

# Eficacia de la administración de ácido ascórbico en pacientes con hemodiálisis en tratamiento con darbepoetina y con déficit funcional de hierro

**Alfaro Cuenca, Antonia\***  
**Sandoval Ortiz, Ana\*\***  
**Cebrián Salas, Eva M\*\*\***  
**Ruiz de San Martín, Marisol\*\***

\*Hospital Santa María del Rosell (Cartagena)  
\*\*Nefroclub Carthago Fresenius Medical Care (Cartagena)

## RESUMEN

El déficit funcional de hierro es causa bien conocida de hiporrespuesta al tratamiento con estimuladores eritropoyéticos en la anemia del paciente en hemodiálisis. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la eficacia de la administración intravenosa de ácido ascórbico en pacientes con ferropenia funcional que reciben tratamiento con darbepoetina.

Incluimos 33 pacientes en hemodiálisis convencional durante más de seis meses, tratados con darbepoetina, que presentan cifras de ferritina mayores de 350 ng/ml e índice de saturación de transferrina menor del 25%. A estos pacientes se les administra ácido ascórbico por vía intravenosa posthemodiálisis (300 mg tres veces por semana) durante 12 semanas.

Se realiza control basal, a las 2, 4, 6, 8, 10, 12 semanas y a los 15 días de finalizar el tratamiento, de hemoglobina, hematocrito, ferritina, IST, hierro sérico, transferrina, dosis de darbepoetina, ácido úrico, PCR y vitamina C sérica.

Finalizan el estudio 26 pacientes (50% mujeres). La edad media es de 66,81 años (rango 26-85). Llevan en hemodiálisis 46,19 meses (rango 7-192). Los niveles de hemoglobina aumentan progresivamente a lo largo del estudio, de forma significativa a las 12 semanas de tratamiento (basal 11,72; final 12,75,  $p=0,005$ ). La dosis administrada de darbepoetina se reduce, pero no de forma significativa (basal 38,27; final 32,70).

El estatus del hierro mejora durante el estudio. El hierro sérico y el IST aumentan de forma significativa ( $p=0,017$  y  $p=0,001$ , respectivamente). Los niveles de ferritina disminuyen y aumentan los de transferrina, en ambos casos sin significación estadística. Los niveles plasmáticos de vitamina C son indetectables al inicio del estudio, alcanzando niveles máximos a las 6 semanas de tratamiento ( $0,48 \pm 0,31$ ).

La administración de ácido ascórbico resulta útil como tratamiento coadyuvante de la anemia, aumentando significativamente los niveles de hemoglobina y la biodisponibilidad del hierro, disminuyendo en parte los depósitos tisulares.

Correspondencia:  
Antonia Alfaro Cuenca  
Hospital "Santa María del Rosell"  
Servicio de Nefrología  
Pº Alfonso XII, 61  
30203 Cartagena (Murcia)

PALABRAS CLAVE: ÁCIDO ASCÓRBICO  
ANEMIA RENAL  
DARBEPOETINA  
DÉFICIT DE HIERRO

## THE EFFICACY OF THE ADMINISTRATION OF ASCORBIC ACID IN HAEMODIALYSIS PATIENTS UNDER TREATMENT WITH DARBEPOETINE AND A FUNCTIONAL IRON DEFICIT

### ABSTRACT

Functional iron deficit is a well-known cause of hyporeply to treatment with erithropoyetic stimulator in anemia in patients under haemodialysis. The objective of our study is to evaluate the efficacy of the intravenous administration of ascorbic acid in patients with functional ferropoenia receiving treatment with darbepoetine.

We include 33 patients in conventional haemodialysis for more than six months and treated with darbepoetine, who show ferritine figures of more than 350 ng/ml and a transferrine saturation index of under 25%. These patients are administered ascorbic acid intravenously after haemodialysis (300 mg three times a week) for 12 weeks.

A base control was performed after 2, 4, 6, 8, 10 and 12 weeks and 15 days after treatment is complete, of haemoglobin, hematocrite, ferritine, IST, blood iron, transferrine, darbepoetine dose, uric acid, PCR and blood vitamin C.

26 patients complete the study (50% women). The average age is 66.81 (range 26-85). They have been under haemodialysis for 46.19 months (range 7-192). The haemoglobin levels increase progressively throughout the study, significantly after 12 weeks of treatment (base 11.72; final 12.75,  $p < 0.005$ ). The administered dose of darbepoetine falls, but not significantly (base 38.27; final 32.70).

The iron status improves during the study. The blood iron and the IST increase significantly ( $p=0.017$  and  $p=0.001$ , respectively). The ferritin levels fall and those of transferrine increase, in both cases without statistical significance. The plasma levels of vitamin C can not be detected at the beginning of the study and reach maximum levels after 6 weeks of treatment ( $0.48 \pm 0.31$ ).

The administration of ascorbic acid is useful as a coadjuvant in anaemia, as it significantly increases the haemoglobin levels and iron bioavailability, partly reducing the tissue deposits.

KEYWORDS: ASCORBIC ACID  
RENAL ANAEMIA  
DARBEPOETINE  
IRON DEFICIT

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento con hierro intravenoso es importante para alcanzar un adecuado estatus del hierro en los pacientes en hemodiálisis (IST entre el 30-40%, ferritina entre 200-400 ng/ml)<sup>1</sup>. Esta suplementación es frecuente en los pacientes tratados con estimulantes eritropoyéticos, ya que con la administración de éstos se produce una gran demanda de hierro provocada por el aumento de la producción de hemoglobina. La administración de hierro endovenoso puede producir sobrecarga celular (ferritina > 800 ng/ml) y déficit funcional de hierro (IST < 20%)<sup>2, 3, 4, 5</sup>.

La sobrecarga celular de hierro juega un papel importante en numerosos estados patológicos. Produce una variedad de efectos negativos que incluye hemosiderosis, disfunción cardiaca y hepática, morbilidad cardiovascular e infecciones<sup>6, 7</sup>. El déficit funcional de hierro es la causa más común de hiporrespuesta a los factores estimulantes eritropoyéticos<sup>8, 9</sup>. 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<sup>10, 11</sup>.

## 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 con ferropenia funcional, que reciben tratamiento con darbepoetina.

### Otros objetivos

- Comprobar si la administración de vitamina C mejora la sobrecarga y el déficit funcional de hierro.
- Comprobar si la administración de vitamina C disminuye la dosis de factor estimulante eritropoyético (darbepoetina) en pacientes con ferropenia funcional.

## PACIENTES Y MÉTODO

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

Los criterios de inclusión son: 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. Los criterios de exclusión son: procesos infla-



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

Tabla 2. Dosis de darbepoetina (mcg/semana).

	IST (%)	p	Ferritina (ng/dl)	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	

Tabla 3. Evolución de IST (%) y ferritina (ng/dl).

En los niveles de ferritina y transferrina y (tablas 3 y 4), 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 ± 18,23) con el resultado final (65,38 ± 26,56) se observa un aumento significativo del hierro sérico, p=0,0017 (tabla 4).

	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 4. Hierro sérico (ug/dl) y transferrina (mg/dl).

### Seguridad

En la tabla 5 se muestran los resultados del ácido úrico, PCR y vitamina C sérica. En los niveles basales de ácido úrico (6,58 ± 1,07), a las 6 semanas (6,01 ± 1,62) y al final del estudio (6,17 ± 1,14) no se aprecian diferencias significativas. En los niveles de PCR tampoco hay diferencias significativas.

	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	1,38 ± 1,18	ns	1,32 ± 1,93	ns
Vitamina C	0	0,48 ± 0,31		0,32 ± 0,38	

Tabla 5. Controles de seguridad. Ácido úrico (mg/dl), PCR (mg/dl) y vitamina C sérica (mg/dl).

### DISCUSIÓN

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<sup>11</sup>. Este déficit se ha relacionado con hiporrespuesta a los estimulantes eritropoyéticos<sup>10</sup>. 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<sup>12</sup> como en el estudio de Tang y Huang<sup>13</sup> 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 factor estimulador de la eritropoyesis (FEE), y se ha demostrado la mayor eficacia de darbepoetina en el tratamiento de la anemia renal en pacientes en diálisis<sup>14, 15, 16</sup>.

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<sup>13</sup>.

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<sup>12, 13, 17</sup>, 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<sup>12</sup> y Tang y Huang<sup>13</sup> los niveles de hierro sérico mejoran significativamente, aumentando de  $53,08 \pm 18,23$  (basal) a  $65,38 \pm 26,56$  (final del estudio),  $p=0,017$ .

En nuestro estudio, con la dosis administrada (300 mg) 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<sup>11, 12, 17</sup>.

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<sup>11</sup>.

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 ed. Madrid: Norma; 1997: 463-464.
2. Targ DC, Chen TW, Huang TP. Iron metabolism indices for early detection of the response and resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1995; 15: 230-235.
3. Targ DC, Chen TW, Huang TP. Mathematical approach for estimating iron needs in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Am J Nephrol* 1997; 17:158-164.
4. Nissenson AR. Hyporesponsiveness to erythropoietin: Overview. *Perit Dial Int* 1996; 16: 417-420.
5. Targ 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. *Jama* 1980; 244: 343-345.
7. Tomson CR. Erythropoietin: What problems remain in 1994? *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 ed. 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 ed. Madrid: Norma; 1997: 468.
11. Sullivan JF, Eisenstein AB. Ascorbic acid depletion in patients undergoing chronic hemodialysis. *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. *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. *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 dialysis patients with unit doping of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEPO). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 362-369.
16. Martínez Castela A y cols. Estudio multicéntrico de darbepoetina alfa en el tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica en diálisis. *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: 7