



Niveles de hemoglobina y probabilidad de mejor calidad de vida en hemodializados crónicos

H. Leanza, S. Giacometto, C. Najún y M. Barreneche

Instituto de Diálisis. Buenos Aires. Argentina.

RESUMEN

La hemoglobina es uno de los predictores de calidad de vida en los hemodializados crónicos. Nos interesó conocer si a niveles elevados y/o normales de hemoglobina, le correspondía mejor calidad de vida y dónde se ubicaría el valor umbral a partir del cual las probabilidades de mejoría fueran significativamente diferentes.

Se estudiaron transversal y retrospectivamente 87 pacientes (38 de sexo femenino) en hemodiálisis crónica (edades: 54 ± 23 años —antigüedad en el tratamiento: $52,30 \pm 56,40$ meses— $K_{tv,sp}$: $1,30 \pm 0,12$; TAC_U : 94 ± 93 mg/dl y PCR: $1,05 \pm 0,33$ g/kg/día). Se agruparon en: G_1 : \bar{X} Hb: $8,70 \pm 1,06$ g/dl, G_2 : \bar{X} Hb: $10,55 \pm 0,40$ g/dl y G_3 \bar{X} Hb: $12,92 \pm 0,66$ g/dl y midieron los 8 dominios de SF-36.

Se hallaron diferencias significativas entre las puntuaciones de G_1 y G_2 en salud general, vitalidad y función social. La hemoglobina fue predictora para salud general y vitalidad, y ambas mostraron una relación directa. Las diferencias en las probabilidades de mejor calidad de vida se vieron con hemoglobinas de 12 g/dl y 11,7 g/dl para salud general y vitalidad, respectivamente y con 13,5 g/dl o más, no hubo cambios clínicos o estadísticos de importancia.

Palabras clave: *Hemodiálisis crónica. Calidad de vida. SF-36. Hemoglobina. Eritropoyetina.*

HEMOGLOBIN LEVELS AND ODDS OF BETTER QUALITY OF LIFE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

Hemoglobin is one of the health quality of life predictors in chronic hemodialysis patients. We were interested in knowing whether high or normal levels of hemoglobin corresponded to better quality of life and where it could be find the threshold value from which the odds of improvement would be significantly different.

Recibido: 7-II-2000.

En versión definitiva: 2-VI-2000.

Aceptado: 5-VI-2000.

Correspondencia: Dr. H. Leanza
Instituto de Diálisis
Mansilla, 3141
Buenos Aires (Argentina)

There were studied, transversal and retrospectively, 87 patients (38 females) in chronic hemodialysis (ages: 54 ± 23 years —time in HD treatment 52.30 ± 56.40 months— kt/v_{sp} : 1.30 ± 0.12 , TAC_U : 94 ± 93 mg/dl and PCR: 1.05 ± 0.33 g/kw/d. They were gathered in G_1 : \bar{X} Hb: 8.70 ± 1.06 g/dl, G_2 : \bar{X} Hb: 10.55 ± 0.40 g/dl y G_3 \bar{X} Hb: 11.92 ± 0.66 g/dl and were measured the eight SF-36 domains.

There were founded significative differences among the G_1 and G_2 scores in general health, vitality and social functioning (table II). The hemoglobin was predictors of general health as to vitality and both showd as direct relationship. The odds differences in a better quality of life (table III) were seen in general health and vitality, respectively, and with 13.5 g/dl or more, thre were no statistically significative differences.

Key words: **Chronic hemodialysis. Quality of life. SF-36. Hemoglobin. Eritropoietin.**

INTRODUCCIÓN

La hemodiálisis adecuada incluye entre otros aspectos, la corrección de la anemia y el intento de mejorar la calidad de vida de los pacientes (ptes.); estas dos variables guardan cierta asociación directa que se ha cuantificado en varios estudios¹. Aún es tema de controversia cuál sería el valor diana de hemoglobina (Hb) o hematocrito (Hto.) que habría que alcanzar mediante el tratamiento con eritropoyetina (Epo) para obtener mayor beneficio clínico, sobre todo en lo relacionado a la función cardiovascular y a la calidad de vida de los enfermos, teniendo en cuenta la relación costo-beneficio. Así, Eschbach y cols., encuentran que la normalización de la Hb en hemodializados crónicos (HDC mejora la calidad de vida y no tiene efectos indeseables², requiere un mayor consumo de Epo, e incrementa sustancialmente los costos del tratamiento.

Considerando éstos hechos, decidimos evaluar sí: a) Los HDC con valores de Hb normal o más elevada que el resto de los pacientes muestran mayor probabilidad de tener mejor calidad de vida y b) a partir de qué nivel mínimo de Hb se incrementan significativamente estas probabilidades.

MATERIAL Y MÉTODO

En un estudio observacional, transversal y retrospectivo, de una población de 205 HDC se incluyeron 87, treinta y ocho de sexo femenino y con edades promedio de $54,23 \pm 14,83$ años y antigüedad en hemodiálisis de $52,30 \pm 56,40$ meses y no menor a 90 días de tratamiento en el Instituto de Diálisis. Todos se dializaban en forma trisemanal, excepto un paciente que lo hacía bisemanalmente y otros dos, una vez a la semana; usaban máquinas volumétri-

cas, dializadores de polisulfona de baja permeabilidad (con reuso) y buffer de bicarbonato.

Luego de ajustar experimentalmente las variables: sexo, edad, comorbilidad, clearance residual de urea, tiempo de hemodiálisis, dosis de diálisis (Kt/v sp), concentración promediada de urea en el tiempo (TACu), índice de catabolismo proteico (PCR), albúmina, PTHi, ferritina plasmática, saturación de transferrina, para homogeneizar la muestra y que sólo difieran en las Hb, se formaron 3 grupos de pacientes: el grupo 1 con Hb hasta 9,9 g/dl (G_1 , n = 30, \bar{X} Hb = $8,7 \pm 1,06$ g/dl), el 2 con Hb entre 10 y 11,9 g/dl (G_2 , n = 28, \bar{X} Hb = $10,55 \pm 0,40$ g/dl) y el 3, con Hb iguales o mayores a 12 g/dl (G_3 , n = 29, \bar{X} Hb = $13,92 \pm 0,66$ g/dl) (ver tabla I). Todos recibían Epo subcutánea y las dosis fueron diferentes según sean de inducción o de mantenimiento. Se mantuvieron constantes las medias de Hb al menos durante los 3 últimos meses (dosajes mensuales). Sólo se hizo una medición de calidad de vida con el SF-36, valorándose en sus ocho dominios: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. El puntaje obtenido (entre 0 y 100) y el desvío Z ($Z = x - \bar{X}/DS$, donde x = valor de la medición, \bar{X} = media de la población sana y DS = desvío estándar de la población general) respecto de la población general sana (PGS)³.

Análisis estadístico

La significación de las diferencias entre las medias de las puntuaciones se estableció con ANOVA y la prueba de Newman Keuls cuando las distribuciones fueran aproximadamente normales y las varianzas semejantes, y la de Kruskal-Wallis en caso contrario. Designando como variable independiente a la

Tabla I. Características clínicas, analíticas y de hemodiálisis de los 3 grupos.

| | G ₁ | G ₂ | G ₃ | p* |
|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| Sexo (Hombre/Mujer) | 16/14 | 15/13 | 19/10 | ns |
| Edad (años) | 53,6 ± 15 | 55 ± 14 | 54 ± 15 | ns |
| Etiología de IRC | | | | |
| – Nefroesclerosis | 7 | 9 | 8 | |
| – R poliquístico | 4 | 3 | 6 | |
| – Glomerulopatías | 2 | 4 | 5 | |
| – Pérdida de R transplantado | 2 | 2 | 3 | |
| – Diabetes | 3 | 2 | 2 | |
| – Otras | 6 | 3 | 2 | |
| – Desconocidas | 6 | 5 | 3 | |
| Tiempo en hemodiálisis (meses) | 52 ± 56 | 48 ± 54 | 67 ± 52 | ns |
| Clearance residual de urea | 0,6 ± 1,60 | 1,20 ± 1,71 | 0,34 ± 1,51 | ns |
| Kt/v sp | 1,24 ± 0,20 | 1,20 ± 0,18 | 1,30 ± 0,14 | ns |
| TACu (mg/dl) | 103 ± 28 | 104 ± 29 | 97 ± 23 | ns |
| PCR (g/k/día) | 1,06 ± 0,15 | 1,08 ± 0,16 | 1,12 ± 0,18 | ns |
| Albúmina (g/dl) | 3,95 ± 0,18 | 4,01 ± 0,20 | 4,05 ± 0,24 | ns |
| Hemoglobina (g/dl) | 8,70 ± 1,06 | 10,55 ± 0,40 | 12,92 ± 0,66 | < 0,01 |
| Sat. de transferrina (%) | 26,37 ± 6,20 | 26 ± 6,11 | 26 ± 7,0 | ns |
| Ferritina plasmática (ng/ml) | 407 ± 300 | 395 ± 291 | 357 ± 315 | ns |
| PTHi (pg/ml) | 380 ± 460 | 276 ± 318 | 343 ± 455 | ns |
| Dosis Epo (kg/semana) | 97 ± 49 | 56 ± 50 | 34 ± 30 | < 0,05 |
| Comorbilidad (n) | | | | |
| – Insuficiencia cardíaca | 4 | 3 | 3 | |
| – Acc. vascular encefálico | 1 | 0 | 1 | |
| – Neoplasias | 1 | 1 | 0 | |

*G₁ vs G₂ vs G₃

Hb (continua) y dependiente a la puntuación para cada dominio del SF=36, dicotomizada de acuerdo a que el desvío Z sea mayor o menor que cero, y esto correspondiendo a buena o mala calidad de vida respectivamente, se hizo una regresión logística bivariada (los grupos se ajustaron en forma experimental para las otras variables) para identificar los dominios en que la Hb era predictora independiente y a continuación, calcular las probabilidades (p) y los odds ratios (OR) utilizando la ecuación logística ($p = 1/1 + e^{-(a+bx)}$), dándole a x el valor de las medias de las Hb de cada grupo. La diferencia entre las probabilidades se estableció mediante la comparación de dos proporciones. Los valores se expresan como media más menos desvío estándar. Fueron significativos los valores de $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico R Sigma Babel.

RESULTADOS

Se hallaron diferencias significativas de calidad de vida sólo en las puntuaciones correspondientes a los dominios salud general, vitalidad y función social entre G₁ y G₂ (ver tabla II).

El modelo logístico indicó que la Hb era predictora de calidad de vida para salud general ($\beta = -0,41$, $p: 0,01$; OR: 0,65 (IC 95% = 0,49 - 0,87) y vitalidad ($\beta = -0,34$, $p: 0,01$, OR: 0,71 (IC 95% = 0,55 = 0,90) y mostró tendencia a determinar función social ($p: 0,07$, OR: 0,80 (IC 95% = 0,63 - 1,02), y una relación inversa entre la probabilidad de tener mala calidad de vida y los niveles de Hb para salud general, vitalidad y función social. Así, si consideramos salud general ($\beta: -0,41$, OR: 0,65 y $p: 0,01$) vemos que al aumentar en 1 g/dl la Hb, se re-

Tabla II. Puntuaciones obtenidas con el SF-36 en los 3 grupos de pacientes.

| Dominio | G ₁ | G ₂ | G ₃ | p* |
|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| Salud General | 38 ± 17 | 53 ± 21 | 56 ± 27 | 0,003 |
| Vitalidad | 44 ± 22 | 63 ± 24 | 62 ± 25 | 0,001 |
| Función Social | 64 ± 25 | 82 ± 20 | 76 ± 28 | 0,034 |

G₁ vs G₂.

duce en un 35% el riesgo de mala calidad de vida. Cuando se usaron para el cálculo de las probabilidades los promedios de Hb de G₁ (8,70 g/dl), G₂ (10,55 g/dl) y G₃ (12,92 g/dl), y reemplazaron a x en la ecuación logística, se vieron diferencias significativas entre los grupos G₁ y G₃, pero no entre G₁-G₂ y G₂-G₃ (ver tabla III).

Los valores de Hb que indicaron cambios significativos en las probabilidades de calidad de vida para salud general y vitalidad fueron 12 g/dl (probabilidad = 0,6524 - p: 0,04) y 11,70 g/dl (probabilidad = 0,4484 - p: 0,04) respectivamente, éstos, fueron considerados como puntos de corte. Al evaluar un subgrupo de 9 pacientes extraídos de G₃ con Hb \geq 13,50 g/dl, se observó un incremento adicional pero no significativo en la probabilidad de mejor calidad de vida, respecto de G₃ y de las hemoglobinas en sus puntos de corte. Este comportamiento podría atribuirse al pequeño tamaño de la muestra al comparar G₃ con su subgrupo, pero asumiendo que no cambia el comportamiento de las variables, calculamos que el número de pacientes a ser evaluados para obtener diferencias significativas en la probabilidad de mejor calidad de vida, era de 1.086 en cada grupo para salud general y 1.377 para los grupos de vitalidad (α 0,05 y poder: 0,80); de ésta forma, estadísticamente se obtendrían resultados diferentes, pero muy probablemente sin importancia clínica, dado que las probabilidades sólo se modificarían un 5% al normalizar las Hb.

DISCUSIÓN

Desde la introducción de la utilización de la Epo para corregir la anemia de la insuficiencia renal crónica⁴, el valor diana de hemoglobina a ser obtenido con el tratamiento se fue incrementando progresivamente, tratando de obtener el máximo beneficio clínico sin efectos adversos. Esto motivó la realización de numerosos trabajos enfocados hacia las áreas: físicas, psicológicas y sociales, que miden diferentes aptitudes en sujetos con niveles crecientes¹ y/o normales de Hb o Hto. y en algunos casos, las conclusiones a las que se arribó fueron discordantes.

Un estudio randomizado del Swedish Epoetin Beta Study Group⁵, no demuestra incrementos en la capacidad de ejercicio al mantener la Hb entre 12,5 y 14,5 g/dl, en relación a los valores basales de 9 a 12 g/dl. A su vez Furuland y cols.⁶, señalan una reducción del índice de la masa ventricular izquierda con la corrección total de la anemia y un aumento no significativo en la capacidad máxima de ejercicio físico⁷; Lee y cols.⁸ no refieren modificaciones de la hipertrofia ventricular izquierda con Hb de 13,5 g/dl, pero sí disminución de la dilatación del ventrículo izquierdo; Besarab y cols.,⁹ compararon la morbi-mortalidad en dos grupos de insuficientes cardíacos congestivos y/o con cardiopatía isquémica, y hallaron un 7% de aumento en la mortalidad en el grupo de enfermos con Hto. de $42 \pm 3\%$ vs el de $30 \pm 3\%$, estas diferencias las atribuyeron a un menor Kt/v y mayor utilización de hierro dextran en los casos con hematocritos más elevados.

En una evaluación antes y después de normalizar la Hb en 10 hemodializados crónicos, Temple y cols., encuentran una mejoría significativa en la función cognoscitiva y en la memoria¹⁰, y si bien Milutinovic y cols., corroboran estos hallazgos¹¹ en su grupo de pacientes mayores de 70 años y con enfermedad cerebrovascular, sólo hubo mejores puntuaciones cuando la corrección de la anemia fue parcial (Hb = 9,5 g/dl).

El análisis de nuestros resultados, dado que se controlaron experimentalmente otras variables, también demostró una asociación directa entre las Hb y las puntuaciones obtenidas para salud general, vitalidad y función social, pero sólo se vieron diferencias significativas entre las puntuaciones de G₁ y G₂; en tanto que en G₃ las medias de vitalidad y función social fueron ligeramente inferiores a G₂. Esto coincide con lo reportado por Laupacis¹², aunque la media de Hb de su G₃ fue de 11,7 g/dl.

Luego que la regresión logística haya identificado que la Hb era predictora independiente de calidad de vida para los dominios salud general y vitalidad, y que había tendencia a explicar función social (habíamos visto un comportamiento similar para salud general y función social en un estudio

Tabla III. Probabilidad de tener mala calidad de vida según diferentes niveles de Hb.

| Dominio | G ₁ (\bar{x} Hb = 8,7 g/dl) | G ₂ (\bar{x} Hb = 10,55 g/dl) | G ₃ (\bar{x} Hb = 12,92 g/dl) | p* |
|---------------|---|---|---|-------|
| Salud General | 0,8850 | 0,7812 | 0,5681 | 0,014 |
| Vitalidad | 0,6944 | 0,4594 | 0,3508 | 0,019 |

G₁ vs G₃

previo multivariado, realizado en una muestra diferente de HDC extraída de la misma población, y en ella habían sido predictores, la edad, el tiempo en hemodiálisis, la albúmina, la Hb, la PTHi, el nivel educacional y marginalmente la diabetes)¹³, nos interesó conocer qué probabilidad había de que los pacientes con niveles de Hb más elevados o normales tuviesen mejor calidad de vida, y cuál sería el valor de Hb crítico, por encima del que las diferencias entre las probabilidades fueran significativas.

Los OR de 0,65 para salud general y 0,71 para vitalidad indican que al incrementarse en una unidad el valor de Hb, se reduce el riesgo de mala calidad de vida en un 35 y un 29%, respectivamente.

Dado que los niveles de Hb más allá de los cuales las diferencias entre las probabilidades se muestran significativas fueron 12 g/dl para salud general (p: 0,04) y 11,73 g/dl para vitalidad (p: 0,04), éstos valores podrían ser considerados como los mínimos a alcanzar para lograr mejorías sustanciales en lo que a calidad de vida se refiere, ya que Hb más elevadas o normales, si bien aumentan aún más las probabilidades de mejorar una mala calidad de vida, no lo hacen significativamente; por otro lado esta estrategia encarecería el costo del tratamiento a corto plazo^{14,15}.

De nuestra observación surge que: a) hubo relación directa entre algunas de las puntuaciones del SF-36 y la Hb, b) que ésta, explica la mejoría en la calidad de vida para salud general y vitalidad y muestra tendencia a ello en función social y c) las probabilidades de mejor calidad de vida son superiores en los pacientes con Hb \geq 12 g/dl y no son significativamente diferentes con Hb más elevadas o normales.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración técnico-estadística brindada por el Lic. Jorge M. Leanza (Buenos Aires, Argentina) y a los Dres. Francisco Ortega Suárez y Pablo Rebollo (Hospital Central de Asturias, España) por su asesoramiento sobre SF-36.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walls J: Hemoglobin is more better? *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 2): 56-61, 1995.
2. Eschbach JW, Glenny R, Robertson T y cols.: Normalizing hematocrit (HCT) in hemodialysis patients (HDP) with Epo improve quality of life (Q/L) and is safe. *J Am Soc Nephrol* 4: 425 (abstract), 1993.
3. Bonicatto S, Soria J, Sudilovsky A y cols.: Adaptación del SF-36 health survey a la Argentina. Una falla en la traducción literal. *Revista Argentina de Oncología* Vol. 3. N.º 1. pp. 250-256, 1996.
4. Valderrábano F: Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 50: 1373-1391, 1996.
5. Bárány P: For the Swedish Epoetin Beta Study Group Treatment of anemia in dialysis patients (PTS) to a normal hemoglobin concentration (HB). Results of an open randomized clinical trial of epoetin beta XVth International Congress of Nephrology p. 75-298 (abstract) 1999.
6. Furuland H, Torbjorn L, Danielson B y cols.: Cardiac function in patients with end-stage renal disease after normalization of hemoglobin with erythropoietin (Epo). *J Am Soc Nephrol* 9: 337A, A1714 (abstract), 1998.
7. Furuland H, Torbjorn L, Danielson B y cols.: Physical exercise capacity in patients with end-stage renal disease after normalization of hemoglobin with erythropoietin (Epo). *J Am Soc Nephrol* 9: 337 A, A 1713 (abstract), 1998.
8. Lee KM, Foley RN, Parfrey PS y cols.: Quality of life effects of normalization of hemoglobin in asymptomatic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9: 230 A, A 1169 (abstract), 1998.
9. Besarab A, Kline Bolton W, Browne K y cols.: The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584-590, 1998.
10. Temple RM, Taylor S, Moss A: Improved cognitive function following correction of anemia to a higher target hemoglobin in hemodialysis patients established on erythropoietin poetin. XVth International Congress of Nephrology 69: 274 (abstract), 1999.
11. Milutinovic S, Krpan D, Milutinovic E y cols.: Optimal hemoglobin level for cognitive functioning in dialysis patients might be related to age or the presence of cerebrovascular disease. XVth International Congress of Nephrology 69: 275 (abstract), 1999.
12. Laupacis A, Wong C, Churchill D: The use of generic and specific quality of life measures in hemodialysis patients treated with erythropoietin. The Canadian Eritropoietin Study Group. *Control Clinir Trials* 12 (Supl. 4): 168S-179S, 1991.
13. Najún C, Giacometto S, Leanza H y cols.: Health related quality of life (HRQoL) —SF-36— in hemodialysis patients (Hdp): Association with different predictors. XVth International Congress of Nephrology 198: 790 (abstract), 1999.
14. Powe NR, Griffiths R, Bass EB: Cost implications to Medicare of recombinant erythropoietin therapy for the anemia of end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 3: 1660-1671, 1993.
15. Powe NR, Griffiths R, Watson AJ y cols.: Effect of recombinant erythropoietin on hospital admission, readmission, length of stay and costs of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 4: 1455-1465, 1994.