

Asociación entre hepatopatía y mejoría de la anemia de pacientes en hemodiálisis periódicas

J. M. LOPEZ GOMEZ, C. GONZALEZ, J. LUÑO, A. ALLES, M. RESANO, E. JUNCO y F. VALDERRABANO.

Servicio de Nefrología. Hospital Provincial. Madrid.

RESUMEN

Se estudia la evolución de la anemia antes y durante la evolución de un episodio de hepatopatía en 24 pacientes sometidos a hemodiálisis periódica, manifestado por un aumento en los niveles séricos de GOT, GPT y gamma-glutamyl-transpeptidasa. La anemia previa de los pacientes no mostró diferencias significativas con respecto a un grupo control de pacientes en hemodiálisis periódica. Coincidiendo con las alteraciones enzimáticas, se encontraron una elevación del valor hematocrito, niveles de hemoglobina y recuento de reticulocitos, que posteriormente empeoraron al normalizarse los parámetros hepáticos. Estos hallazgos sugieren que la mejoría de la anemia es debida a un aumento de la eritropoyesis mediada por un incremento en la secreción hepática de eritropoyetina.

Palabras clave: Anemia. Hemodiálisis. Hepatopatía.

SUMMARY

The evolution of anemia in 24 regular hemodialysis patients before and after an episode of liver damage was studied. Liver damage was assessed by a rise in the levels of glutamic-oxalacetic and glutamic-pyruvic transaminases and/or gamma-glutamyl-transpeptidase. Prior to liver injury, the characteristics of the anemia of that group did not show significant differences compared to a control group of 73 maintenance hemodialysis patients. During the episode of enzyme activity elevation, there was an improvement in the levels of hematocrit and hemoglobin as well as in the reticulocyte count. These findings did not persist after the decrease of hepatic enzyme activity and suggest that improvement of anemia could be due to a raised erythropoiesis produced by an increase in hepatic erythropoietin secretion.

Key words: Anemia; hemodialysis; liver damage.

INTRODUCCION

La anemia es un síntoma casi constante en la insuficiencia renal crónica (IRC). Es debida a distintos factores que pueden reunirse en tres fundamentales: disminución de la eritropoyesis, aumento de la hemólisis y pérdidas de sangre. De todos ellos, la disminución de la eritropoyesis, por un descenso en la producción de la eritropoyetina (EP) por el riñón y por la acción de inhibidores que actúan a nivel de la médula ósea, es el factor más importante¹⁻⁵. En la IRC, el riñón produce cantidades variables de EP que, aunque insuficientes para mantener niveles adecuados de hematíes, contribuye en parte a la eritropoyesis, como lo demuestra el hecho de que pacientes con nefrectomía bilateral tienen niveles de hemoglobina más bajos y mayor necesidad de transfusiones⁶.

Aunque en condiciones normales el riñón es el órgano

que produce la mayor parte de la EP circulante, en situaciones de anemia severa debida a insuficiencia renal, otras fuentes extrarrenales de EP entran en funcionamiento en la regulación de la eritropoyesis⁷. Entre ellas, se cree que el hígado ocupa un lugar preferente⁸⁻¹¹ y esta producción puede ser estimulada por el efecto de ciertos tóxicos o por la hipoxia hepática^{10,11}.

La observación de una disminución en las necesidades de transfusiones en algunos de los pacientes sometidos a hemodiálisis periódicas (HDP) con evidencia de afectación hepática nos condujo a estudiar retrospectivamente la relación existente entre la lesión hepática y la anemia de este tipo de enfermos.

MATERIAL Y METODOS

Entre 97 pacientes sometidos a HDP, previamente seleccionados por no poseer datos clínicos y analíticos de hepatopatía

previa, se estudia la evolución de la anemia en 24 de ellos, antes y después de un episodio de afectación hepática.

Los pacientes estudiados (22 varones y 2 hembras), con edades comprendidas entre los 21 y los 67 años, habían llegado a la IRC por glomerulonefritis en 13 casos, nefropatía intersticial crónica en 6, nefroangioesclerosis en 2 y de causa desconocida en 4 casos. El esquema de diálisis consistía en 12-15 horas/semana repartidos en tres sesiones, con dializadores de Cuprofan de 1,2-1,5 m² de superficie y agua tratada mediante ósmosis inversa. Sistemáticamente, se administraba ácido fólico y complejos vitamínico B por vía intravenosa al final de las hemodiálisis y 11 pacientes recibieron 1-alfa-OH-colecalciferol como parte del tratamiento de la osteodistrofia que presentaba. En todos ellos la hepatopatía fue detectada analíticamente por el aumento de alguno de los enzimas hepáticos determinados periódicamente (GOT, GPT o gamma-glutamyl-transpeptidasa). La etiología de estos cuadros fue atribuida al virus de la hepatitis B en 9 casos, al virus de la hepatitis A en 2, presuntamente ligados a la administración de drogas (hierro intravenoso, andrógenos, alfametildopa, psicotrofos o antihistamínicos) en 9 y de etiología oscura en 4 casos.

En cada uno de los 24 pacientes se había determinado sistemáticamente: valor hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración de hemoglobina corpuscular media, recuento de reticulocitos, sideremia, GOT, GPT, gamma-glutamyl-trnspeptidasa (GGT), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Ag HBs) y sus anticuerpos (Ac HBs), anticuerpos contra el núcleo del virus (Ac HB core), anticuerpos contra el virus de la hepatitis A (Ac HA) por lo menos una vez cada 2 meses y con una frecuencia variable, se determinaron anticuerpos anticitomegalovirus y retención de bromosulfaleina (BSP).

Los resultados de los distintos parámetros han sido representados por la media y la desviación standard. Para los cálculos estadísticos se utilizó el test t de Student.

RESULTADOS

En 19 de los 24 casos (79 %) el inicio de la afectación hepática se manifestó exclusivamente por un aumento de la GGT, que fue seguido, 1-2 meses más tarde, por la elevación de la GOT y GPT en todos los casos, excepto en 4, en los que sólo persistió elevada la GGT y en 2, en los que la GOT no se alteró. Los valores medios de los enzimas hepáticos de todos los pacientes se incrementaron significativamente durante la hepatopatía (tabla I).

Los parámetros de anemia de los 24 pacientes antes del episodio de afectación hepática no mostraron diferencias significativas con respecto a un grupo control de 73 pacientes sometidos a HDP con características similares en cuanto a edad, etiología, tiempo en HDP y esquema

de tratamiento, del que fueron descartados los anéfricos, excepto para la sideremia, que fue significativamente menor en el grupo control (tabla II). En los dos grupos, la anemia era de tipo normocítico y normocrómico.

Durante el período de lesión hepática encontramos un aumento significativo del hematocrito (p < 0,001), hemoglobina (p < 0,005) y recuento de reticulocitos (p < 0,05). Los valores corpusculares y los niveles de sideremia no se modificaron significativamente (tabla III).

En el seguimiento de la evolución de los 24 pacientes después de 7-18 meses (X = 11,1 m.) desde el inicio de la hepatopatía, se hicieron tres grupos: a) ocho pacientes que mantenían una actividad enzimática hepática elevada, b) diez pacientes que normalizaron los parámetros indicativos de citólisis hepática y c) seis casos en los que no fue posible seguir su evolución (3 de ellos por fallecimiento, 2 por trasplante renal y uno por traslado a otro centro). Los hallazgos relativos a la anemia de estos pacientes se muestran en la tabla IV. En ella se puede observar cómo dentro del primer grupo, en el que persisten datos de lesión hepática, no se aprecian cambios significativos en el valor hematocrito y hemoglobina, mientras que en el grupo de pacientes en los que la actividad he-

TABLA II

COMPARACION DE LOS PARAMETROS HEMATOLOGICOS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS PACIENTES SUJETOS A ESTUDIO

	Grupo control en HD (n = 73)	Antes de la hepatopatía (n = 24)	P
Hematocrito (%)	22,9 ± 3,8	24,8 ± 5,2	NS
Hemoglobina (g/dl.)	7,2 ± 1,4	7,5 ± 1,8	NS
Reticulocitos (‰)	18,6 ± 10,6	18,3 ± 7,1	NS
Sideremia (µg/dl.)	68,3 ± 21,2	87,4 ± 33,0	< 0,001
VCM (fl.)	87,2 ± 6,7	87,9 ± 8,5	NS
HCM (pg.)	28,1 ± 2,9	27,9 ± 3,4	NS
CHCM (g/dl.)	31,6 ± 1,7	31,5 ± 1,5	NS

VCM = volumen corpuscular medio 1 fl. = 1 µ³.
 HCM = hemoglobina corpuscular media. pg. = picogramos.
 CHCM = concentración de hemoglobina corpuscular media.
 µg. = microgramos.
 Valores expresados como media ± SD.

TABLA III

EVOLUCION DE LA ANEMIA ANTES Y DURANTE LA HEPATOPATIA

	Antes	Durante	P
Hematocrito (%)	24,8 ± 5,2	29,8 ± 4,3	< 0,001
Hemoglobina (g/dl.)	7,5 ± 1,8	8,9 ± 1,8	< 0,001
Reticulocitos (‰)	18,3 ± 7,1	24,1 ± 10,0	< 0,05
VCM (fl.)	87,9 ± 8,5	88,2 ± 9,0	NS
HCM (pg.)	27,9 ± 3,4	28,3 ± 3,6	NS
CHCM (g/dl.)	31,5 ± 1,5	31,5 ± 1,5	NS

VCM = volumen corpuscular medio. 1 fl. = 1 µ³.
 HCM = hemoglobina corpuscular media. pg. = picogramos.
 CHCM = concentración de hemoglobina corpuscular media.
 Valores expresados como media ± SD.

TABLA I

VARIACIONES DE LOS ENZIMAS HEPATICOS ANTES Y DURANTE LA HEPATOPATIA

	Antes	Durante	P
GOT (U/l.)	29,3 ± 10,5	102,0 ± 66,5	< 0,001
GPT (U/l.)	32,3 ± 9,9	153,8 ± 99,1	< 0,001
GGT (U/l.)	21,2 ± 7,7	97,3 ± 47,9	< 0,001

GOT = transaminasa-glutámico-oxalacética.
 GPT = transaminasa-glutámico-purúvica.
 GGT = gamma-glutamyl-transpeptidasa.
 Valores expresados como media ± SD.

TABLA IV

PARAMETROS DURANTE EL EPISODIO DE HEPATOPATIA Y EN SU EVOLUCION POSTERIOR, 7-18 MESES DESPUES

	Durante	Después	P
Grupo A (n = 8):			
Hematócrito (%)	30,7 ± 2,7	30,5 ± 6,1	NS
Hemoglobina (g/dl.)	9,6 ± 1,0	10,0 ± 2,1	NS
Grupo B (n = 10):			
Hematócrito (%)	30,9 ± 5,4	25,6 ± 5,7	< 0,05
Hemoglobina (g/dl.)	9,9 ± 1,4	8,4 ± 1,6	< 0,05

Grupo A: pacientes con persistencia de enzimas hepáticas elevadas después de un seguimiento de 7-18 meses.

Grupo B: pacientes con normalización de la actividad enzimática hepática.

pática se normalizó, los parámetros de anemia disminuyen significativamente.

La histología hepática fue estudiada únicamente en un paciente, en el que se demostraron signos de hepatitis crónica, caracterizados por una infiltración de células mononucleares en áreas portales, ligero grado de fibrosis perilobular y abundantes depósitos de hemosiderina en zonas de parénquima periportal.

DISCUSION

En 1957, JACOBSON y cols.¹⁵ demostraron que el riñón es el órgano endocrino responsable de percibir la hipoxemia y de transmitir su influencia en la síntesis de EP. Estudios posteriores han confirmado estos hallazgos¹⁶⁻¹⁹. En la actualidad está suficientemente aceptado que el riñón es la fuente principal en la producción de EP. Ha sido sugerido que los receptores de oxígeno están a nivel medular y que esta información es transmitida hacia la corteza renal, lugar donde con mayor probabilidad se sintetiza la hormona¹⁹.

Una inadecuada secreción de EP parece ser el factor más importante en la anemia de la IRC. La secreción de esta hormona está probablemente elevada en los pacientes urémicos, pero con niveles insuficientes para compensar las necesidades de nuevos hematíes¹. NAETS²³ demostró que la anemia de enfermos urémicos binefrectomizados era más severa que en un grupo control de pacientes en HDP, hecho que confirma la importancia que el riñón tiene en el mantenimiento de la eritropoyesis. No obstante, la inhibición de la proliferación de células eritroides en la médula ósea está influenciada por la presencia de toxinas urémicas que actúan posiblemente a nivel de la síntesis del Heme^{20,21}. Estos factores pueden ser parcialmente eliminados por la HDP con la consiguiente mejoría de la anemia.

La presencia de niveles de EP detectables en el suero de animales y enfermos anéfricos^{7,11} sugiere que otros órganos extrarrenales son capaces de sintetizar esta hormona. Entre estos órganos parece que el hígado puede jugar un papel preponderante. Ha sido demostrado en algunos mamíferos que el hígado es el principal lugar de producción de EP durante el período fetal⁸, siendo el ri-

ñón el que asume este papel después del nacimiento. En el animal adulto de experimentación y en el hombre parece que el hígado, ante determinadas lesiones, podría convertirse en una importante fuente extrarrenal de EP^{9,12}. Recientemente ha sido sugerido que esta producción pudiera estar más relacionada con el proceso de regeneración de la célula hepática que con su destrucción, aunque es cuestionable si este fenómeno tiene lugar a nivel del hepatocito o de la célula de Kupffer^{14,29}.

Los datos recogidos en nuestra serie de pacientes urémicos demuestran claramente un aumento de la eritropoyesis, que se manifiesta analíticamente con una mejoría de la anemia. Aunque no se determinó EP en el suero, el incremento del recuento de reticulocitos sugiere una mayor actividad de la médula ósea posiblemente ligada a una mayor síntesis de EP por el hígado. BROWN y cols.¹³ han descrito un caso similar en un paciente anéfrico sometido a HDP en el que encontraron un aumento de EP sérica después de una elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Este hecho sugiere que la elevación de la EP tiene su origen en el hígado y es secundaria a la citólisis hepática. El descenso de los parámetros de anemia después de la normalización de la actividad hepática (tabla IV) confirma esta posibilidad.

Los estímulos capaces de poner en marcha la producción de EP por el hígado no están completamente esclarecidos, aunque se han relacionado, sobre todo, con el efecto tóxico de algunas drogas o con las alteraciones producidas sobre el hígado por algunos agentes infecciosos, especialmente virus^{12,14,17}. No obstante, la HDP en el enfermo urémico es una situación en la que las posibilidades de afectación hepática están muy aumentadas especialmente por los siguientes factores: a) por el riesgo de contagio por los virus de la hepatitis A o B, sobre todo en unidades de HDP donde el diagnóstico no se pueda hacer precozmente o no se proceda a un aislamiento total de los enfermos portadores, b) por la frecuente administración de drogas potencialmente hepatotóxicas²⁴ y c) por la alteración de las defensas inmunológicas de estos pacientes, que les hace más susceptible a los agentes infecciosos²⁵.

Algunos autores han descrito un efecto beneficioso sobre la anemia en pacientes en HDP bajo tratamiento con andrógenos^{26,27} o con hierro intravenoso^{26,28}. Esta mejoría de la anemia podría estar mediada, al menos en algunos casos, por un aumento en la secreción de EP extrarrenal debido a un efecto hepatotóxico de las drogas utilizadas, en lugar de una acción directa de las mismas sobre la eritropoyesis como ha sido sugerido. No obstante, esta posibilidad necesita ser confirmada.

De nuestra serie de pacientes destaca una mayor incidencia de enfermos varones (22 casos) que de hembras (2 casos), hecho que no hemos podido explicar claramente.

Los hallazgos encontrados sugieren que ante una mejoría espontánea de la anemia de pacientes sometidos a HDP durante un largo período de tiempo debemos investigar una posible afectación hepática. La persistencia de los niveles de hemoglobina elevados con respecto a la situación basal después de un episodio de lesión hepatocelular puede ser utilizada como un parámetro más en la evaluación del cuadro. Finalmente, señalamos

la necesidad de vigilar los efectos secundarios a nivel hepático de toda medicación administrada en pacientes urémicos. Aunque, tal como han señalado SIMON y cols.¹⁴, es posible que algunos extractos hepáticos pudieran ser utilizados en el tratamiento de la anemia de estos pacientes.

AGRADECIMIENTO

Dejamos constancia de nuestro agradecimiento a la señorita Juana Valladolid Moya por la labor realizada en la mecanografía de este manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. FISHER, J. W.: «Mechanism of the anemia of chronic renal failure». *Nephron.*, 25: 106-111, 1980.
2. EKLUND, S. G.; JOHANSSON, S. V., y STRANDBERG, O.: «Anemia in uremia». *Acta Med. Scand.*, 190: 435-443, 1971.
3. ZUCKER, S.; LYSIK, R. M., y MOHAMMAD, G.: «Erythropoiesis in chronic renal disease». *J. Lab. Clin. Med.*, 88: 528-535, 1976.
4. NAETS, J. P.: «Hematologic disorders in renal failure». *Nephron.*, 14: 181-194, 1975.
5. DESFORGES, J. F.: «Anemia in uremia». *Arch. Intern. Med.*, 126: 808-811, 1970.
6. LAURENT, C.; WITTEK, M.; VEREERSTRAETEN, P.; TOUSSAINT, C., y NAETS, J. P.: «Red cells life span, splenic sequestration and transfusion requirements in chronic renal failure treated by hemodialysis. Effects of bilateral nephrectomy». *Clinical Nephrology*, 2: 35-40, 1974.
7. CARO, J.; BROWN, S.; MILLER, O.; MURRAY, T., y ERSLEV, A. J.: «Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients». *J. Lab. Clin. Med.*, 93: 449-458, 1979.
8. ZANJANI, E. D.; POSTER, J.; BURLINGTON, H.; MANN, L. I., y WASSERMAN, L. R.: «Liver as the primary site of erythropoietin formation in the fetus». *J. Lab. Clin. Med.*, 89: 640-644, 1977.
9. ANAGNOSTOU, A.; SCHADE, S.; BARONE, J., y FRIED, W.: «Effects of partial hepatectomy on extrarenal erythropoietin production in rats». *Blood*, 50: 457-460, 1977.
10. SCHOLLEY, J. C., y MAHLMANN, L. J.: «Hepatic erythropoietin production in the lead poisoned rat». *Blood*, 43: 425-428, 1974.
11. FRIED, W.: «The liver as a source of extrarenal erythropoietin production». *Blood*, 40: 671-677, 1972.
12. KOLK-VEGTER, A. J.; BOSCH, E., y VAN LEEUWEN, A. M.: «Influence of serum hepatitis on haemoglobin level in patients on regular haemodialysis». *Lancet*, 526-528, 1971.
13. BROWN, S.; CARO, J.; ERSLEV, A. J., y MURRAY, T. G.: «Spontaneous increase in erythropoietin and hematocrit value associated with transient liver enzyme abnormalities in an anephric patient undergoing hemodialysis». *Am. J. Med.*, 68: 280-284, 1980.
14. SIMON, P.; MEYRIER, A.; TANQUEREL, T., y KIM-SENG, A. N. G.: «Improvement of anaemia in haemodialysed patients after viral or toxic hepatic cytolysis». *Br. Med. J.*, 280: 892-894, 1980.
15. JACOBSON, L. O.; GOLDWASSER, E.; FRIED, W., y PLAZK, L.: «Role of the kidney in erythropoiesis». *Nature Lond.*, 179: 633-640, 1957.
16. FISHER, J. W., y BIRDWELL, B. J.: «The production of an erythropoietic factor by the in situ perfused kidney». *Acta Haemat.*, 26: 244-249, 1961.
17. COLEMAN, J. C.; EASTWOOD, J. B.; CURTIS, J. K.; FOX, R. A., y EDWARDS, M.: «Hepatitis and epidemic hepatitis-associated antigen (EHAA) in a haemodialysis unit with observations on haemoglobin levels». *Br. J. Urol.*, 44: 194-201, 1972.
18. KURATOWSKA, A.; LEWARTOWSKI, B., y MICHALAK, E.: «Studies on the production of erythropoietin by isolated perfused organs». *Blood*, 18: 527-534, 1961.
19. ERSLEV, A. J.: «Renal biogenesis of erythropoietin». *Am. J. Med.*, 58: 25-30, 1975.
20. WALLNER, S. F.; KURNICK, J. E.; WARD, H. P.; VAUTRIN, R., y ALFREY, A. C.: «The anemia of chronic renal failure and chronic diseases: In vitro studies of erythropoiesis». *Blood*, 47: 561-569, 1976.
21. FISHER, J. W.; HATCH, F. E.; ROH, B.; ALLEN, R. C., y KELLEY, B. J.: «Erythropoietin inhibitor in kidney extracts and plasma from anemia of uremic human subjects». *Blood*, 31: 440-452, 1968.
22. SHARO, A. B.: «Haemolysis in chronic renal failure». *Br. Med. J.*, 2: 213-216, 1967.
23. NAETS, J. P.; WITTEK, M.; TOUSSAINT, C., y VAN GEERTRUYDEN, J.: «Erythropoiesis in anephric man». *Ann. NY. Acad. Sci.*, 149: 143-145, 1968.
24. SIMON, P.; HERRY, D.; BRISSOT, P.; COUGARD, A., y MEYRIER, A.: «Long-term follow-up of chronic hepatitis by serial liver biopsies in HBs-positive haemodialysis patients: role of hepatotoxic drugs». Proceedings of the European Dialysis and Trasplant Association. Ed. by Robinson, H. B., y Hawkins, I. B. Istanbul. Pitman, 15: 596-599, 1978.
25. LOPEZ GOMEZ, J. M.; MEDINA, M. C.; LUÑO, J.; ALLES, A.; JOFRE, R.; RESANO, M.; GARCIA DE VINUESA, S., y VALDERRABANO, F.: «Inmunidad celular y humoral en pacientes en hemodiálisis». *Rev. Clin. Esp.*, 159: 335-339, 1980.
26. VALDERRABANO, F.; ROMOJARO, A.; ALCAZAR, J. M., y OLIVARES, J.: «Hierro y andrógenos en el tratamiento de la anemia en la hemodiálisis periódica». *Rev. Clin. Esp.*, 121: 173-176, 1971.
27. BALL, J. H.; LOWRIE, E. G.; HAMPERS, C. L., y MERRILL, J. P.: «Testosterone therapy in hemodialysis patients». *Clin. Nephrol.*, 4: 91-98, 1975.
28. STEWART, W. K.; FLEMING, L. W., y SHEPHERD, A. M. M.: «Haemoglobin and serum iron responses to periodic intravenous iron-dextran infusions during maintenance haemodialysis». *Nephron.*, 17: 121-130, 1976.
29. PESCHLE, C.; MARONE, G., y GENOVESE, A.: «Hepatic erythropoietin: Enhanced production in anephric rats with hyperplasia of Kupffer cells». *Br. J. Haematol.*, 32: 105, 1976.