

# Repercusión sobre la eficacia de diálisis del aumento del hematócrito inducido por eritropoyetina humana recombinante

E. Fernández, M. A. Betriu, A. Sorribas y J. Montoliu

Servicio de Nefrología. Hospital Arnau de Vilanova (Lleida). Departamento de Bioestadística. Estudi General. Lleida.

## RESUMEN

Con la introducción de la rHuEPO en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica ha aumentado la población de pacientes en hemodiálisis con hematócritos entre 30-35 %.

Es un hecho establecido que el aclaramiento del dializador disminuye cuando el hematócrito se duplica del 20 al 40 %. Sin embargo, no existen estudios clínicos concluyentes sobre la repercusión en la eficacia de diálisis de incrementos moderados del hematócrito. Por otro lado, se cuestiona la validez de la urea como marcador que refleje lo que ocurre con otros solutos.

Hemos estudiado la eficacia de diálisis en 18 pacientes en hemodiálisis antes y después del tratamiento con rHuEPO. El incremento del hematócrito fue de 10 puntos ( $21,5 \pm 2$  vs  $31,6 \pm 2$ ). No se modificaron flujo de sangre, flujo de dializado, dializador ni tiempo de diálisis. El intervalo entre los estudios fue de tres meses. Los quelantes del fósforo y resinas de intercambio para el potasio se mantuvieron constantes.

Con el aumento del hematócrito se observaron las siguientes diferencias significativas: descendieron el Kt/V 1 (urea final recogida una hora después de la diálisis), Kt/V 2 (urea final inmediatamente tras la diálisis) y «rebote» de urea, expresado como porcentaje de urea final, y aumentaron el TAC de urea, creatinina sérica y fósforo sérico prediálisis. No se observaron diferencias significativas en el PCR, prealbúmina sérica, aclaramiento de creatinina del dializador ni en el potasio sérico prediálisis.

En resumen, con un aumento del hematócrito de 10 puntos se demuestra una pérdida de eficacia de diálisis significativa para la urea. Los incrementos estadísticamente significativos en la creatinina y fósforo sérico pueden atribuirse a un descenso en la eficacia de diálisis para estos solutos.

La estabilidad del PCR, peso seco y prealbúmina sérica nos hacen descartar el aumento de la ingesta proteica como factor responsable. La repercusión en solutos como la urea, cuya disminución del flujo efectivo es mínima con el incremento del hematócrito, y el hecho de no encontrar diferencias en el aclaramiento del dializador a los 60 minutos de diálisis, nos hace considerar factores que inciden con más intensidad hacia el final de la hemodiálisis, como la hemoconcentración o la pérdida de superficie útil del dializador.

Palabras clave: **Eficacia de diálisis. Hemodiálisis. Eritropoyetina humana recombinante. Anemia.**

Recibido: 7-V-90.  
En versión definitiva: 29-IX-90.  
Aceptado: 4-X-90.

Correspondencia: Dr. Jesús Montoliu.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Arnau de Vilanova.  
Rovira Roure, 80.  
25006 Lleida.

## INFLUENCE OF THE INCREASE IN HEMATOCRIT INDUCED BY RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN ON DIALYSIS EFFICIENCY

### SUMMARY

With the introduction of rHuEPO, many dialysis patients now have hematocrits between 30-35 %. It is well established that the dialyzer clearance decreases when the hematocrit is doubled from 20 to 40 %. However, discrepancies exist as to the influence of moderate increases in hematocrit on dialysis efficiency and the usefulness of urea as a marker of the loss efficiency is being questioned.

We have studied dialysis efficiency in 18 hemodialysis patients before and after treatment with rHuEPO. There was a 10 point increase in hematocrit ( $21.5 \pm 2\%$  vs  $31.6 \pm 2\%$ ). Blood flow, dialysate flow, dialyzer, dialysis time and potassium and phosphate binding agents were kept constant.

After the increase in hematocrit we found the following significant differences: a decrease in Kt/V 1 (Urea immediately post hemodialysis) and in urea rebound expressed as a percentage of final urea; and an increase in TAC urea and prehemodialysis serum creatinine and phosphorus. There were no significant changes in PCR, dialyzer clearance and prehemodialysis serum potassium.

In short, we have demonstrated that with a 10 point increase in hematocrit there is a significant loss of dialysis efficiency for urea. The statistically significant increment in serum creatinine and phosphorus can be ascribed to a decrease in dialysis efficiency for these solutes.

Since PCR, dry weight and serum prealbumin were unmodified, we believe that an increase in protein intake can be ruled out.

The influence on solutes such as urea whose decrease in effective flux is minimal with an increase in hematocrit plus the fact of not having found differences in dialyzer clearance at 60 min. of dialysis makes us consider that factors that have more influence towards the end of dialysis, such as hemoconcentration or loss of dialyzer effective surface might intervene.

**Key words:** *Dialysis efficiency. Hemodialysis. Recombinant human erythropoietin. Anemia.*

### Introducción

En la actualidad, debido a la introducción de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica, se está incrementando la población de pacientes en hemodiálisis (HD) con hematocrito (Hto) superior al 30 %.

Es un hecho establecido que el volumen eritrocitario afecta al aclaramiento del dializador cuando el hematocrito se duplica del 20 al 40 %<sup>1</sup>. Sin embargo, el nivel de hematocritos recomendado por la United States Federal Drug Administration en el tratamiento con rHuEPO es del 30-33 %<sup>2</sup>. Por otro lado, los efectos proporcionados por las casas comerciales corresponden a aclaramientos del dializador realizados *in vitro* o con hematocritos del 25 %.

Nuestro objetivo es valorar la repercusión del incremento moderado del hematocrito sobre la eficacia de diálisis.

### Material y métodos

Hemos tratado con rHuEPO a 18 pacientes en hemodiálisis con requerimientos transfusionales frecuentes o hematocritos inferiores al 25 %. Estudiamos la eficacia de diálisis antes y después del tratamiento y cada paciente sirvió de propio control.

Durante el periodo de seguimiento (tres meses) no modificamos el flujo de sangre, flujo de dializado, dializador ni tiempo de duración de la sesión. Mantuvimos constantes las dosis de quelantes del fósforo (P) y resinas de intercambio para el potasio (K). La dosis de rHuEPO se ajustó individualmente hasta alcanzar el hematocrito deseado.

Para cuantificar la eficacia de diálisis hemos utilizado el Kt/V, según el modelo cinético de la urea de Gotch y Sargent<sup>3</sup>. Para evitar un posible enmascaramiento de los resultados por el efecto «rebote» de la urea, medimos la urea final de hemodiálisis una hora después de la mis-

ma (Kt/V 1) e inmediatamente después de finalizada la sesión (Kt/V 2)<sup>4,5</sup>.

Se midieron también los siguientes parámetros: TAC de urea (concentración media de urea en mg/dl), creatinina sérica, P y K séricos prediálisis y el aclaramiento de creatinina del dializador (Acl. D.) según la fórmula siguiente<sup>6</sup>.

$$\text{Acl. D.} = \frac{\text{QB} (\text{CBI} - \text{CBo}) + \text{QF} \text{ CBo}}{\text{CBI}}$$

donde QB es el flujo de sangre; CBI, la concentración de creatinina a la entrada del dializador; CBo, la concentración de creatinina a la salida del dializador, y QF, la tasa de ultrafiltración en ml/min. Las muestras se obtuvieron al inicio de la segunda hora de diálisis.

Calculamos el efecto «rebote» de la urea (expresado en porcentaje de urea final) como dato indirecto de eficacia.

Como índice de ingesta proteica se calculó el PCR (tasa de catabolismo proteico en g/kg/día) y la prealbúmina sérica, considerada por algunos autores como parámetro nutricional<sup>7</sup>. Las determinaciones se han realizado el día de hemodiálisis «mitad de semana».

El TAC, PCR y Kt/V se calcularon aplicando las siguientes fórmulas<sup>8,9</sup>

$$\text{Kt/V ln} \frac{\text{BUN pre}}{\text{BUN post}}$$

$$\text{TAC urea: } (\text{BUN pre} + \text{BUN post}) / 2$$

$$\text{PCR: } 9,35, \text{ V} (\text{BUN pre} - \text{BUN post}) + \text{BUNo Vo}$$

donde K es el aclaramiento del dializador; T, el tiempo de duración de la sesión de hemodiálisis; V, el volumen de distribución de la urea, asumiéndolo como el 58 % del peso corporal; BUN pre es el BUN al inicio de hemodiálisis; BUN post es el BUN al final de hemodiálisis; BUNo es la concentración en orina y Vo es el volumen de orina.

Para los cálculos matemáticos de Kt/V, TAC y PCR se utilizó un programa informático basado en el modelo cinético de la urea modificada<sup>10</sup> (J. Luño y D. Castillo, distribuido por Climedica SAL, Badalona).

Los datos se expresan como medias  $\pm$  DS. Para la comparación de todos los parámetros se aplicó la prueba de Student para muestras apareadas y la prueba de Wilcoxon para Kt/V y Acl. D.

## Resultados

En los 18 pacientes tratados con rHuEPO se produjo un incremento en el valor medio del hematocrito de 10 puntos.

Los valores de los parámetros estudiados se reflejan en la tabla I.

Nuestros resultados demuestran una disminución es-

**Tabla I.** Parámetros de eficacia de diálisis antes y después de la corrección de la anemia con rHuEPO

	Antes	Después	P
Hematocrito (%).....	21,5 $\pm$ 2	31,6 $\pm$ 2	0,001
Kt/V 1.....	1,10 $\pm$ 0,2	1,00 $\pm$ 0,1	0,02
Kt/V 2.....	1,24 $\pm$ 0,2	1,13 $\pm$ 0,2	0,001
Acl. D. (ml/min).....	147,0 $\pm$ 25	137,4 $\pm$ 31	NS
TAC urea (mg/dl).....	108,0 $\pm$ 21	121,0 $\pm$ 30	0,02
Rebote urea (%).....	17,0 $\pm$ 6,5	13,7 $\pm$ 6,9	0,05
Creatinina pd (mg/dl).....	10,3 $\pm$ 1,8	11,3 $\pm$ 2,2	0,009
Fósforo pd (mg/dl).....	5,4 $\pm$ 1,4	6,5 $\pm$ 2,4	0,05
Potasio pd (mEq/l).....	5,6 $\pm$ 0,8	6,0 $\pm$ 0,5	NS

Kt/V 1: urea final una hora después de la hemodiálisis; Kt/V 2: urea final posthemodiálisis; Acl. D.: aclaramiento de creatinina del dializador; PCR: tasa de catabolismo proteico; pd: prediálisis.

tadísticamente significativa de la eficacia de diálisis para la urea.

En la figura 1 se expresan los valores inferiores de Kt/V 1, Kt/V 2 y «rebote» de urea y el incremento del TAC de urea después de la corrección de la anemia, que demuestran una caída en el aclaramiento de este soluto. El ascenso de la urea plasmática «rebote» a los sesenta minutos de finalizada la hemodiálisis se produce por el equilibrio intercompartmental y su magnitud está en relación con la rapidez en la extracción del soluto del plasma. El descenso significativo observado en nuestros pacientes refleja la pérdida de eficacia (fig. 1 c). Sin embargo no se modificó el Acl. D. de creatinina del dializador.

El aumento en las cifras de creatinina y fósforo sérico prediálisis fue estadísticamente significativo, lo que en ausencia de otros factores indica una disminución en la eficacia de diálisis para estos solutos.

El PCR, prealbúmina sérica y peso seco se mantuvieron constantes durante el período de seguimiento, lo que en condiciones de estabilidad clínica refleja ausencia de cambios significativos en la ingesta proteica (tabla II).

## Discusión

La influencia de incrementos moderados del hematocrito a los niveles clínicamente recomendados (30 -35 %), sobre la eficacia de diálisis y su repercusión sobre los distintos solutos no está bien establecida.

Los trabajos recogidos de la literatura son contradicto-

**Tabla II.** Parámetros nutricionales antes y después de la corrección de la anemia por rHuEPO

	Antes	Después	P
PCR.....	1,1 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,3	NS
PA (mg/dl).....	36,2 $\pm$ 5,7	33,8 $\pm$ 5,9	NS
Peso (kg).....	52,4 $\pm$ 9,8	52,2 $\pm$ 9,6	NS

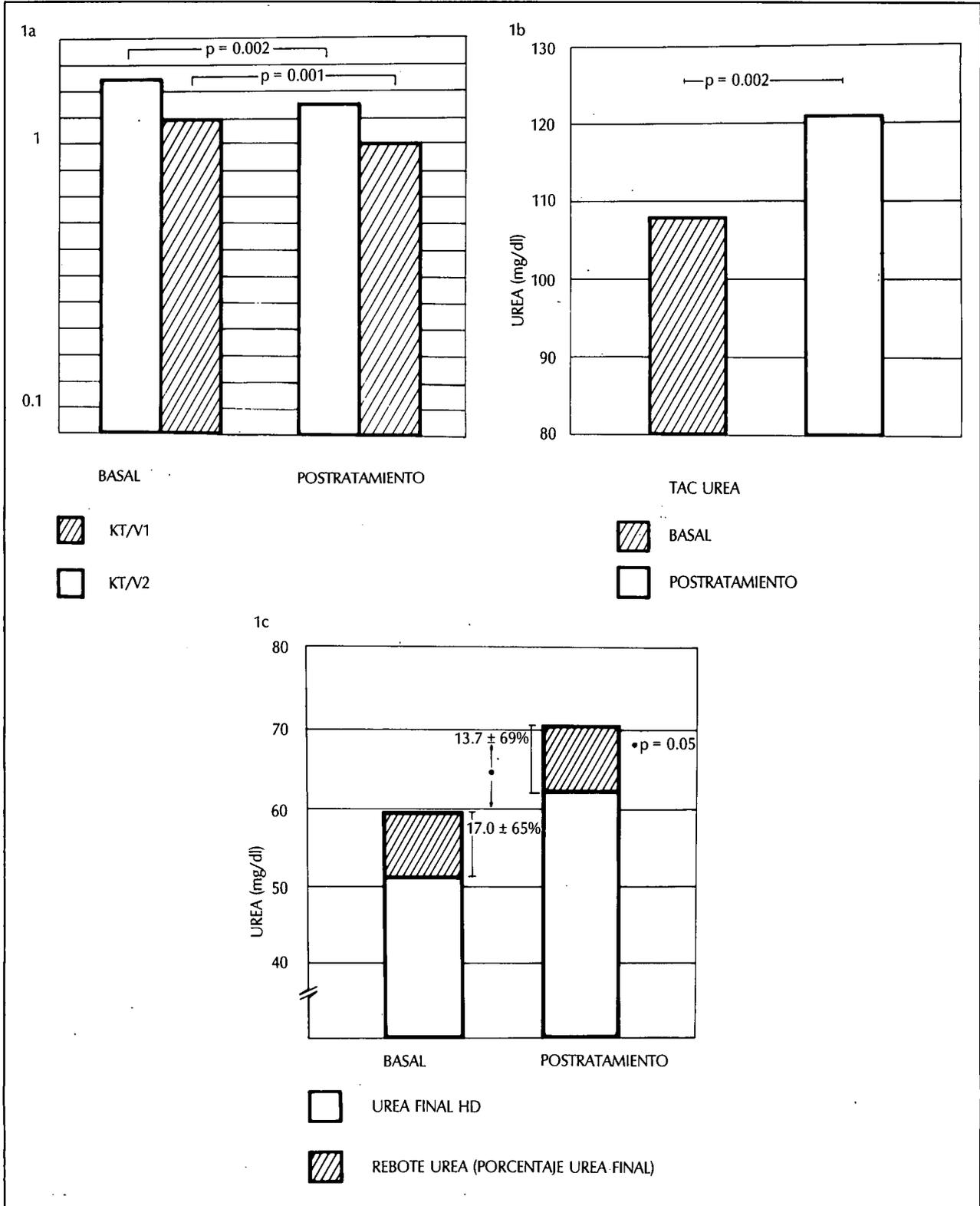


Fig. 1.—Valores basales y después del tratamiento con rHuEPO e incremento de 10 puntos del hematócrito. A) Descenso del Kt/V 1 y Kt/V 2. B) Aumento del TAC de urea. C) Descenso del «rebote» de la urea.

rios y no concluyentes. No utilizan los mismos parámetros o bien están realizados sobre grupos reducidos de pacientes<sup>11-15</sup>. Inicialmente los valores más elevados de urea, creatinina, P y K séricos, después de la corrección de la anemia, se atribuyeron al aumento de la ingesta proteica, favorecido por la mejor calidad de vida<sup>15</sup>.

Los resultados de la tercera fase del estudio multicéntrico dirigido por Eschbach<sup>16</sup> sobre 300 pacientes en hemodiálisis demuestran que los niveles de creatinina, P y K prediálisis fueron estadísticamente, pero no clínicamente, significativos.

Revisando los datos de la literatura existe una opinión generalizada sobre la escasa repercusión clínica del efecto de la corrección de la anemia en la eficacia de diálisis. Sin embargo, ésta es una cuestión aún no resuelta, y en un momento en que se ajustan las dosis de diálisis según modelos matemáticos y se generaliza la hemodiálisis de alta eficacia y/o alto flujo para reducir el tiempo, deberíamos valorar con cautela la repercusión clínica de estos resultados. En este sentido, el trabajo de S. Lim y cols.<sup>17</sup> aporta datos interesantes sobre el efecto del aumento del hematócrito en la extracción de solutos, valorada por distintos métodos, con diálisis de alta eficacia. Encuentran reducciones significativas en los aclaramientos de creatinina y fósforo del dializador y una correlación negativa entre el hematócrito y el cociente soluto extraído (Kd)/Acl. D. (Kb) para la creatinina y fósforo, pero no para la urea.

Está bien establecido que el aumento del volumen eritrocitario afecta el aclaramiento del dializador al disminuir el flujo efectivo (QE). Es decir, disminuye la fracción de agua que contiene el soluto y que participa en la transferencia de masa en su tránsito por el dializador. El agua intraeritrocitaria contribuye al QE en función de la facilidad de dicho soluto para atravesar la membrana del hematíe<sup>1</sup>.

Shinaberger y cols. aducen dos tipos de factores: mecánicos, por el impedimento ejercido al aumentar el número de elementos formes sobre el movimiento difusivo, y factores que dependen de las características del soluto, su concentración dentro del hematíe y la facilidad con la que atraviesan su membrana. Para la urea que difunde fácilmente la disminución en su aclaramiento es de un 5%. Para la creatinina, la repercusión es de un 10-15%, y solutos como el K y el P, cuyo grado de difusión entre hematíes y plasma es mínimo, la elevación de un 20 a 40% del hematócrito produce un descenso en el aclaramiento de un 19 y un 10%, respectivamente<sup>18,19</sup>.

En nuestros pacientes se produce una disminución en la eficacia de diálisis para la urea y un aumento de creatinina sérica prediálisis que no podemos explicar por la disminución del QE, dadas las características de estas sustancias y el aumento moderado del hematócrito. La estabilidad del PCR y la prealbúmina sérica nos hace no considerar la ingesta proteica como factor responsable.

Existe una discrepancia aparente en la ausencia de significación estadística al comparar los Acl. D. El hecho de

que los valores obtenidos reflejen sólo lo que ocurre al inicio de la segunda hora de diálisis nos hace deducir que la pérdida de eficacia que hemos encontrado para pequeños solutos esté condicionada por factores que inciden hacia el final de la diálisis. Fenómenos como la pérdida de superficie útil del dializador o la hemoconcentración podrían jugar un papel importante. En este sentido hemos de señalar los resultados obtenidos por Casati y cols. Estos autores encuentran mayores diferencias en los valores prediálisis de urea y fósforo después de la corrección de la anemia en los pacientes en los que se producía mayor hemoconcentración durante la diálisis<sup>20</sup>.

El aumento observado en los valores de P es significativo, pero menor de lo que cabría esperar por las características del soluto. Encontramos una variabilidad individual importante, que atribuimos al difícil control en la ingesta de quelantes.

Para el K, aunque existe tendencia a aumentar, la diferencia, no es significativa. Es un parámetro sólo orientativo de eficacia ya que está directamente influenciado por la ingesta del período interdiálisis anterior.

En resumen, nuestros resultados demuestran una pérdida de eficacia de diálisis para incrementos moderados del hematócrito (10 puntos) y hemodiálisis convencional de 240 min. Llama la atención la repercusión sobre solutos como la urea y la creatinina, teóricamente poco afectados por cambios en el volumen eritrocitario. Deberíamos prestar más atención a fenómenos como la pérdida de superficie útil del dializador y la hemoconcentración en los pacientes tratados con rHuEPO.

#### Agradecimientos

Agradecemos al personal de enfermería su valiosa colaboración en la elaboración de este trabajo.

#### Bibliografía

1. Sargent JA y Gotch FA: Replacement of renal function by dialysis. En: Maher JF (Eds), *Dordrecht*, p. 94, 1989.
2. Adamson JW y Eschbach JW: The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and treatment with recombinant human erythropoietin. *Nefrología*, 10:28-33, 1990.
3. Sargent JA y Gotch FA: Mathematical modeling of dialysis therapy. *Kidney Int*, 18 (Suppl. 10):S2-S10, 1980.
4. Ilstrup K, Hanson G, Shapiro W y Keshaviah P: Examining the foundations of urea Kinetics. *Trans Am Soc Artif Internal Organs*, 31:164-168, 1985.
5. Keshaviah P, Ilstrup K, Shapiro W y Hanson: Hemodialysis urea kinetics is not single pool. *Kidney Int*, 27:165, 1985.
6. Sargent JA y Gotch FA: Replacement of renal function by dialysis. En: Maher JF. *Dordrecht*, p. 93, 1989.
7. Cano N, Fernández JP, Lacombe P, Lankester M, Pascal S, Defayolle M, Labastie J y Saingra S: Statistical selection of nutritional parameters in hemodialyzed patients. *Kidney Int*, 32 (Suppl.):S178-S180, 1987.
8. Lowrie EG y Teechan BP: Principles of prescribing dialysis therapy: Implementing recommendations from the National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int*, 23 (Suppl. 13):113-122, 1983.
9. Luño J y Castillo D: El modelo cinético de la urea. *Nefrología*, 10:126-131, 1990.

10. Luño J y Castillo D: Cálculo del tiempo de diálisis mediante un sencillo programa informático basado en el modelo cinético de la urea modificado. Resúmenes de la Sociedad Española de Nefrología. *Nefrología*, 9 (Suppl. 1):58, 1989.
11. Zehnder C: Erythropoietin treatment: Influence of haemoglobin concentration on dialyser creatinine clearance in haemodialysed patients. *Nephron*, 51:424-425, 1989.
12. Paganini EP, Latham D y Abdulhadi M: Practical considerations of recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis*, 14:19-25, 1989.
13. Zender C y Blumberg A: Human recombinant Erythropoietin in anaemic patients on maintenance haemodialysis: Secondary effects of the rise of haemoglobin. *Nephrol Dial Transplant*, 2:442, 1987.
14. Eschbach JW y Adamson JW: Correction of the anemia of hemodialysis patients with recombinant human Erythropoietin: Results of a multicenter study. *Kidney Int*, 33:189, 1988.
15. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK y Adamson JW: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human Erythropoietin. *N Engl J Med*, 316:73-78, 1987.
16. Eschbach JW, Haley NR y Adamson JW: New insights into the treatment of the anemia of chronic renal failure with Erythropoietin Seminars. *Dialysis*, 3:112-121, 1990.
17. Lim VS, Flanigan MJ y Fangman M: Effect of hematocrit on solute removal during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int*, 37:1557-1562, 1990.
18. Shinaberger JH, Miller JH y Gardner PW: Disadvantages and risks of normal hematocrit hemodialysis. *Kidney Int*, 35:264, 1989.
19. Shinaberger JH, Miller JH y Gardner PW: Replacement of renal function by dialysis. En: Maher JF (Ed.), *Dordrecht*, p. 92, 1989.
20. Casati S, Campise M, Crepaldi M, Lobo J, Graziani G y Ponticelli C: Haemodialysis efficiency after long-term treatment with recombinant human Erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*, 4:718-720, 1989.