mayor de 11 g/dl o un hematocrito mayor del 33%. Esto supone que la media o mediana de la Hb de esta población deberá encontrarse entre 12-12,5 g/dl (13).

Aunque la EPO consigue corregir la anemia de la mayoría de los pacientes con IRC, desgraciadamente, no siempre ejerce el efecto esperado, existiendo alrededor de un 5-10% de pacientes que muestran una inadecuada respuesta a la misma (10).

4. CAUSAS DE RESPUESTA INADECUADA A LA ERITROPOYETINA

Se considera que existe una resistencia a la EPO, cuando con una dosis suficiente de ésta, igual o superior a 300 UI/K/semana, no se alcanza la concentración deseada de hemoglobina (14).

Se ha demostrado que la causa más frecuente e importante de resistencia a la EPO la constituye el déficit absoluto o funcional de hierro, pero existen otros factores que, aunque menos frecuentemente, también pueden condicionarla y que quedan reflejados, por orden de importancia, en la tabla 2, (15,16).

Numerosas causas pueden condicionar un déficit de hierro en los pacientes en diálisis. Las pérdidas sanguíneas constituyen la causa más frecuente del déficit absoluto de hierro, que viene definido por la existencia de unos niveles de ferritina inferiores a 100 mg/l, un índice de saturación de transferrina (IST) inferior al 20% y/o un porcentaje de hematies hipocrómicos mayor del 10%. El déficit relativo de hierro consiste en la dificultad para transferir el hierro almacenado al hematíe y viene definido por la existencia de un IST inferior al 20% a pesar de mantener unos niveles de ferritina superiores a 100 mg/l. Los procesos inflamatorios agudos y crónicos así como las hepatopatías crónicas, constituyen las principales causas de déficit relativo de hierro.

TABLA 2
Causas de hiporrespuesta a la administración de eritropoyetina

- Déficit absoluto o funcional de hierro
- Pérdidas sanguíneas: pérdidas crónicas por aparato digestivo, cutáneas, así como aquellas producidas durante las sesiones de hemodiálisis.
- Procesos intercurrentes: infecciones, estados inflamatorios agudos y crónicos, neoplasias.
- Hiperparatiroidismo secundario moderado-severo. Intoxicación por aluminio.
- Tendencia incrementada a la hemólisis.
- Deficiencias vitamínicas y nutricionales: Vitamina B12, B6, ácido fólico.
- Hemoglobinopatías. Síndrome mielodisplásico. Mieloma múltiple.
- Causas relacionadas con la diálisis: diálisis insuficiente y no biocompatible.
- Estrés oxidativo, condicionado por el propio medio urémico o en relación a la técnica de diálisis.
- Otras causas: Fármacos: teofilina, altas dosis de IECAS o ARA II ?; oxalosis; hipotiroidismo.

Las pérdidas sanguíneas, bien a través de la aparición de hemorragias digestivas, con frecuencia ocultas, hemorragias cutáneas, así como aquellas pérdidas producidas durante el propio procedimiento de la diálisis, contribuyen a la aparición de un déficit absoluto de hierro y de una inadecuada respuesta a la EPO. Los niveles elevados de parathormona, ya sea a través de la aparición de fibrosis medular, o bien por un efecto tóxico directo sobre los progenitores eritroides, son otra causa no despreciable de resistencia a la EPO (17), como también lo son las infecciones y los procesos inflamatorios agudos o crónicos (18). Entre las causas relacionadas con la propia técnica de diálisis, aparte de las pérdidas sanguíneas constantes que supone y el riesgo de hemólisis que conlleva, tabla 2, una dosis de diálisis insuficiente puede llevar a una menor respuesta a la EPO. Debemos prestar especial atención a la calidad del líquido de diálisis. La existencia de cloraminas en el agua de diálisis puede ser causa de hemólisis aguda y fundamentalmente crónica. La biocompatibilidad de la técnica, no sólo en lo referente a la membrana sino también a la calidad bacteriológica del líquido de diálisis juega también un papel no despreciable a través de la activación monocitaria-producción de citoquinas y estado inflamatorio crónico, causa conocida de resistencia e inadecuada respuesta a la EPO.

5. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

En la actualidad, no existe ninguna duda acerca de los beneficios que se derivan del tratamiento con EPO (12). Sin

embargo, continua siendo un tratamiento caro y de ahí que debemos esforzarnos en conseguir un adecuado equilibrio coste/beneficio o lo que es lo mismo, en optimizar su uso (4,19-21). Para ello, es fundamental hacer un diagnóstico precoz y tratar, si es posible, las causas anteriormente expuestas de resistencia a la EPO, haciendo un especial hincapié en mantener unos depósitos de hierro adecuados (15). Por otro lado, dado que el medio urémico influye desfavorablemente en el hematíe, será de gran utilidad mejorar la calidad de la diálisis administrada a los pacientes, aumentando la dosis (22) e insistiendo en la biocompatibilidad, la cual hace referencia no sólo al uso de determinadas membranas de hemodiálisis, sino también a la calidad del agua y líquido de diálisis (23). Finalmente, no debemos olvidar el papel de otras terapias coadyuvantes, que en ningún caso podrán sustituir a la eritropoyetina pero sí potenciar su acción, bien mejorando la eritropoyesis, bien estabilizando la membrana del hematíe, evitando su hemólisis. En este sentido, existen trabajos en la literatura que demuestran que el uso de agentes antioxidantes, tales como las vitaminas C y E (24) o la carnitina (25), mejora la respuesta a la EPO.

A continuación pasamos a comentar algunos de estos tratamientos coadyuvantes de la EPO, haciendo especial hincapié en la terapia con hierro, que constituye un pilar clave en la corrección de la anemia de los pacientes en diálisis.

6. TRATAMIENTOS COADYUVANTES A LA ERITROPOYETINA

6.1 Tratamiento con hierro

Existen en el organismo alrededor de 3500-4000 mg de hierro distribuidos en su mayor parte en forma de hierro activo (2500 mg formando parte de la hemoglobina de los hematíes y 400 mg, aproximadamente, en enzimas y mioglobina). El hierro depositado en forma de ferritina básica representa aproximadamente un cuarto del total (800-1200 mg) y se localiza fundamentalmente en el hígado y en sistema retículoendotelial. Sólo 4 mg del total, se encuentran unidos a la transferrina. Sin embargo, esta pequeña cantidad tiene una gran transcendencia pues influye en la absorción intestinal del hierro, en su transporte hacia los lugares de depósito, como hasta la médula ósea para la fabricación de la hemoglobina. Por otro lado, este hierro unido a la transferrina es el principal estímulo para la producción de ferritina (26).

En condiciones normales, los requerimientos diarios de hierro son similares a las pérdidas y constituyen aproximadamente 1 mg/día. En pacientes en hemodiálisis estos requerimientos son muy variables, oscilando entre 35-40 mg/sem administrados por vía iv. En el metabolismo de hierro, es importante tener presente no sólo la sideremia, sino que es importante considerar globalmente distintos pa-

rámetros que permiten valorar la disponibilidad y los depósitos de hierro, tabla 3 y entre los que destacan claramente tres de ellos, la ferritina sérica, la transferrina y el IST. La transferrina, es una b1 globulina encargada del transporte del hierro. Es capaz de transportar entre 280-400 mg/dl de hierro ferroso. Se encuentra saturada normalmente en un 30%. La ferritina es la proteína de almacenamiento del hierro. La ferritina plasmática es básica y se correlaciona con los depósitos totales de hierro en el organismo, a excepción de cuando existen trastornos en su distribución (27).

TABLA 3

Parámetros para valorar la disponibilidad y los depósitos de hierro

- Sideremia*. Transferrina*. Ferritina*. IST*.
- Concentración de los receptores de la transferrina solubles en suero
- Índices corpusculares eritrocitarios.
- Porcentaje de hematíes hipocrómicos.
- Ferritina eritrocitaria
- Reticulocitos. Contenido de hemoglobina en los reticulocitos.
- Protoporfirina eritrocitaria libre
- Zinc-protoporfirina eritrocitaria.

Parámetros más frecuentemente empleados en la práctica clínica.

Con el tratamiento con EPO, por cada 100 mg de hierro incorporados en la hemoglobina, otros 200 mg se incorporan en el compartimento eritroide medular. Es importante saber que un gramo de hemoglobina contiene alrededor de 3,8 mg de hierro y que para aumentar en un gramo la hemoglobina, se precisan 150 mg de hierro. Por otro lado, 1 mg/L de ferritina sérica, corresponde a 10 mg de hierro almacenado. De esta manera, para alcanzar la cifra mínima de ferritina que se considera óptima para el tratamiento con EPO, según las guías de actuación tanto europeas como las americanas, necesitaríamos unos depósitos de alrededor de un gramo. Finalmente, comentar que un paciente en hemodiálisis precisa alrededor de 1,5 g/año o lo que es lo mismo, 10 mg de hierro por hemodiálisis para satisfacer sus necesidades habituales (28).

En los pacientes en diálisis, la forma óptima de administración del hierro es la vía iv. Las pérdidas de hierro son importantes en hemodiálisis y la ferroterapia oral resulta insuficiente, sobre todo en aquellos tratados con EPO (29). La administración oral es muy poco útil debido a que para ser efectiva debe administrarse en dosis elevadas (100-150 mg/día de hierro elemento), debe tomarse con el estómago vacío, en medio ácido y es con frecuencia mal tolerada por el paciente, siendo sus efectos secundarios más habituales la

intolerancia digestiva y las reacciones de hipersensibilidad. Existen en el mercado tres presentaciones farmacológicas para la administración parenteral del hierro: el hierro dextrano, el hierro sucrosa y el hierro gluconato. En España sólo disponemos de la tercera presentación el "Ferrlecit"®, por lo que será el único que tratemos en este trabajo.

El hierro gluconato es un complejo menos estable que el dextrano de hierro y pasa a la transferrina en poco tiempo. Las reacciones alérgicas son muy raras. En dosis bajas, 62,5 mg (1 ampolla) las reacciones tóxicas son poco frecuentes, siempre y cuando se diluya en 50 ml y se administre lentamente, mínimo de 30 minutos. Existe el riesgo de sobresaturación de la transferrina si la infusión se realiza rápidamente. Para evitar esta posibilidad, habría que infundir la ampolla en alrededor de 4 horas.

Debemos diagnosticar precozmente la sobrecarga de hierro para evitar el riesgo de toxicidad que puede conllevar el tratamiento con hierro iv. Se debería sospechar esta sobrecarga si la ferritina es mayor de 400 ng/ml, no existe aumento de otros reactantes de fase aguda, la transferrina es normal o baja sin evidencia de otros signos de malnutrición y/o por la existencia de un porcentaje de sideroblastos entre un 40-60%.

La toxicidad relacionada con el hierro puede ser aguda y crónica. Las reacciones agudas son poco frecuentes (4,7 %) y están por lo general relacionadas con la dosis. Las reacciones anafilácticas mediadas inmunológicamente, mucho menos frecuentes que con el hierro dextrano, representan alrededor de un 1%. Las reacciones crónicas representan entre un 40-45% y pueden ser inmediatas: artralgias, mialgias y fiebre o tardías. Entre las complicaciones asociadas a una toxicidad crónica por hierro y que se manifiestan tardíamente, hemos de destacar trabajos que relacionan la sobrecarga crónica de hierro con una mayor tendencia a las infecciones, a la aparición de necrosis-fibrosis tisular, aparición de cáncer, IAM, cirrosis, generación de radicales libres e incluso déficit inmunitarios. Sin embargo, en muchos de estos trabajos existen algunos factores de confusión que pueden llevar a errores. Por ejemplo, respecto a la aparición de infartos, no debemos olvidar que la cardiopatía isquémica en los pacientes en diálisis es un proceso multifactorial y además, la asociación de sobrecarga de hierro-IAM ha sido encontrada sólo por algunos autores. Respecto a la asociación de la sobrecarga de hierro con una mayor tendencia a las infecciones, ocurre algo parecido a lo anterior. Dicha asociación se ha encontrado en algunos trabajos pero no en otros y además, la mayor tendencia a las infecciones que presentan los pacientes en hemodiálisis, tiene un origen multifactorial. La sobrecarga parenquimatosa por hierro, con aparición de cirrosis o fibrosis pancreática, es más frecuente cuando los niveles de ferritina superan los 1000 ng/ml, siendo más habitual en la época de

las transfusiones, cuando no se disponía de EPO. No olvidemos que la EPO es capaz de movilizar con facilidad los depósitos de hierro relacionados con otros factores (30).

Como conclusión sobre la ferroterapia en hemodiálisis, insistir en la necesidad de administrarlo en casi todos los pacientes tratados con EPO, preferiblemente a dosis pequeñas en diálisis, para evitar toxicidades; controlar las necesidades para mantener una ferritina mayor de 100 mg/ml y un IST mayor del 20% tal como indican las guías de recomendación clínica de ferroterapia. Finalmente, mientras no tengamos más datos sobre los efectos tóxicos a largo plazo de hierro iv, debemos procurar no sobrepasar ferritinas mayores de 400-500 mg/ml.

6.2. Tratamiento con carnitina

En condiciones normales, existe en el organismo un balance de carnitina que depende de los ingresos de ésta y de sus precursores a través de la dieta, 300-400 mmol /día, de la síntesis endógena, 100-200 mmol/día, de su transporte a los tejidos y de su excreción, que acontece principalmente a nivel renal, salvo en una pequeña proporción que se elimina a través de la vía biliar. En la excreción existe un claro predominio de los ésteres de cadena larga de la carnitina o acylcarnitina (31).

En los pacientes en hemodiálisis, el metabolismo de la carnitina está alterado. La dieta, por lo general, con un bajo contenido protéico, condiciona una menor síntesis. Desaparece la capacidad de excreción renal, creándose un desbalance entre la acilcarnitina y carnitina libre. Simultáneamente, se producen pérdidas a través de la diálisis, que se cifran en torno a 685 mmol. Estas pérdidas, están favorecidas por el bajo peso molecular y por las propiedades de hidrosolubilidad de la carnitina. De esta manera, no es de extrañar que el déficit de carnitina sea más probable en pacientes con dieta hipoprotéica y altas dosis de diálisis (32).

La carnitina puede mejorar la anemia de algunos pacientes en hemodiálisis (33). Los posibles mecanismos por los que la carnitina puede llevar a cabo esta acción no están del todo esclarecidos (34). Por una lado, algunos trabajos muestran una mejoría en la estabilidad de la membrana del hematíe después del tratamiento con L-carnitina. Esta acción es la que nos permite incluir a la carnitina como un agente antioxidante (35). Por otro lado, no podría descartarse que actuase estimulando la eritropoyesis, como se demuestra por el aumento en el número de reticulocitos evidenciado en algunos pacientes en hemodiálisis tratados con L-carnitina.

En la actualidad, no existe un criterio unánime acerca de la dosis que debería emplearse, siendo un gramo iv posthemodiálisis, la más frecuentemente empleada. Tampoco existen evidencias que establezcan los beneficios del uso generalizado de este tratamiento en los pacientes en hemo-

diálisis (36). Basándonos en nuestros resultados y en nuestra experiencia personal, aconsejamos su uso en aquellos pacientes con inadecuada respuesta a la EPO y en los que se han excluido otras causas de resistencia a la misma. También estaría indicada en aquellos enfermos con criterios clínicos o analíticos de malnutrición, albúmina menor de 4 g/dl, PCR menor de 1 gr/K/día y que reciban altas dosis de diálisis.

6.3. Tratamiento con ácido fólico

El ácido fólico, es el resultado de la unión entre el ácido pteróico y una o varias moléculas de ácido L-glutámico. Su forma activa es el tetrahidrofolato o éster del ácido fólico. La dieta constituye la única fuente de obtención para el organismo humano, encontrándose fundamentalmente en verduras y frutas. El principal reservorio es el hígado, pero también se acumula en el interior de los eritroblastos en donde permanece incluso después de su transformación a eritrocitos. De esta manera, la concentración del folato en los hematíes es mucho mayor que en el suero y dado que es incapaz de atravesar la membrana de los hematíes y por tanto de difundir al exterior, la concentración intraeritrocitaria se considera un indicador más útil y fidedigno de las reservas de folato y de su déficit.

El ácido fólico interviene en el proceso de regeneración y maduración de los precursores hematopoyéticos y su déficit condiciona una eritropoyesis ineficaz y la aparición de una anemia megaloblástica. La malnutrición, los síndromes malabsortivos, el alcoholismo y distintos fármacos que disminuyen su absorción intestinal, como la difenilhidantoína, anticonceptivos y los barbitúricos, pueden ser causa de déficit de ácido fólico.

En la actualidad, parece existir un acuerdo acerca del importante papel que el ácido fólico ejerce como sustrato del metabolismo de la homocisteína, recientemente identificado como factor de riesgo cardiovascular (37). La suplementación de este ácido se ha mostrado útil descendiendo los niveles de homocisteína claramente elevados en pacientes en hemodiálisis (38). Sin embargo, no está tan claro si su aporte puede tener algún papel en la anemia de estos pacientes. Su utilidad en este aspecto es controvertida, habiéndose asistido en la historia de la nefrología a distintas etapas respecto a su empleo. En este sentido, habría que diferenciar dos etapas claramente separadas por la llegada a nuestras unidades de la EPO. Así, en los años 60-70, cuando rutinariamente se les exigía a nuestros pacientes la realización de una dieta estricta, hipoprotéica y pobre en fruta y verduras, parecía clara la necesidad de suplementarles con aportes de vitaminas hidrosolubles incluido ácido fólico. El pequeño peso molecular de éste, 441 Dalton, y su escasa unión a proteínas le hacía fácilmente eliminable a través de la hemodiálisis, lo que apoyaba aún más la posibilidad de

su déficit y por consiguiente la necesidad de su aporte. A comienzos de los años 80, con la mejoría del estado nutricional de nuestros pacientes, la idea anterior comienza a ponerse en entredicho (39). El trabajo de Cunningham et al en 1981 (40), viene a demostrar que en los pacientes en hemodiálisis, adecuadamente nutridos, no existe déficit de ácido fólico como durante mucho tiempo se pensaba. Además, las pérdidas a través de la membrana de hemodiálisis, 37 ug/sesión eran sólo discretamente mayores a las pérdidas urinarias de los pacientes con función renal normal, 10 ug/día y por consiguiente, fácilmente reemplazables con una dieta adecuada.

En los años 90, con el empleo generalizado de EPO, vuelve a surgir la polémica. La pregunta sería ¿es necesario suplementar con folato a los pacientes en HD en tratamiento con EPO? (41). Las anteriores observaciones no deberían ser aplicadas en pacientes que iniciaban tratamiento con EPO, ya que este tratamiento aumenta las necesidades de folato por inducir un aumento en la eritropoyesis. En este sentido, existen autores que retiran los aportes de ácido fólico en los pacientes que comenzaban tratamiento con EPO y encuentran una adecuada respuesta a la misma, no pareciendo que ésta se viera influenciada por la retirada del ácido fólico. Parece claro que el tratamiento con EPO, per se, no era indicación para utilizar suplementos de ácido fólico. Es precisamente en los casos de resistencia a la EPO, con niveles normales de ferritina, en donde podría intentarse el tratamiento coadyuvante con ácido fólico. Un trabajo demuestra que el uso de ácido fólico (10 mg/día), en pacientes en HD, mejora la respuesta a la EPO, en particular cuando presentan VCM altos, aún con niveles normales de ácido fólico (42).

Por otro lado, no debemos olvidar que en los pacientes en diálisis existe una resistencia a la acción del ácido fólico y una alteración en su metabolismo condicionado por un defecto en la absorción intestinal y en su reducción a metiltetrahydroreductasa condicionado por una mutación en la enzima metiltetrahydrofoloreductasa. De esta manera, cuando creamos indicado su uso, deberíamos utilizar su forma activa, el ácido folínico y administrarlo por vía iv. Así, evitamos las alteraciones del metabolismo indicadas anteriormente y además con la ventaja adicional que la administración iv supone en pacientes como los de diálisis, con frecuencia, polimedicados.

6.4. Tratamiento con andrógenos

Antes del advenimiento de la EPO, la terapia androgénica representaba un importante papel en el tratamiento de la anemia de los pacientes con IRC. Durante tiempo se pensó que podrían mejorar la síntesis endógena de eritropoyetina pero el mecanismo intrínseco sigue aún por dilucidar. De hecho, en ocasiones lo que esta terapia conlleva

es una mejoría de la sensibilidad de los progenitores eritróides a la EPO (43). Poseen una gran cantidad de efectos secundarios: acné, alteraciones hepáticas, hipertrigliceridemia, virilización, priapismo y de ahí, que desde que se ha generalizado el uso de la EPO, se haya abandonado prácticamente el tratamiento con andrógenos. Los preparados de que se disponen son: testosterona, decanoato de nandrolona y fluoximesterona, siendo el segundo el más frecuentemente utilizado. Parece ser que su respuesta eritropoyética se correlaciona positivamente con la edad de los pacientes de ahí que se emplee fundamentalmente en varones mayores de 55 años. La pauta de administración más habitual es de 200 mg MI/sem durante un periodo de 6 meses y posteriormente una dosis de mantenimiento mensual, asociados o no a la administración de EPO. Es importante antes de iniciar el tratamiento descartar la existencia de un carcinoma de próstata y solicitar controles periódicos del antígeno prostático específico (44).

7. NUEVA PROTEÍNA ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS (NESP)

Se trata de una nueva molécula estimulante de la eritropoyesis sintetizada por técnicas de ADN recombinante, aún no comercializada, pero sobre la que ya se comienza a tener experiencia. Su mecanismo de acción es similar al de la eritropoyetina. Estimula a los precursores eritróides promoviendo su proliferación y maduración, de manera similar a como lo hace la EPO. Su principal diferencia y ventaja reside en su estructura. Se trata de una molécula hiperglicosilada con dos cadenas extras de carbohidratos y por consiguiente, con un mayor contenido en residuos de ácido siálico. Los residuos de ácido siálico son los que confieren a la molécula de eritropoyetina su estabilidad y actividad biológica. Además, cuando a la molécula de eritropoyetina pierde estos residuos, es eliminada rápidamente por vía hepática. De esta manera, se entiende fácilmente, que el mayor contenido en residuos de ácido siálico de la molécula NESP conlleve su mayor vida media, como ya se ha demostrado en estudios realizados *in vitro* e *in vivo*. Es precisamente esta mayor vida media la que confiere a la NESP su principal ventaja con respecto a la EPO: la posibilidad de administrarse con una menor frecuencia de dosis, manteniendo una eficacia sobre la anemia similar a la de ésta (45).

BIBLIOGRAFÍA

1.- Bright R. Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hosp Rep* 1836; 1: 338-400.

2.- Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S et al. Diabetes Mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998; 11: 83-86.

3.- Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1921-29.

4.- Hutchinson FN, Jones WJ. A cost-effectiveness analysis of anemia screening before erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 651-57.

5.- Erslev A, Besarab A. Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of the anemia of chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 622-30.

6.- Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.

7.- Radermacher J, Koch KM. Hematological disorders in renal failure. In: Suki WN, Massry SG (eds). *Therapy of renal diseases and related disorders*. Kluwer Academic Publishers, 1997. Asinippi Park, Norwell, Massachusetts, USA, pp 875-892.

8.- Durak I, Akyol Ö, Basesme E, Canbolat O, Kavutçu M. Reduced erythrocyte defense mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure. *Nephron* 1994, 66: 76-80.

9.- Clemens MR, Ruess M, Bursa Z, Waller HD. The relationship between lipid composition of red blood cells and their susceptibility to lipid peroxidation. *Free Radic Res Commun* 1987, 3: 265-71.

10.- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, 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. *N Engl J Med* 1987;316: 73-8.

11.- Moreno F, Aracil FJ, Pérez F, Valderrábano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 548-56.

12.- Locatelli F, Conte F, Marcelli D. The impact of hematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity- the experience

of the Lombardy Dialysis Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642-44.

13.- European Best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:11-13.

14.- European Best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:25-27.

15.- Valderrabano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50: 1373-91.

16.- López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. *Nefrología* 1999; 19 (supl 3): 4-11.

17.- Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl Med* 1993; 328: 171-175.

18.- Lacombe C. Resistance to erythropoietin. *N Engl J Med* 1996; 334: 660-2.

19.- National Kidney Foundation-DOQI: Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Clinical practice Guidelines* 1997.

20.- Cruz JM. Optimización del uso de eritropoyetina en hemodiálisis. *Nefrología* 1999; 19 (Supl 3): 17-24.

21.- Macdougall IC. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 2): 23-27.

22.- Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 420-5.

23.- R. Pérez-García, P. Rodríguez Benítez. Chloramine, a sneaky contaminant of dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2579-82, 1999.

24.- Cristol JP, Bosc JY, Badiou S, Leblanc M, Lorrho R, Descomps B, Cannaud B. Erythropoietin and oxidative stress in haemodialysis: beneficial effects of vitamin E supplementation. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12: 2312-17.

25.- Boran M, Dalva I, Gonenc F, Cetin S. Response to recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) and L-carnitine combination in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1996; 73: 314-15.

26.- Schaefer RM, Schaefer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:9-12.

27.- Koistra MP, Van Es A, Struyvenberg A, Marx JJM. Iron metabolism in patients with the anaemia of end-stage renal disease during treatment with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1991;79:634-639.

28.- Tarng DC, Huang TP, Chen T. Mathematical approach for estimating iron needs in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Am J Nephrol* 1997;17:158-164.

29.- Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2654-2657.

30.- Eschbach JW; Adamson JW. Iron overload in renal failure patients: changes since the introduction of erythropoietin therapy. *Kidney int* 1999;55(suppl69):S35-S43.

31.- Rodríguez Benítez P, Pérez García R, Arenas J, Valderrábano F. L-Carnitine in dialysis, more than a commercial affair. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1477-78.

32.- Lago M, Pérez García R, Arenas J, De los Reyes B et al. Pérdidas de carnitina en hemodiálisis (HD): influencia de diferentes dializadores y su relación con el estado nutricional. *Nefrología* 1995;15 :55-61.

33.- Koistra MP, Struyvenberg A, Van Es A. The response to recombinant human erythropoietin in patients with the anemia of end-stage renal disease is correlated with serum carnitine levels. *Nephron* 1991 ;57 :127-128.

34.- Bommer J. Saving erythropoietin by administering L-carnitine?. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2819-2821.

35.- De los Reyes B, Navarro JA, Pérez-García R, Liras A, Campos Y, Bornstein B, Arenas J. Effects of L-carnitine on erythrocyte acyl-CoA, free CoA, and glycerophospholipid acyltransferase in uremia. *Am J Clin Nutr* 1998 ;67 :386-90.

36.- Consensus Group Statement. Role of L-carnitine in treating renal dialysis patients. *Dial Transplant* 1994 ; 23:177-81.

37.- Westhuyzen J. Folate supplementation in the dialysis patient- fragmentary evidence and tentative recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 :2748-2750.

38.- Hong SY, Yang DH, Chang SK. Plasma homocysteine, vitamin B6, vitamin B12 and folic acid in end-stage renal disease during low-dose supplementation with folic acid. *Am J Nephrol* 1998 ;18(5) :367-72.

39.- Ramírez G, Chen M, Boyce HW Jr, Fuller SM et al. Longitudinal follow-up of chronic hemodialysis patients without vitamin supplementation. *Kidney Int* 1986 ;30(1) :99-106.

40.- Cunningham J, Sharman VL, Goodwin FJ, Marsh FP. Do patients receiving haemodialysis need folic acid supplements ?. *Br Med J* 1981 ;282 :1582.

41.- Klemm A, Sperschneider H, Lauterbach H, Stein G. Is folate and vitamin B12 supplementation necessary in chronic hemodialysis patients with EPO treatment ?. *Clin Nephrol* 1994 ;42(5) :343-4.

42.- Pronai W, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 : 962.

43.- Teruel JL, Aguilera A, Marcen R, Navarro-Antolin J et al. Androgen therapy for anemia of chronic renal failure. Indications in the erythropoietin era. *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:403-408.

44.- Teruel JL, Aguilera A, Marcen R, Navarro-Antolin J et al. Evolution of serum erythropoietin after androgen administration to hemodialysis patients: a prospective study. *Nephron* 1995; 70:282-286.

45.- Macdougall LC. Novel Erythropoiesis Stimulating Protein. *Seminars in Nephrology* 2000; 20:375-381.