



# Estudio de causas no modificables de pobre respuesta al tratamiento con eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis

A. Gascón, R. Virto, L. M. Lou, R. Pernaute, R. Moreno, J. Pérez, M. J. Aladrén, B. Moragrega, E. Castellón, R. Gómez, P. J. Vives, R. Álvarez, F. J. García, J. Castilla y J. A. Gutiérrez Colón

En representación de las diez Unidades Hospitalarias de Hemodiálisis de Aragón.

## RESUMEN

Los pacientes en tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) presentan una amplia variabilidad en su respuesta al medicamento. Las variables que afectan a los requerimientos de dosis de rHuEPO se pueden dividir de una forma amplia en modificables y no modificables. La mayoría de los estudios realizados sobre la capacidad de respuesta a la rHuEPO se han centrado en las variables modificables (déficit de hierro, dosis de diálisis), mientras que las variables no modificables como el sexo, la etiología de la insuficiencia renal crónica y la edad han sido insuficientemente estudiadas. Se realiza un estudio transversal entre 215 pacientes con una permanencia en hemodiálisis superior a doce meses (hombres 52%, edad media  $66 \pm 14$  años) con la finalidad de valorar si características no modificables de los pacientes influyen sobre los requerimientos de rHuEPO. Los datos se obtuvieron de las diez unidades de hemodiálisis de Aragón. Los pacientes se dividieron en grupos para su comparación de acuerdo con el sexo, las causas de insuficiencia renal crónica (IRC) (nefropatía diabética, nefropatía vascular, nefropatía intersticial y glomerulonefritis primaria) y la edad (< 60 años, entre 60-75 años y > 75 años). Las mujeres presentaban una hemoglobina significativamente más baja que los hombres ( $11,1 \pm 1,5$  versus  $11,6 \pm 1,7$  g/dl;  $p = 0,0258$ ) a pesar de recibir dosis similares de rHuEPO. La mayor hemoglobina en los hombres puede estar en relación con unos niveles séricos de albúmina más elevados que en las mujeres ( $3,7 \pm 0,3$  versus  $3,5 \pm 0,3$  mg/dl;  $p = 0,0001$ ). Los requerimientos de rHuEPO fueron significativamente más elevados en los pacientes con glomerulonefritis primaria como causa de su IRC que en los otros grupos etiológicos, incluso que aquellos con nefropatía diabética ( $p = 0,0374$ ). Las dosis requeridas de rHuEPO para conseguir unos niveles similares de hemoglobina fueron más elevadas en los pacientes menores de 60 años ( $p = 0,0249$ ). En conclusión, las mujeres, los pacientes con glomerulonefritis primaria como causa de su IRC, y los menores de 60 años son los grupos de enfermos con mayores requerimientos de rHuEPO.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Hemodiálisis. Hemoglobina. Glomerulonefritis. Edad. Albúmina.**

---

**Correspondencia:** Dr. Antonio Gascón Mariño  
Servicio de Nefrología  
Hospital Obispo Polanco  
Avda. Ruiz Jarabo s/n  
44002 Teruel  
E-mail: agasconm@salud.aragon.es

## STUDY OF IMMUTABLE VARIABLES DETERMINING rHuEPO DOSE REQUIREMENTS ON HEMODIALYSIS PATIENTS

### SUMMARY

*Patients receiving recombinant human erythropoietin (rHuEPO) therapy show wide variability in their responsiveness to the drug. Variables that affect rHuEPO dose requirements can be broadly divided into modifiable and immutable characteristics. Most of the scientific research on rHuEPO hyporesponsiveness has focused on modifiable variables (iron status, dialysis adequacy), while immutable variables such as gender, etiology of chronic renal failure (CRF) and age have been insufficiently explored. A cross sectional study was performed in order to evaluate if immutable patient characteristics determine rHuEPO dose requirements among 215 patients (52% males; mean age  $66 \pm 14$  years) on hemodialysis (HD) for more than twelve months. Data were collected at 10 hemodialysis units in Aragon. Patients were divided into three groups according to their gender, their cause of CRF (diabetic nephropathy, vascular nephropathy, tubulointerstitial nephropathy and primary glomerulonephritis) and their age (younger than 60 years, from 60 to 75 years, older than 75 years). Despite a similar dose of rHuEPO, women had lower mean hemoglobin ( $11.1 \pm 1.5$  versus  $11.6 \pm 1.7$  g/dl;  $p = 0.0258$ ) than men. The greater hemoglobin in men than women may be attributed to greater serum albumin in men ( $3.5 \pm 0.3$  versus  $3.7 \pm 0.3$  mg/dl;  $p = 0.0001$ ). Requirements of rHuEPO were higher in the patients with etiology of primary glomerulonephritis compared with those with the other etiologies, even those with diabetic nephropathy ( $p = 0.0374$ ). The rHuEPO doses required to obtain similar hemoglobin levels were higher in patients younger than 60 years ( $p = 0.0249$ ). We conclude that women, patients with primary glomerulonephritis as cause of CRF, and patients younger than 60 years showed the highest requirements of rHuEPO doses.*

**Key words:** *Erythropoietin. Hemodialysis. Hemoglobin. Glomerulonephritis. Age. Albumin.*

### INTRODUCCIÓN

La reciente publicación de la revisión de la guía europea para el manejo de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) recomienda mantener una concentración de hemoglobina (Hb) superior a 11,0 g/dl independientemente de la edad, el sexo o la raza<sup>1</sup>. El exacto nivel de Hb que se quiera alcanzar, siempre superior a 11,0 g/dl, debe ser valorado de forma individualizada en cada paciente, tomando en cuenta el sexo, la edad, la raza, la actividad del paciente y los factores de co-morbilidad asociados<sup>1</sup>. Para alcanzar este objetivo es importante conocer los factores que determinan la sensibilidad de la respuesta a los agentes estimuladores de la eritropoyesis<sup>2</sup>. La mayoría de los estudios realizados sobre factores que favorecen una pobre respuesta al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis se han focalizado en aquellos que pueden ser modificados (adecuado tratamiento con hierro, dosis de diálisis, hiperparatiroidismo secundario)<sup>3-4</sup>, mien-

tras que los factores que no se pueden modificar como el sexo, la etiología de la IRC y la edad han sido insuficientemente estudiados<sup>5-6</sup>.

El objetivo del presente trabajo es analizar si características no modificables de pacientes en hemodiálisis (HD), como son el sexo, la causa etiológica de la IRC y la edad pueden condicionar una menor respuesta a la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO).

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal realizado sobre pacientes prevalentes en el año 2001 en las unidades de HD de Aragón. El sistema de obtención de datos, se basó en la remisión de un cuestionario a las 10 Unidades de HD de Aragón. Dicho cuestionario se envió en noviembre del 2000 y en mayo del 2001 se finalizó la recogida de datos.

En el cuestionario se pedía información de los pacientes sobre: fecha de nacimiento, sexo, causa de

enfermedad renal, fecha de inicio de HD, porcentaje de reducción de urea (PRU), minutos de cada sesión de HD, membranas empleadas, tipos de acceso vascular y flujos sanguíneos utilizados (ml/min). También se solicitaron datos sobre el control de la anemia con los niveles de hemoglobina (Hb) (g/dl), dosis de rHuEPO (U/kg de peso/semana), índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE), calculado a través del cociente entre dosis de rHuEPO (U/kg de peso/semana) y Hb medida (g/dl), y niveles séricos de ferritina (ng/ml) e índice de saturación de la transferrina (IST) (%). Respecto a la osteodistrofia renal y al control del metabolismo calcio-fósforo, se solicitó información de los niveles séricos de calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), hormona paratiroidea intacta (PTHi) (pg/ml) y aluminio (mcg/l). El estado nutricional se valoró con los niveles séricos de creatinina (mg/dl), albúmina (g/dl) y transferrina (mg/dl).

## Pacientes

Se seleccionaron datos de 215 pacientes (112 hombres y 103 mujeres) de las diez unidades de HD de Aragón. Los únicos criterios de inclusión fueron: estar en programa de HD desde hacía un año como mínimo y en tratamiento con rHuEPO subcutánea. El hecho de escoger pacientes con una permanencia superior a un año en HD se basó en el conocimiento de que el tiempo en HD se correlaciona con la dosis de diálisis recibida, con el mejor manejo de la anemia y con mayores niveles de albúmina sérica<sup>7</sup>. La distribución de pacientes en función de la etiología de la IRC: nefropatía diabética (ND) 47 casos, nefropatía intersticial (NI) 44, nefropatía vascular (NV) 37, glomerulonefritis primaria (GM) 33, poliquistosis renal 16, sistémicas 5, otras causas 10 y no filiadas 23 pacientes.

Para el análisis de la influencia de la etiología de la IRC se seleccionaron los 161 pacientes que pertenecían a los cuatro grupos etiológicos con mayor número de pacientes con causa conocida de IRC (ND, NI, NV, GM) y que al presentar una proporción similar de enfermos en cada grupo nos permitiría compararlos entre sí.

## Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar (DE). Aparte de las estadísticas descriptivas, se realizó la comparación entre variables cuantitativas mediante la *t* de Student para datos no pareados y la Chi-cuadrado para variables cualitativas. Para la comparación de las medias entre más de

**Tabla I.** Datos clínicos y analíticos de los 215 pacientes en estudio

Edad (años)	66,0 $\pm$ 14,1
Tiempo en HD (años)	3,7 $\pm$ 3,6
Hemoglobina (g/dl)	11,4 $\pm$ 1,7
rHu-EPO (U/kg/Semana)	111,8 $\pm$ 65,1
IRE	10,3 $\pm$ 6,6
Creatinina (mg/dl)	8,8 $\pm$ 2,4
Albúmina (g/dl)	3,6 $\pm$ 0,3
Transferrina (mg/dl)	178,5 $\pm$ 39,6
Ferritina (ng/ml)	335,6 $\pm$ 256,6
IST (%)	28,6 $\pm$ 11,5
Calcemia (mg/dl)	9,6 $\pm$ 0,9
Fosforemia (mg/dl)	5,5 $\pm$ 1,6
PTHi (pg/ml)	310,4 $\pm$ 380,5
Aluminemia (ng/ml)	28,1 $\pm$ 19,0
PRU (%)	66,5 $\pm$ 8,2

Datos expresados como media  $\pm$  DE.

dos subgrupos se utilizó el test ANOVA, con análisis post-hoc mediante el test de Fisher.

Los predictores potenciales del nivel de Hb y de la dosis de rHu-EPO fueron analizados mediante regresión lineal. Las variables que se incluyeron en el análisis univariable fueron: edad, sexo, creatinina, PRU, Hb, dosis de rHu-EPO, ferritina, IST, calcemia, fosforemia, PTHi, aluminio, albúmina, transferrina y años en HD. Aquellas variables independientes que se correlacionaron con el nivel de Hb y dosis de rHu-EPO con una  $p < 0,20$  fueron incluidas en un modelo de regresión lineal múltiple por pasos. Un valor de la  $p < 0,05$  se consideró como significativo. Los análisis estadísticos se elaboraron con el programa StatView (Abacus Concept Inc, Berkeley, CA).

## RESULTADOS

En la tabla I se resumen las características clínico-biológicas de la población en estudio. La duración media de la sesión de HD fue de 228  $\pm$  22 minutos. De los pacientes en estudio, 183 se dializaban mediante fístula arteriovenosa (FAV) autóloga, 11 con catéter provisional, 12 con catéter permanente y 9 con injerto. La media de los flujos sanguíneos era de 287  $\pm$  43 ml/minuto. El 31% de los pacientes eran dializados con membranas de alta permeabilidad. El 65% de los pacientes alcanzaba una Hb diana de 11,0 g/dl.

Al dividir la población según el sexo, las mujeres presentaban un menor nivel de Hb respecto a los hombres ( $p = 0,0258$ ), a pesar de recibir dosis similares de rHuEPO (tabla II). Los niveles de creatinina ( $p = 0,0006$ ) y albúmina ( $p = 0,0001$ ) también estaban descendidos en las mujeres, mientras que el

**Tabla II.** Comparación de datos clínicos y analíticos de los 215 pacientes en función del sexo

	Hombres (n = 112)	Mujeres (n = 103)	P
Edad (años)	64,5 ± 14,7	67,6 ± 12,3	0,1085
Tiempo en HD (años)	2,9 ± 2,5	4,6 ± 4,4	0,0011
Hemoglobina (g/dl)	11,6 ± 1,7	11,1 ± 1,5	0,0258
rHu-EPO (U/kg/Semana)	108,1 ± 56,8	115,8 ± 69,5	0,3722
IRE	9,7 ± 6,0	10,9 ± 7,3	0,2189
Creatinina (mg/dl)	9,3 ± 2,5	8,2 ± 2,0	0,0006
Albúmina (g/dl)	3,7 ± 0,3	3,5 ± 0,3	0,0001
Transferrina (mg/dl)	183,2 ± 44,6	173,1 ± 32,8	0,0814
Ferritina (ng/ml)	324,5 ± 296,3	348,0 ± 204,0	0,5168
IST (%)	28,4 ± 10,9	28,8 ± 12,2	0,7847
Calcemia (mg/dl)	9,5 ± 0,9	9,6 ± 1,0	0,3929
Fosforemia (mg/dl)	5,5 ± 1,6	5,5 ± 1,5	0,7883
PTHi (pg/ml)	272,4 ± 333,8	351,9 ± 423,5	0,1357
Aluminemia (ng/ml)	29,4 ± 21,2	26,7 ± 16,4	0,3311
PRU (%)	65,1 ± 8,1	67,9 ± 8,3	0,0125

Datos expresados como media ± DE.

tiempo en diálisis ( $p = 0,0011$ ) y el PRU ( $p = 0,0125$ ) eran superiores al observado en los hombres (tabla II). Los restantes parámetros analizados no mostraban diferencias significativas entre ambos sexos.

Dado que las mujeres presentaban mayor anemia e hipoalbuminemia que los hombres, y con la finalidad de conocer si la dosis de diálisis (PRU) podía condicionar una mayor respuesta a la rHuEPO en los pacientes con hipoalbuminemia, se seleccionaron del grupo total aquellos casos con albúmina inferior a 3,5 g/dl ( $n = 61$ ). Estos pacientes se dividieron en función del sexo y se compararon los subgrupos en base

a si alcanzaban o no una Hb de 11,0 g/dl. En el subgrupo de mujeres ( $n = 36$ ) se observó que aquellas con Hb superior a 11,0 g/dl ( $n = 16$ ) presentaban un PRU significativamente más elevado que las enfermas con Hb inferior a 11,0 g/dl ( $n = 20$ ),  $72,3 \pm 7,4$  versus  $64,7 \pm 9,8\%$ , ( $p = 0,0155$ ). Por el contrario, en el grupo de hombres ( $n = 25$ ), aquellos con Hb superior a 11,0 g/dl ( $n = 16$ ) mostraban un PRU similar a aquellos con Hb inferior a 11,0 g/dl ( $n = 9$ ),  $66,0 \pm 8,8$  versus  $64,9 \pm 9,0\%$ , ( $p = 0,7657$ ).

En la tabla III se establecen cuatro grupos de comparación en función de la causa etiológica de la IRC. El grupo de enfermos con IRC secundaria a GM se caracterizaba por presentar menor edad ( $p = 0,0001$ ), mayores niveles de creatinina ( $p = 0,0052$ ), precisar mayores dosis de rHu-EPO ( $p = 0,0374$ ) y un IRE más elevado ( $p = 0,0469$ ) que los otros tres grupos etiológicos. Sin embargo, mostraba mayores niveles de albúmina y de IST que los otros tres grupos etiológicos, aunque sin alcanzar significación estadística. Además, tanto en el grupo de enfermos con antecedentes de GM como en el de NV se apreciaba una mayor proporción de hombres ( $p = 0,0075$ ), característica que como hemos observado se asocia con mayores niveles de Hb. El parámetro negativo del grupo de GM era la mayor tendencia a la hiperfosforemia respecto a los otros tres grupos, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Finalmente, indicar que los pacientes con IRC secundaria a GM y a NI llevaban más tiempo en HD que aquellos con ND y NV ( $p = 0,0018$ ) (tabla III).

En la tabla IV se presentan tres grupos de pacientes para su comparación en base a la edad. Los enfermos

**Tabla III.** Comparación de datos clínicos y analíticos de 161 pacientes en función de la etiología de la insuficiencia renal crónica: nefropatía diabética (ND), nefropatía vascular (NV), nefropatía intersticial (NI) y glomerulonefritis primaria (GM)

	DM (n = 47)	NV (n = 37)	NI (n = 44)	GM (n = 33)	p
Edad	67,1 ± 11,7	70,6 ± 9,8	68,8 ± 14,0	57,6 ± 14,2 <sup>a</sup>	0,0001
Sexo H/M	20/27	28/9 <sup>b</sup>	20/24	21/12	0,0075
Años en HD	2,6 ± 1,7	2,5 ± 1,8	4,8 ± 4,5 <sup>c</sup>	4,8 ± 5,3 <sup>d</sup>	0,0018
Hb	11,3 ± 1,3	11,9 ± 1,7	11,7 ± 1,7	11,3 ± 1,4	0,2233
rHu-EPO	108 ± 58	100 ± 59	102 ± 54	139 ± 85 <sup>a</sup>	0,0374
IRE	9,7 ± 5,6	8,9 ± 5,8	9,1 ± 5,5	12,8 ± 8,8 <sup>a</sup>	0,0469
Creatinina	7,7 ± 2,0 <sup>e</sup>	8,7 ± 2,1	8,6 ± 2,4	9,5 ± 2,1	0,0052
Albúmina	3,5 ± 0,4	3,6 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,3	0,1626
Transferrina	170 ± 37	183 ± 57	177 ± 32	184 ± 40	0,4325
Ferritina	328 ± 205	276 ± 147	344 ± 211	376 ± 471	0,5251
IST	26,7 ± 8,9	27,1 ± 10,1	28,6 ± 12,7	32,8 ± 13,3	0,136
Calcemia	9,4 ± 0,9	9,7 ± 1,0	9,7 ± 1,0	9,4 ± 0,8	0,1841
Fosforemia	5,4 ± 2,1	5,6 ± 1,6	5,3 ± 1,2	6,0 ± 1,1	0,2334
PTHi	265 ± 359	224 ± 218	367 ± 393	347 ± 414	0,2568
Aluminemia	22,5 ± 12,4	33,3 ± 23,8	30,3 ± 17,9	26,3 ± 18,3	0,062
PRU	67,3 ± 9,2	65,6 ± 8,4	65,9 ± 7,7	65,9 ± 7,7	0,8109

Datos expresados como media ± DE.

<sup>a</sup>  $p < 0,05$  GMC vs DM, NV y NI; <sup>b</sup>  $p < 0,05$  NV vs DM y NI; <sup>c</sup>  $p < 0,05$  NI vs DM y NV; <sup>d</sup>  $p < 0,05$  GM vs DM y NV; <sup>e</sup>  $p < 0,05$  DM vs NV, NI y GM.

**Tabla IV.** Comparación de datos clínicos y analíticos de los 215 pacientes en función de tres grupos de edad: < 60 años, de 60 a 75 años, > 75 años

	< 60 años (n = 53)	60-75 (n = 107)	> 75 (n = 55)	p
Sexo H/M	31/22	56/51	25/30	0,3979
Años en HD	4,9 ± 5,4 <sup>a</sup>	2,9 ± 2,5	4,0 ± 2,9	0,0048
Hb	11,1 ± 1,8	11,5 ± 1,7	11,3 ± 1,5	0,3146
EPO	129,8 ± 67,1 <sup>a</sup>	101,4 ± 59,3	114,9 ± 63,5	0,0249
IRE	12,4 ± 8,0 <sup>a</sup>	9,1 ± 5,9	10,5 ± 6,1	0,0114
Creatinina	10,1 ± 2,7 <sup>b</sup>	8,4 ± 2,1	8,4 ± 2,0	0,0001
Albúmina	3,7 ± 0,3	3,6 ± 0,4	3,5 ± 0,3	0,1421
Transferrina	185,5 ± 52,1	178,2 ± 35,7	172,8 ± 33,5	0,2969
Ferritina	368,8 ± 405,3	322,2 ± 188,7	332,3 ± 197,9	0,5859
IST	30,3 ± 12,4	27,7 ± 10,7	28,7 ± 12,2	0,4483
Calcemia	9,3 ± 1,0 <sup>b</sup>	9,6 ± 0,9	9,7 ± 0,9	0,0403
Fosforemia	6,1 ± 1,7 <sup>b</sup>	5,4 ± 1,6	5,1 ± 1,2	0,0035
PTHi	345,6 ± 417,2	302,7 ± 338,9	292,0 ± 423,2	0,7448
Aluminemia	28,8 ± 19,0	27,7 ± 19,0	28,4 ± 19,5	0,9413
PRU	65,3 ± 7,4	65,9 ± 8,5	68,6 ± 8,1	0,074

Datos expresados como media ± DE.

<sup>a</sup> p < 0,05 < 60 años vs 60-75 años; <sup>b</sup> p < 0,05 < 60 años vs 60-75 años y > 75 años.

menores de 60 años es el grupo que precisa mayores dosis de rHuEPO ( $p = 0,0249$ ) y presentan un mayor IRE ( $p = 0,0114$ ). Estas diferencias significativas se observan respecto al grupo con edades comprendidas entre 60-75 años, pero no con el grupo de mayores de 75 años. Los niveles de Hb fueron similares en los tres grupos, aunque eran los pacientes menores de 60 años los que tenían una Hb media más baja y mostraban mayores requerimientos de rHuEPO (tabla IV). Los enfermos menores de 60 años se caracterizaban por ser el grupo que presentaba los mayores niveles séricos de fósforo ( $p = 0,0035$ ) y los menores de calcio ( $p = 0,0403$ ) respecto a los otros dos grupos. Los niveles séricos de creatinina en los pacientes más jóvenes también estaban más elevados que en los otros dos grupos ( $p = 0,0001$ ). Además, era el grupo con mayores niveles séricos de albúmina y más tiempo de permanencia en HD, alcanzando en este último aspecto diferencias significativas respecto a los enfermos con edad entre 60-75 años ( $p = 0,0048$ ). Los parámetros del metabolismo del hierro, así como la aluminemia, fueron similares en los tres grupos.

Un dato interesante que se debe indicar es que al seleccionar del grupo de los mayores de 75 años a los pacientes mayores de 80 años ( $n = 20$ ) observamos que estos enfermos precisan unas elevadas dosis de rHuEPO respecto al grupo de 60-75 años ( $n = 107$ ) y rompen la tendencia de que a mayor edad menores necesidades de rHuEPO,  $131,4 \pm 72,3$  versus  $101,4 \pm 59,3$  UI/kg de peso/semana ( $p = 0,0225$ ). Este subgrupo de enfermos mayores de 80 años junto con los menores de 60 años serían los que más requerimiento de rHuEPO presentan.

En el análisis de regresión lineal univariable, sobre la población total estudiada, las mejores variables predictivas ( $p < 0,20$ ) del nivel de Hb fueron la albúmina ( $p = 0,0001$ ), la dosis de rHu-EPO ( $p = 0,0001$ ), la transferrina ( $p = 0,0066$ ), la ferritina ( $p = 0,0281$ ), el sexo ( $p = 0,0258$ ), el fósforo ( $p = 0,0693$ ), el IST ( $p = 0,1153$ ), la edad ( $p = 0,1772$ ) y la calcemia ( $p = 0,1826$ ). Respecto a la dosis de rHuEPO, las mejores variables predictivas fueron: la Hb ( $p = 0,0001$ ), la aluminemia ( $p = 0,0157$ ), la calcemia ( $p = 0,0132$ ), la edad ( $p = 0,0225$ ), la transferrina ( $p = 0,0348$ ) y la ferritina ( $0,0884$ ).

En el modelo de regresión lineal múltiple por pasos, las tres únicas variables independientes predictivas del nivel de Hb fueron: la albúmina ( $R = 0,32$ ; coeficiente = 1,666), la dosis de rHu-EPO ( $R = 0,411$ ; coeficiente = -0,008) y la calcemia ( $R = 0,464$ ; coeficiente = -0,375). Cuando se utilizó la dosis de rHu-EPO como variable dependiente las variables independientes predictivas fueron: la calcemia ( $R = 0,255$ ; coeficiente = -18,791), la Hb ( $R = 0,364$ ; coeficiente = -10,341) y la aluminemia ( $R = 0,398$ ; coeficiente = 0,549).

## DISCUSIÓN

El adecuado control de la anemia en los pacientes en HD requiere prestar atención a una amplia variedad de factores, entre los que se incluye la dosis de los agentes estimuladores de la eritropoyesis, la existencia de inflamación, la deficiencia de hierro, el hipoparatiroidismo secundario y la dosis de diálisis.

No obstante, existen otros factores que no podemos modificar y que también influyen en el control de la anemia, como son el sexo, la causa etiológica de la IRC y la edad. Uno de los hallazgos del presente estudio es que las mujeres en HD presentan unos niveles más descendidos de Hb que los hombres a pesar de recibir unas dosis similares de rHuEPO. Esta observación ya ha sido recogida en otros estudios<sup>5</sup> y de hecho en el recientemente publicado estudio DOPPS sobre el manejo de la anemia en HD en doce países se indicaba que los pacientes con mayor tendencia a presentar Hb superior a 11,0 g/dl fueron los varones, los pacientes de mayor edad, los que tenían antecedentes de poliquistosis renal, o los que tenían niveles más elevados de albúmina sérica, calcio sérico o IST<sup>8</sup>. Asimismo, se indicaba que las características de los pacientes que se asociaban con la administración de dosis más elevadas de rHuEPO fueron pacientes más jóvenes o mujeres, los que presentaban mayor peso corporal, los que no tenían poliquistosis como causa de su IRC, los que tenían niveles más descendidos de IST, Hb o albúmina sérica<sup>8</sup>. No obstante, no se analizaban los motivos por los cuales estas diferentes características de los pacientes condicionaban unos mayores niveles de Hb o unos mayores requerimientos de rHuEPO. En este sentido, el motivo de la menor capacidad de respuesta a la rHuEPO en las mujeres en HD no se conoce bien<sup>6</sup>. Se ha valorado la posibilidad de extrapolar a los pacientes en HD la mayor eritropoyesis inducida por los andrógenos observada en los hombres sanos respecto a las mujeres sanas. Es posible que existan diferencias entre ambos sexos, por las hormonas sexuales, en la liberación de hierro desde las células reticuloendoteliales hacia la médula ósea para mejorar la eritropoyesis y ello explique la diferencia en Hb entre hombres y mujeres en HD<sup>9</sup>. Otra posibilidad no confirmada es que la vida media de los hematíes sea menor en las mujeres que en los hombres<sup>6</sup>. Ifudu y cols.<sup>5</sup> planteaban que si los mayores requerimientos de rHuEPO en las mujeres que en los hombres en HD era motivada por alguna causa rectificable se debería establecer. En nuestro estudio hemos detectado que los niveles descendidos de Hb se acompañaban en las mujeres de descensos también significativos en los niveles de albúmina. Y dado que en el análisis de regresión múltiple la albúmina sérica era el factor predictivo independiente más importante de los niveles de Hb, esta podía ser una de las causas de la menor capacidad de respuesta eritropoyética de las mujeres, ya que las mujeres recibían dosis mayores de diálisis y presentaban un metabolismo del hierro y un metabolismo calcio-fósforo similar al de los hombres del estudio. Los menores niveles de albúmina no se habían planteado hasta ahora como una posible explicación a las diferencias

observadas en el control de la anemia entre ambos sexos en la población en HD<sup>6</sup>. Insistir en mejorar el estado nutricional de las mujeres en HD y saber que precisaran dosis más altas de rHuEPO que los hombres evitaría incrementar excesivamente los aportes de hierro intravenoso como única medida para reducir la dosis de rHuEPO, que además condiciona en muchos pacientes una sobrecarga de hierro innecesaria<sup>5</sup>. Una medida efectiva sería incrementar en todo lo posible la dosis de diálisis, ya que se ha objetivado que en las mujeres cuanto más se incrementa el PRU más se reduce la mortalidad<sup>10-11</sup>. La aplicación a las mujeres de dosis más elevadas de diálisis probablemente permitiría reducir los requerimientos de rHuEPO. De hecho, en nuestras pacientes con albúmina inferior a 3,5 g/dl, se detectaba una diferencia significativa en el PRU entre las que alcanzaban una Hb de 11,0 g/dl y aquellas con Hb inferior a 11,0 g/dl. *Estos resultados sugieren que en las mujeres, especialmente en las que presentan hipoalbuminemia, incrementar la dosis de diálisis puede mejorar la respuesta a la rHuEPO.*

En relación a la causa etiológica de la IRC y la respuesta a la rHuEPO, como se evidencia en el estudio DOOPS<sup>8</sup>, los pacientes con antecedentes de poliquistosis renal son los que menos dosis precisan. En el estudio epidemiológico sobre el tratamiento de la anemia en España únicamente se indicaba que la dosis media de rHuEPO variaba en función de la etiología de la IRC, siendo significativamente mayor en el mieloma múltiple, nefropatías hereditarias, tubulointersticiales y postrasplante renal, aunque sin aportar más información<sup>12</sup>. En nuestro estudio, aunque no hemos incluido en la comparación a los enfermos con poliquistosis renal, hemos observado como hallazgo más relevante que los pacientes con antecedentes de GM son los que precisan dosis más elevadas de rHuEPO respecto a los enfermos con antecedentes de ND, NI y NV. Este dato no lo hemos encontrado referido en la bibliografía, probablemente porque no se han establecido comparaciones entre estos grupos etiológicos. Una posible explicación a esta observación es que la utilización de fármacos citotóxicos durante un tiempo en pacientes con GM puede condicionar una menor capacidad de respuesta de la médula ósea a los agentes estimuladores de la eritropoyesis<sup>13</sup>. Otra posibilidad a tener en cuenta es la menor edad de los pacientes con GM respecto a los otros grupos etiológicos, que como hemos visto en los resultados del estudio DOPPS condiciona unos mayores requerimientos de rHuEPO<sup>8</sup>. Por otra parte, sí se ha descrito que los pacientes diabéticos con o sin IRC presentan mayor anemia que los no diabéticos<sup>14-16</sup>. Este fenómeno se atribuye a una menor capacidad de generar eritropoyetina endógena, entre

otras causas por la neuropatía autonómica que algunos enfermos diabéticos presentan, así como a una menor capacidad de responder a ella<sup>17-19</sup>. En base a esta hipótesis se ha inferido que los requerimientos de rHu-EPO en los enfermos diabéticos en HD son más elevados. Sin embargo, hay estudios como los de Frankenfield y cols.<sup>20</sup> que encuentran que los pacientes diabéticos en HD requirieron menos dosis de rHu-EPO que los no diabéticos para alcanzar el hematocrito diana. Ifudu y cols.<sup>5</sup> no encontraron diferencias en las necesidades de rHuEPO entre diabéticos y no-diabéticos de una población en HD. En los enfermos diabéticos de nuestro estudio se aprecia unos requerimientos de rHuEPO similares a los de los enfermos con NV y NI, y menores que en los pacientes con antecedentes de GM.

Finalmente, el análisis de los subgrupos de pacientes de nuestro estudio en función de la edad, pone de manifiesto que los menores de 60 años son los que precisan mayores requerimientos de rHuEPO y presentan un mayor IRE. Además, en el análisis de regresión simple de nuestro estudio la edad es uno de los parámetros que se correlaciona de forma significativa con los requerimientos de rHuEPO. El hecho de observar que los pacientes más jóvenes precisan dosis más elevadas de rHuEPO ha sido descrito en el estudio DOPPS<sup>8</sup>, aunque sin analizar las causas de esta correlación. Hay algunos estudios que han observado que la anemia de la insuficiencia renal es más severa en los niños que en los adultos<sup>21-22</sup>, y que ante un mismo grado de insuficiencia renal, los niños tienden a presentar una anemia más severa que los adultos<sup>21</sup>. Una posible explicación es que la densidad celular de la médula ósea en los niños es menor que en los adultos<sup>22</sup>. No obstante, no se conocen bien las causas que condicionan estas diferencias en los requerimientos de rHuEPO asociados a la edad. En los pacientes menores de 60 años de nuestro estudio se observa una mayor hiperfosforemia y menor calcemia que en los otros grupos de edad. Esta asociación entre mayores requerimientos de rHuEPO y más control del metabolismo fosfo-cálcico la hemos descrito recientemente<sup>23</sup>, y podía ser una explicación a los mayores requerimientos de rHuEPO observados en los pacientes más jóvenes. *De hecho, en el análisis de regresión múltiple la calcemia ha resultado ser el factor predictivo independiente más importante de la dosis de rHu-EPO.* Si tenemos en cuenta que la modulación de la eritropoyesis por la rHuEPO está condicionada por la concentración de calcio en el citoplasma de los precursores eritroides de la médula ósea y que esta se modifica por los niveles séricos de calcio, un mal control del metabolismo fosfo-cálcico puede modular la respuesta a la rHuEPO<sup>24,25</sup>.

Otro dato interesante es la observación de que los mayores de 80 años precisan dosis más elevadas de rHuEPO que los pacientes del grupo de 60-75 años. Este hallazgo iría en contra de que a mayor edad de los pacientes se requieren menores dosis de rHuEPO como sugieren los resultados del estudio DOPPS<sup>8</sup>. En esta población de edad avanzada las mayores necesidades de rHuEPO nos estarían indicando que a partir de los 80 años la mayor edad pudiera no ser un factor que favorezca la mejor respuesta a la rHuEPO. Serán necesarios nuevos estudios que analicen si la capacidad de respuesta a la rHuEPO puede reducirse en pacientes de edad avanzada, que como ocurre en los más jóvenes pueden presentar una menor densidad celular de la médula ósea.

En conclusión, los resultados del presente estudio nos indican que existen características no modificables de los pacientes en HD que pueden condicionar una menor respuesta al tratamiento con rHuEPO y que debemos tenerlas en cuenta al analizar la efectividad de las dosis de agentes estimuladores de la eritropoyesis que estamos pautando. No obstante, estos resultados corresponden a una población reducida de enfermos y por tanto sería interesante realizar nuevos estudios con la finalidad de identificar las verdaderas causas de la menor respuesta eritropoyética en las mujeres, los pacientes con glomerulonefritis primaria como causa de su IRC, y los enfermos más jóvenes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Targets for anaemia treatment. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 2): 6-15, 2004.
2. Richardson D: Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 53-59, 2002.
3. Drueke T: Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 7): 25-28, 2001.
4. Ifudu O: Evidence that adequacy of dialysis modulates uremic anemia. *Nephron* 88: 1-5, 2001.
5. Ifudu O, Uribarri J, Rajwani I y cols.: Gender modulates responsiveness to recombinant erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 38: 518-522, 2001.
6. Ifudu O: Patient characteristics determining rHuEPO dose requirements. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 5): 38-41, 2002.
7. Rocco MV, Bedinger MR, Milam R, Greer JW, McClellan WM, Frankenfield DL: Duration of dialysis and its relationship to dialysis adequacy, anemia management, and serum albumin levels. *Am J Kidney Dis* 38: 813-823, 2001.
8. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW y cols.: Anemia Management and Outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOOPS). *Am J Kidney Dis* 44: 94-111, 2004.
9. Reeves WB, Fairman RM, Haurani FL: Influence of hormones on the release of iron by macrophages. *J Reticuloendotelial Soc* 29: 173-179, 1981.
10. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK y cols.: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. The Hemo-

## A. GASCÓN y cols.

- dialysis (HEMO) Study Group. *N Engl J Med* 347: 2010-2019, 2002.
11. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, McCullough KP, Ashby VB, Held PJ: High dialysis dose is associated with lower mortality among women but not among men. *Am J Kidney Dis* 43: 1014-1023, 2004.
  12. Pérez García R: Estudio epidemiológico sobre el tratamiento de la anemia en España. *Nefrología* 23: 300-311, 2003.
  13. Anemia evaluation. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 2): 2-5, 2004.
  14. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S y cols.: Diabetes increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 11: 83-86, 1998.
  15. Yun YS, Lee HC, Yoo NC, y cols.: Reduced erythropoietin responsiveness to anemia in diabetic patients before advanced diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 46: 223-229, 1999.
  16. Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR, Hambley H, Watkins PJ: Erythropoietin depletion and anemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 813-819, 1999.
  17. Kojima K, Totsuda Y: Anemia due to reduced serum erythropoietin concentration in non-uremia diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 27: 229-233, 1995.
  18. Cotroneo P, Ricerca B, Todaro L y cols.: Blunted erythropoietin response to anemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 16: 172-176, 2000.
  19. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, MacDougall IC, Watkins PJ: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 24: 495-499, 2001.
  20. Frankenfield DL, Rocco MV, Frederick PR, Pugh J, McClellan WM, Owen WF Jr: Racial vs ethnic analysis of selected intermediate outcomes for hemodialysis: results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Am J Kidney Dis* 34: 721-730, 1999.
  21. Muller-Wiefeld DE, Scigalla P: Specific problems of renal anemia in childhood. *Contr Nephrol* 66: 71-84, 1988.
  22. Scharer K, Muller-Wiefeld DE: Renal anemia in children. A review. *Int J Pediat Nephrol* 3: 193-198, 1982.
  23. Gascón A, Moragrega B, Moreno R, y cols.: Pacientes en hemodiálisis con pobre respuesta a la eritropoyetina: ¿influye el control del calcio y fósforo? *DyT* 24: 85-90, 2003.
  24. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG y cols.: Bone marrow erythroid precursor Ca<sup>++</sup> regulates the response to human recombinant erythropoietin in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 13: 747-750, 1990.
  25. Karpati I, Seres I, Matyus J y cols.: Which parameters affect cytosolic free calcium in polymorphonuclear leucocytes of haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 16: 1409-1415, 2001.