

# **EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO ASCÓRBICO EN PACIENTES EN HEMODIÁLISIS EN TRATAMIENTO CON DARBEPOETINA Y CON DÉFICIT FUNCIONAL DE HIERRO**

## **INTRODUCCIÓN.**

El tratamiento con hierro intravenoso es importante para alcanzar un adecuado estatus del hierro en los pacientes en hemodiálisis (IST > 20%, hierro sérico >80 mcg/dl, ferritina 100 mcg/l) (1). Esta suplementación es frecuente en los pacientes tratados con estimulantes eritropoyéticos, ya que la demanda de hierro por la eritropoyesis es mayor que la capacidad de los tejidos de liberar bien la transferrina, apareciendo sobrecarga de hierro (ferritina > 300 mcg/dl) y déficit funcional de hierro (IST < 20%) (2, 3, 4, 5).

La sobrecarga celular de hierro juega un papel importante en numerosos estados patológicos. Produce una variedad de efectos negativos que incluye hemosiderosis, disfunción cardíaca y hepática, morbilidad cardiovascular e infecciones (6, 7).

Y el déficit funcional de hierro es la causa más común de hiporrespuesta a los factores estimulantes eritropoyéticos (8,9).

Algunos pacientes con déficit de vitamina c muestran altos niveles de ferritina y baja saturación de transferrina, por ello el suplemento de vitamina C puede mejorar la disponibilidad de hierro en estos pacientes (10,11).

Nos planteamos este estudio para comprobar la eficacia de la vitamina C intravenosa en el tratamiento de la anemia en pacientes con IRC en hemodiálisis.

## **OBJETIVOS**

➤ Objetivo principal:

Valorar la eficacia y seguridad de la administración intravenosa de ácido ascórbico en el tratamiento de la anemia renal en pacientes en hemodiálisis que reciben tratamiento con darbepoetina.

➤ Otros objetivos:

- Comprobar si la administración de vitamina C mejora la sobrecarga de hierro.

- Comprobar si la administración de vitamina C disminuye la dosis de factor estimulante eritropoyético (darbepoetina) en pacientes con ferropenia funcional.

## **PACIENTES Y METODO**

### ***Pacientes***

Pacientes mayores de 18 años, en hemodiálisis convencional y tratados con darbepoetina más de 6 meses, que presentan déficit funcional (IST < 25%) y sobrecarga de hierro (ferritina: > 350 ng/ml).

### ***Criterios de inclusión:***

Niveles de hemoglobina estables (sin variaciones mayores de 1 gr/dl) y sin cambios significativos en la dosis de darbepoetina (< 10%) en los tres meses previos al estudio.

### ***Criterios de exclusión:***

Procesos inflamatorios e infecciosos, hemorragias, transfusiones, enfermedad hepática aguda, hemólisis, neoplasias y dosis de diálisis inadecuada.

### ***Método***

Estudio prospectivo de 14 semanas de duración.

A los pacientes seleccionados se les administra 300 mg de ácido ascórbico por vía intravenosa posthemodiálisis tres veces a la semana (en bolo, diluida en 20cc de suero fisiológico al 0,9%), durante 12 semanas.

Realizamos controles al inicio, a las 2, 4, 6, 12 semanas y a los 15 días de finalizar el tratamiento (semana 14). Las variables a estudio fueron niveles séricos de ácido ascórbico, estatus de hierro, (hierro sérico, ferritina, transferrina e IST), hematocrito, hemoglobina, dosis de darbepoetina, PCR y ácido úrico.

### ***Análisis estadístico.***

Se realizó a través del programa spss 11.0 para Windows. Utilizando para variables cuantitativas: media, rango y desviación estándar, y para variables cualitativas porcentajes y frecuencias. Se realiza la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar

la normalidad de las variables, y se aplica la “t” de student para el contraste de medias de muestras relacionadas.

## **RESULTADOS**

### ***Análisis de la muestra.***

Se seleccionan 33 pacientes de los cuales finalizan el estudio 26 (3 transfusiones, 2 ingresos hospitalarios 1 trasplante y 1 éxitus).

Todos los pacientes se dializan tres veces por semana, con un tiempo medio por sesión de 231,73 min. (Rango 195-270); 17 pacientes se dializan con helixona (65,4%) y 9 con polisulfona (44,6%); el 42,3% utiliza un líquido de diálisis normal en calcio (11) y el 57,7% utiliza uno bajo en calcio (15); 20 pacientes tienen un Qd de 500 ml/min. (76,9%) y 6 tienen un Qd de 800 ml/min. (23,1%); con flujos sanguíneos medios de  $320,58 \pm 52,19$  ml/min.

En la Tabla I se resumen las características demográficas y basales de los 26 pacientes que finalizan el estudio.

### ***Eficacia:***

En el *Gráfico 1* queda reflejada la evolución de los niveles de hemoglobina a lo largo del estudio. Éstos aumentan progresivamente, *Tabla II*, con respecto al basal ( $11,93 \pm 0,96$ ), encontrando diferencias significativas ( $p 0,042$ ) a las 12 semanas ( $12,46 \pm 1,10$ ); confirmándose este aumento al finalizar el tratamiento ( $12,75 \pm 1,25$ ;  $p 0,005$ ).

En la *Tabla III* se reflejan las dosis administradas de darbepoetina durante el estudio, expresadas en mcg/semana. Se observa una disminución a lo largo del estudio de la dosis administrada sin significación estadística, pasando de  $38,27 \pm 32,37$  (basal) a  $32,70 \pm 27,43$  (14 semanas).

Al comparara el índice de saturación de transferrina (IST), *Tabla IV*, en los siete puntos de evaluación encontramos una disminución significativa desde la semana 2 de

tratamiento (*Gráfico 2*). De unas cifras iniciales de  $20,20 \pm 3,59$  se pasa a  $28,83 \pm 11,54$  al finalizar el estudio ( $p < 0,001$ ).

En los niveles de ferritina, *Tabla IV*, y transferrina, *Tabla V*, hay una disminución de la primera desde la segunda semana de tratamiento, sin significación estadística, y un aumento de la transferrina no significativo.

Al comparar los niveles basales de hierro ( $53,08 \pm 18,23$ ) con el resultado final ( $65,38 \pm 26,56$ ) se observa un aumento significativo del hierro sérico,  $p < 0,0017$ , *Tabla V*.

### ***Seguridad***

En la *Tabla VI* se muestran los resultados del ácido úrico, PCR y vitamina c sérica.

En los niveles basales de ácido úrico ( $6,58 \pm 1,07$ ), a las 6 semanas ( $6,01 \pm 1,62$ ) y al final del estudio ( $6,17 \pm 1,14$ ) no se aprecian diferencias significativas. En los niveles de PCR tampoco hay diferencias significativas.

### **DISCUSION**

En los pacientes de hemodiálisis existen factores que influyen en el déficit de vitamina C como son: la disminución en la ingesta diaria y su pérdida a través del dializador (11). Este déficit se ha relacionado con hiporrespuesta a los estimulantes eritropoyéticos (10). Los resultados de nuestro estudio confirman la eficacia de la administración intravenosa de ácido ascórbico en pacientes en hemodiálisis que reciben darbepoetina, con déficit funcional de hierro.

Tanto en el estudio de Tang et al (12) como en el estudio de Tang y Huang (13) los niveles de hemoglobina aumentan significativamente desde la segunda semana de tratamiento. En nuestro estudio se confirma este aumento en la hemoglobina desde la segunda semana, pero con significación estadística a partir del tercer mes, pasando de  $11,93 \pm 0,96$  a  $12,75 \pm 1,25$  al final del estudio ( $p < 0,005$ ). Estas diferencias pueden ser debidas a que ellos parten de niveles de hemoglobina inferiores al nuestro ( $8,8 \pm 0,5$  y  $8,6 \pm 0,1$ gr/dl respectivamente).

Los resultados obtenidos en la evolución de las dosis administradas de darbepoetina disminuyen desde el primer mes de tratamiento sin significación estadística, con una reducción de 14,5%. Esta reducción es menor que en otros estudios debido, por una parte a los niveles de hemoglobina basales (parten de niveles basales más bajos que los nuestros) y por otra, nosotros utilizamos darbepoetina en lugar de epoetina como FEE, y se ha demostrado la mayor eficacia de darbepoetina en el tratamiento de la anemia renal en pacientes en diálisis (14, 15 y 16).

El ácido ascórbico está involucrado en varias fases del transporte del hierro, como agente reductor aumenta la liberación del hierro desde la ferritina y su movilización desde el sistema retículo endotelial, (transferrina) esto lleva a un incremento en la disponibilidad del hierro (13).

En nuestro estudio se produce una mejora de la biodisponibilidad del hierro, que viene determinada por el aumento del índice de saturación de transferrina (IST) a lo largo del estudio, con significación estadística a partir de la segunda semana y confirmándose con posterioridad. Los niveles aumentan desde  $20,20 \pm 3,59$  a  $28,83 \pm 11,54$ . Estos datos se confirman en los estudios anteriormente mencionados.

Aunque en otras publicaciones se describe un descenso significativo en los niveles de ferritina sérica (12, 13 y 17), en nuestro estudio este descenso no presenta significación estadística (de  $505,67 \pm 164,84$  a  $453,54 \pm 193,55$ gr/dl). Probablemente debido a que nosotros, no suspendemos el tratamiento con hierro intravenoso, recibiendo este tratamiento 8 de los 26 pacientes seleccionados. Lo mismo sucede con la transferrina que no varía significativamente.

Al igual que en los estudios de Tang et al (12) y Tang y Huang (13) los niveles de hierro sérico mejoran significativamente, aumentando de  $53,08 \pm 18,23$  (basal) a  $65,38 \pm 26,56$  (final del estudio), p 0,017.

Hay autores que refieren que la sobredosis de ácido ascórbico puede causar episodios de oxalitis, acompañados de un aumento en los niveles de ácido úrico (18). En nuestro estudio, con la dosis administrada (300mg) no hemos encontrado episodios de oxalitis y

los niveles de ácido úrico se mantienen sin diferencias significativas ( $6,58 \pm 1,07$  basal y  $6,17 \pm 1,14$  final), al igual que sucede con los niveles de PCR. Estos resultados se confirman en los estudios publicados (11, 12 y 17).

Los niveles séricos de vitamina C no son detectables al inicio en nuestros pacientes, alcanzando niveles máximos a mitad del estudio. Tras la suspensión del tratamiento estos valores disminuyen. Por tanto podemos concluir que no hay acumulación de ácido ascórbico. Este efecto justificaría que al suspender el tratamiento los niveles de hemoglobina vuelven a disminuir y aumentan las dosis necesarias de FEE (11).

La vitamina C intravenosa fue bien tolerada y no produjo efectos adversos durante el periodo de seguimiento.

## **CONCLUSIONES**

La administración intravenosa de ácido ascórbico resulta útil como tratamiento coadyuvante de la anemia en pacientes en hemodiálisis con déficit funcional de hierro que reciben tratamiento con estimuladores eritropoyéticos, aumentando significativamente los niveles de hemoglobina y la biodisponibilidad de hierro, disminuyendo en parte los depósitos titulares.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con eritropoyetina de la anemia en la IRC. Recomendaciones para el tratamiento con epoetina. En: Llach, Valderrábano. Insuficiencia Renal Crónica (2ª edición). Madrid: Norma; 1997: 463-464.
2. Tarng DC, Chen TW, Huang TP. Iron metabolism indices for early detection of the response and resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. Rev Am I Nephrol 1995; 15: 230-235.
3. Tarng DC, Chen TW, Huang TP. Mathematical approach for estimating iron needs in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. Rev Am I Nephrol 1997; 17: 158-164.
4. Nissenson AR. Hyporesponsiveness to erythropoietin: Overview. Perit Dial Int 1996; 16: 417-420.

5. Tarng DC, Huang TP. Hyporesponsiveness to erythropoietin. *Perit Dial Int* 1997; 17: 99-100.
6. Ali M, Fayemi A, Rigilosi R, Francino J, Marsden T, Malcolm D. Hemosiderosis in hemodialysis patients. *Rev. Jama* 1980; 244: 343-345.
7. Tomson CR. Erythropoietin: What problems remain in 1994? *Rev. Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 344-345.
8. López-Gómez JM, Valderrábano F. Resistencia a la eritropoyetina. En: Lorenzo Sellarés L, Torres Ramirez A, Hernández Marrero D, Ayus JC. *Manual de Nefrología Clínica, Diálisis y Transplante renal*. Madrid: Harcourt Brace; 1997: 580-581.
9. Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con eritropoyetina de la anemia en la IRC. Hiporrespuesta a la eritropoyetina. En: Llach, Valderrábano. *Insuficiencia Renal Crónica (2ª edición)*. Madrid: Norma; 1997: 465-470.
10. Moreno F, Valderrábano F. Tratamiento con eritropoyetina de la anemia en la IRC. Hiporrespuesta a la eritropoyetina. En: Llach, Valderrábano. *Insuficiencia Renal Crónica (2ª edición)*. Madrid: Norma; 1997: 468.
11. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. *Rev. Am J Clin Nutr* 1970; 23: 1339-1346.
12. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo IT, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Rev. Kidney International* 1999; 55: 2477-2486.
13. Tarng DC, Huang TP. A parallel, comparative study of intravenous iron versus intravenous ascorbic for erythropoietin-hyporesponsive anaemia in haemodialysis patients with iron overload. *Rev. Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2867-2872.
14. Alfaro Cuenca, A, Gallego Jordán B, Martín Piñero M. Estudio coste-eficacia de dos estimulantes Eritropoyéticos para el tratamiento de la anemia en pacientes con IRC en hemodiálisis: epoetinum alfa y Darbepoetina alfa. Libro de comunicaciones del XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica. Palma de Mallorca, 2003: 39.

15. Locatelli F y cols. Treatment of anaemia in diálisis patients with unit doping of darbepoetin alfa al a reduced dose frecuency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). Rev Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 362-369.
16. Martinez Castelao A y cols. Estudio multicéntrico de darbepoetin alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. Rev Nefrología 2003; 23 (2): 114-124.
17. Sánchez JE, Martín B, Hernández D, Lorenzo V. Eficacia del ácido ascórbico en el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis con déficit funcional de hierro. Libro de comunicaciones del XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Nefrología. Palma de Mallorca, 2003: 71
18. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C. Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. Rev Nephron 1985; 39: 112-116.

### **TABLAS Y GRÁFICOS.**

**Tabla I.** Características demográficas y basales.

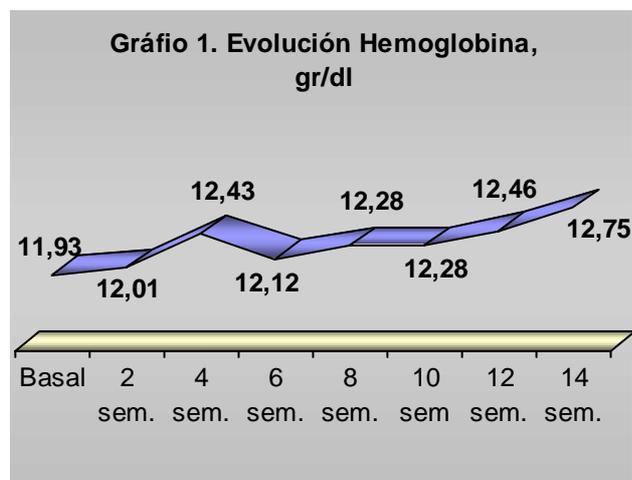
Pacientes seleccionados	33
Pacientes que completan las 24 semanas del estudio	26
Permanencia en hemodiálisis, meses	46,19 (rango 7-192)
Edad, años	66,81 (rango 26-85)
Sexo, n(%)	
Hombres	13 (50%)
Mujeres	13 (50%)
Causas de insuficiencia renal, n (%)	
Desconocida	15 (57,7%)
Diabetes	3 (11,5%)
Hipertensión	4 (15,4%)
Nefritis intersticial	4 (15,4%)
Ácido úrico, mg/dl*	6,58 ± 1,07
P.C.R., mg/dl*	1,38 ± 1,24
Ácido Ascórbico, mg/dl*	0
Concentración de hemoglobina, g/dl*	11,72 ± 0,96
Dosis de darbepoetina semana, mcg/semana*	38,27 ± 32,37
Hierro sérico, mcg/dl*	53,08 ± 18,23
Transferrina sérica, mg/dl*	176,35 ± 40,04
Concentración de ferritina sérica, mg/dl	517,68 ± 174,8
Índice de saturación de transferrina, %*	20,20 ± 3,59

Los resultados estadísticos están basados en los pacientes que completan las 24 semanas de tratamiento. \* Los datos aparecen como media ± desviación estándar.

**Tabla II.** Evolución de los niveles de Hemoglobina, gr/dl.

	Hgb	p
Basal	11,93±0,96	ns
2 semanas	<b>12,01±1,16</b>	
Basal	11,93±0,96	ns
4 semanas	<b>12,43±1,05</b>	
Basal	11,93±0,96	ns
6 semanas	<b>12,12±1,27</b>	
Basal	11,93±0,96	ns
8 semanas	<b>12,28±1,21</b>	
Basal	11,93±0,96	ns
10 semanas	<b>12,28±1,30</b>	
Basal	11,93±0,96	<b>0,042</b>
12 semanas	<b>12,46±1,10</b>	
Basal	11,93±0,96	<b>0,005</b>
14 semanas	<b>12,75±1,25</b>	

**Gráfico 1.** Hemoglobina, gr/dl.

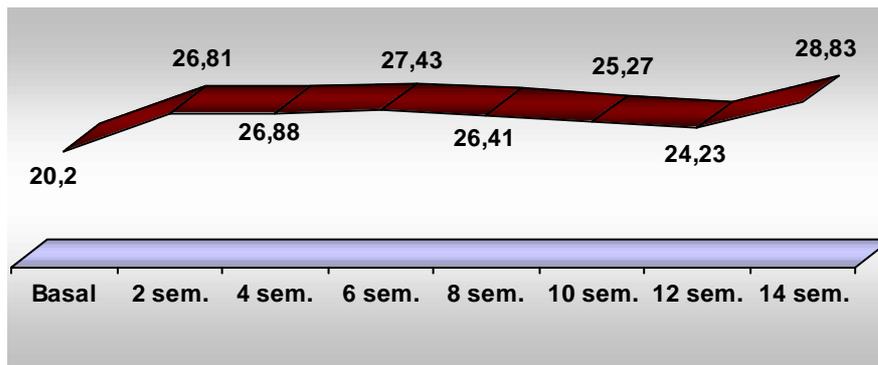


**Tabla III.** Dosis de darbepoetina, mcg/semana.

	Darbepoetina	p
Basal	38,27 ± 32,37	ns
4 semanas	<b>35,96 ± 32,34</b>	
Basal	38,27 ± 32,37	ns
8 semanas	<b>36,54 ± 34,14</b>	
Basal	38,27 ± 32,37	ns
12 semanas	<b>32,70 ± 27,43</b>	
Basal	38,27 ± 32,37	ns
14 semanas	<b>33,46 ± 28,73</b>	

**Tabla IV.** Evolución de IST (%) y ferritina (ng/dl).

	IST (%)	p	Ferritina	p
Basal	20,20 ± 3,59	0.002	505,67 ± 164,84	ns
2 semanas	26,81 ± 10,41		503,24 ± 168,80	
Basal	20,20 ± 3,59	0.002	505,67 ± 164,84	ns
4 semanas	26,88 ± 9,84		517,68 ± 207,97	
Basal	20,20 ± 3,59	0.002	505,67 ± 164,84	ns
6 semanas	27,43 ± 11,17		496,58 ± 232,33	
Basal	20,20 ± 3,59	0.001	505,67 ± 164,84	ns
8 semanas	26,41 ± 8,29		480,06 ± 236,84	
Basal	20,20 ± 3,59	0.009	505,67 ± 164,84	ns
10 semanas	25,27 ± 9,19		470,61 ± 253,92	
Basal	20,20 ± 3,59	0.0063	505,67 ± 164,84	ns
12 semanas	24,23 ± 10,62		478,71 ± 258,32	
Basal	20,20 ± 3,59	0.001	505,67 ± 164,84	ns
14 semanas	28,83 ± 11,54		453,54 ± 193,55	

**Gráfico 2.** Evolución del índice de saturación de transferrina.**Tabla V.** Hierro sérico, ug/dl y transferrina, mg/dl.

	Basal	Fin del estudio	P
Hierro sérico	53,08 ± 18,23	65,38 ± 26,56	0,017
Transferrina	176,35 ± 40,04	183,38 ± 42,35	ns

**Tabla VI.** Controles de seguridad. Ácido úrico (μmol/l), PCR (mg/dl) y vitamina C sérica (mg/dl).

	Basal	4 semanas	p	Fin del estudio	p
Ác. úrico	6,58 ± 1,07	6,01 ± 1,62	ns	6,17 ± 1,14	ns
P.C.R.	1,38 ± 1,24	3,38 ± 1,18	ns	1,32 ± 1,93	ns
Vitamina C	0	0,48 ± 0,31		0,32 ± 0,38	