

Factores humorales en la anemia de la insuficiencia renal crónica y su relación con los hallazgos en médula ósea

A. Fernández, I. Balda *, L. Hortal, N. Vega, M. Perdomo, J. C. Rodríguez, C. Plaza y L. Palop

Servicios de Nefrología y * Hematología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

RESUMEN

Valoramos la situación de 29 pacientes en diálisis dependientes de transfusiones antes de iniciar tratamiento con rHuEPO. Se estudian reticulocitos corregidos, índice de producción reticulocitaria, hierro sérico, transferrina, índice de saturación, ferritina y niveles séricos de eritropoyetina, ácido fólico, vitamina B₁₂, PTH y aluminio, así como el número de unidades de concentrado de hematíes recibidas por los pacientes.

Analizamos todos estos factores y su relación con los hallazgos en aspirado medular estudiado con tinción de Pearl y Giemsa.

El número de transfusiones administradas a los pacientes se correlacionó significativamente con la ferritina sérica.

El porcentaje de médula ocupada por la serie roja se correlacionó de manera positiva con los niveles de eritropoyetina y negativa con el hierro sérico, ferritina, saturación y sideroblastos medulares.

No encontramos correlación entre los niveles de aluminio y PTH con el porcentaje de serie roja medular.

Concluimos que las transfusiones usadas como tratamiento paliativo tienen un efecto medular negativo, contribuyendo a empeorar y perpetuar la anemia.

Palabras clave: **Anemia. HD. DPCA. Eritropoyetina. Médula ósea.**

HUMORAL FACTORS IN THE ANEMIA OF CHRONIC RENAL FAILURE. RELATIONSHIP WITH BONE MARROW FINDINGS

SUMMARY

We evaluate 29 transfusion dependent patients with chronic renal failure before starting treatment with rHuEPO.

We determined reticulocyte count, reticulocyte production index, serum iron, transferrin, saturation index, ferritin, erythropoietin, folic acid, cyanicobalamin, PTH, aluminium and the number of units of packed red blood cells recieved by each patient. We analyzed these factors and their relation with bone marrow findings.

Recibido: 29-I-1990.

Aceptado: 23-III-1990.

Correspondencia: Dra. Ana Fernández.

Sección de Nefrología.

Hospital Nuestra Señora del Pino.

Angel Guimerá, s/n.

35004 Las Palmas de Gran Canaria.

The number of transfusion had a positive correlation with serum ferritin.

The percentage of bone marrow occupied by red cell precursors had a positive correlation with EPO serum levels and a negative one with serum iron, ferritin, saturation and percentage of bone marrow sideroblasts. We found no correlation between aluminium or PTH and bone marrow red series. We conclude that paliative transfusions have a negative effect on bone marrow red series, perpetuating and worsening the anemia.

Key words: **Anemia. HD. CAPD. Bone marrow. Erythropoyetin levels.**

Introducción

La anemia es un síntoma que generalmente ha acompañado a la insuficiencia renal crónica (IRC), condicionando en gran medida la calidad de vida de los pacientes urémicos en diálisis¹.

La disminución en la producción de eritropoyetina (EPO) por los riñones enfermos se ha considerado como principal factor etiopatogénico²⁻⁴. No obstante, se han valorado otros factores, como la situación de los depósitos férricos⁵, que pueden encontrarse deplecionados por las pérdidas sanguíneas continuadas en hemodiálisis (HD); la presencia de inhibidores urémicos de la eritropoyesis⁶⁻⁸; el hiperparatiroidismo⁹ y la intoxicación alumínica¹⁰.

Tampoco hay que olvidar la disminución de la vida media de los hematíes que ha sido relacionada con el aumento de derivados metil guanídicos en la uremia¹¹, ni las posibles pérdidas por diálisis de «sustancias» necesarias para la síntesis de hematíes.

En el presente trabajo valoramos la relación entre estos «factores humorales», los hallazgos de médula ósea y la anemia en 29 pacientes en diálisis.

Material y métodos

Veintinueve pacientes (16 varones y 13 mujeres), con un tiempo medio en diálisis de $55,40 \pm 40$ meses, 18 de ellos en HD y 11 en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), fueron valorados antes de ser incluidos en tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) por anemia sintomática severa.

Diez pacientes padecían nefropatía intersticial; cinco, diabetes (todos incluidos en DPCA); tres, insuficiencia renal de etiología no aclarada, y seis, otras nefropatías.

A todos los pacientes se les realizó:

1. Hemograma (counter coulter) y conteo de reticulocitos, valorando reticulocitos corregidos (RC) e índice de producción reticulocitaria (IPR).

RC = reticulocitos * Hct del paciente/Hct normal.

IPR = RC/tiempo de maduración medular.

2. Sideremia por colorimetría. Valor normal (VN), 50-150 mc/dl; transferrina por nefelometría

VN, 200-400 mg/dl; índice de saturación de la transferrina VN, > 20 %, y ferritina por polarización fluorométrica (VN en mujeres de 10-200 y en varones de 20-250 ng/ml).

3. Niveles séricos de vitamina B₁₂ por RIA (VN 150-700 pg/ml) y ácido fólico intraeritrocitario por RIA, siendo su VN de 175-800 ng/ml eritrocitos.

4. Niveles de EPO por RIA VN en 30 adultos sanos de $16,9 \pm 7$ mU/ml.

5. PTH carboxiterminal-molécula media por RIA (VN 0,06-0,31 ng/ml) y niveles de Al plasmático por espectrofotometría de absorción atómica-cámara de grafito, realizándose la extracción en tubos de plástico previamente tratados con ácido nítrico. VN < 15 mcg/l.

6. Aspirado medular en región esternal, realizándose tinciones de Pearl para hierro y Giemsa, valorándose después del conteo de 500 células los siguientes parámetros:

- Porcentaje de serie roja medular (SR).
- Porcentaje de serie blanca medular (SB).
- Relación mieloeritroide (SB/SR).
- Número de sideroblastos por cien eritroblastos.
- Porcentaje de linfocitos y eosinófilos en el total de la serie blanca.

Asimismo se valoraron el número de unidades de concentrado de hematíes recibidos por los pacientes desde su inclusión en diálisis y los valores plasmáticos prediálisis de urea, creatinina, fósforo y CO₂ total.

Los análisis estadísticos se hicieron con t de Student para muestras no pareadas, análisis de varianza, análisis de regresión y correlación lineal con un programa estadístico computarizado.

Resultados

Los niveles medios de urea fueron 209 mg %, estando significativamente más bajos en DPCA. En cambio, no encontramos diferencia en la creatinina plasmática de los pacientes en ambas técnicas ni en los niveles medios de fósforo. El CO₂ T fue significativamente más bajo en HD (tabla I).

No encontramos diferencia significativa en los valores de Hb, volumen corpuscular medio (VCM), RC,

Tabla I. Valores medios de urea, creatinina, fósforo y CO₂ T

| | HD | DPCA | Total |
|---------------------------|----------------|--------------|--------------|
| Urea (mg %) | 209,5 ± 39,31* | 161 ± 46,9 | 191,1 ± 47,9 |
| Cr (mg %) | 12,62 ± 1,77 | 12,29 ± 2,57 | 12,50 ± 2,07 |
| Fósforo (mg %) | 5,96 ± 1,50 | 5,73 ± 1,37 | 5,87 ± 1,42 |
| CO ₂ T (mEq/l) | 20,79 ± 2,08** | 24,67 ± 2,35 | 22,26 ± 2,87 |

* p < 0,01. ** p < 0,001.

Tabla II. Valores medios en HD y DPCA de los parámetros analizados

| | HD | DPCA | Total |
|-------------------------|----------------|---------------|---------------|
| Hb (g/dl) | 7,76 ± 1,47 | 7,75 ± 0,70 | 7,76 ± 1,22 |
| VCM | 93,5 ± 5,13 | 92,5 ± 2,78 | 93,2 ± 4,35 |
| Rc | 1,10 ± 0,56 | 1,37 ± 0,71 | 1,19 ± 0,62 |
| IPR | 0,50 ± 0,26 | 0,63 ± 0,37 | 0,55 ± 0,31 |
| Fe (mcg/dl) | 110,1 ± 51,9 | 109,8 ± 40,5 | 110 ± 46,9 |
| Saturación (%) | 53,8 ± 29,6 | 51,8 ± 24,6 | 53,1 ± 27,2 |
| Ferritina (ng/dl) | 1.599 ± 1.037 | 1.399 ± 623 | 1.523 ± 895 |
| B ₁₂ (pg/ml) | 504 ± 288 | 450 ± 202 | 486 ± 258 |
| A. fólico (ng/ml) | 3.900 ± 3.356* | 1.587 ± 1.339 | 3.129 ± 3.025 |
| PTH (ng/ml) | 8,64 ± 6,94 | 8,57 ± 6,8 | 8,78 ± 7,48 |
| Al (mcg/l) | 60,98 ± 38,7 | 68,86 ± 31,8 | 64,08 ± 35,73 |
| EPO (mU/ml) | 20,96 ± 24,28 | 24,79 ± 18,11 | 22,46 ± 22,15 |

EPO: Niveles de eritropoyetina. IPR: Índice de producción reticulocitaria. RC: Reticulocitos corregidos.

* p < 0,05.

IPR, hierro, saturación, ferritina, niveles de vitamina B₁₂, aluminio plasmático o PTH entre los pacientes de HD y DPCA (tabla II).

El número de RC y el IPR estaban en valores bajos en relación al grado de anemia de los pacientes, sin que encontrásemos correlación de ninguno de ellos con los parámetros analizados en médula ósea; sin embargo, la Hb se correlacionó de manera negativa con el porcentaje de sideroblastos medulares ($r = -0,41$, $p < 0,05$).

La ferritina sérica se encontró muy elevada, posiblemente por el tipo de pacientes seleccionados para el estudio que habían recibido una media de 7,5 unidades de concentrado de hematíes por año desde su inclusión en diálisis, existiendo una correlación positiva entre los niveles de ferritina séricos y el número de transfusiones recibidas por los pacientes ($r = 0,54$, $p < 0,01$).

En cambio, el hierro sérico se encontró dentro del rango normal, siendo el índice de saturación de la transferrina medio del 58,8 %.

El ácido fólico intraeritocitario, aunque estaba elevado, fue significativamente más bajo en DPCA; en cambio, los niveles de vitamina B₁₂ estuvieron dentro del rango normal, sin diferencia entre HD y DPCA. En ambas técnicas los pacientes eran rutinariamente suplementados con 10 mc/día de cianocobalamina y 5 mg de ácido fólico cuando el VCM era elevado.

Los niveles medios de EPO estaban por encima de los valores normales para pacientes no anémicos, siendo de 22,46 ± 22,15 mU/mL en el total del grupo, 24,27 en DPCA y 20,96 en HD, sin que existieran diferencias significativas entre ambas técnicas. Encontramos una correlación negativa con significación estadística ($r = -0,56$, $p < 0,01$) entre EPO y ferritina sérica, estando asimismo los niveles de EPO más bajos en los pacientes más transfundidos.

No encontramos diferencia en los niveles medios de aluminio plasmático entre HD y DPCA ni en los de PTH, estando ambos claramente elevados en las dos técnicas.

En la tabla III se muestran los hallazgos en médula ósea en cada una de las técnicas y en el total del grupo. No existe diferencia significativa en ninguno de los parámetros entre HD y DPCA, observando en ambas técnicas una disminución del porcentaje de serie roja con aumento de la relación mieloeritroide con respecto a la población normal.

El porcentaje de eosinófilos y linfocitos se encontró dentro del rango normal para la edad de los pacientes¹².

El porcentaje de serie roja medular se correlacionó positivamente ($r = 0,55$, $p < 0,01$) con los niveles séricos EPO y de forma negativa con diferentes grados de significación con el hierro, ferritina e índice de saturación (tabla IV).

De los distintos parámetros hematológicos analiza-

Tabla III. Poblaciones celulares en médula ósea

| | HD | DPCA | Total |
|-------------|---------------|--------------|--------------|
| SR | 20,15 ± 9,88 | 20,05 ± 8,53 | 20,11 ± 9,1 |
| SB | 80,46 ± 9,81 | 78,94 ± 8,28 | 79,84 ± 9,08 |
| SB/SR | 5,59 ± 4,1 | 5,48 ± 4,83 | 5,55 ± 4,32 |
| Sider. | 42,11 ± 37,44 | 22,0 ± 20,9 | 32,33 ± 20 |
| Linfo. | 14,40 ± 7,98 | 10,71 ± 4,47 | 12,90 ± 6,9 |
| Eosin. | 4,98 ± 2,39 | 3,67 ± 1,83 | 4,42 ± 2,23 |

SR: Serie Roja. SB: Serie Blanca. Sider.: Sideroblastos. Linfo.: Linfocitos.

Tabla IV. Correlación entre hierro sérico, transferrina, saturación, ferritina, niveles de eritropoyetina, sideroblastos y serie roja medular

| | Fe | TRF | SAT | FERRIT | EPO | SIDE | SR |
|--------------|----|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Fe | 1 | r = -0,54 p < 0,01 | r = 0,79 p < 0,01 | r = 0,44 p < 0,05 | NS | NS | r = -0,4 p < 0,05 |
| TRF | | 1 | r = 0,75 p < 0,01 | r = -0,42 p < 0,05 | NS | r = -0,5 p < 0,05 | r = 0,69 p < 0,01 |
| SAT | | | 1 | r = 0,48 p < 0,01 | NS | NS | r = -0,4 p < 0,05 |
| FERRIT | | | | 1 | r = -0,5 p < 0,05 | r = 0,63 p < 0,01 | r = -0,5 p < 0,05 |
| EPO | | | | | 1 | NS | r = 0,55 p < 0,01 |
| SIDE | | | | | | 1 | r = -0,63 p < 0,01 |
| SR | | | | | | | 1 |

TRF: Transferrina. SAT: Saturación de la transferrina. FERRIT: Ferritina. EPO: Niveles de eritropoyetina. SIDE: Sideroblastos. SR: Serie Roja.

dos solamente la ferritina mostró buena correlación con los sideroblastos medulares ($r = 0,63$, $p < 0,01$), existiendo asimismo una correlación significativa entre ferritina y el hierro sérico e índice de saturación (tabla IV).

Discusión

Antes de la introducción de la rHuEPO en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal, aproximadamente el 25 % de los pacientes en diálisis precisaban transfusiones¹³ por anemia sintomática que no respondía a otros tratamientos.

En el presente estudio valoramos la situación de 29 pacientes dependientes de transfusiones antes de iniciar tratamiento con eritropoyetina.

Los niveles séricos de ferritina se encontraron muy elevados y con correlación significativa con el número de transfusiones recibidas por los pacientes. Este parámetro, que es considerado el principal marcador sérico⁵ de los depósitos férricos de los pacientes en diálisis, puede, sin embargo, encontrarse artefactado por hepatopatía, tumores o infección activa, procesos de los que no existía evidencia en ninguno de

nuestros pacientes en el momento de realizar el estudio.

Por contraste, el hierro sérico y la transferrina, menos adecuados como marcadores de depósitos férricos en diálisis¹⁴, estuvieron dentro del rango normal para la técnica empleada, existiendo una moderada correlación positiva entre hierro sérico y ferritina.

El ácido fólico estaba más alto en los pacientes de HD que en los de DPCA, aunque se encontró elevado en ambas técnicas. Esta diferencia podría ser debida a la menor ingesta de los pacientes en DPCA, que se refleja en unos niveles de urea más bajos en esta técnica y a la pérdida de folato unido a proteínas por el líquido de diálisis¹⁵.

Aunque la vitamina B₁₂ no se pierde de manera importante en diálisis, nuestros pacientes eran rutinariamente suplementados con 10 mcg/día de cianocobalamina cuando el VCM estaba elevado, siendo a pesar de ello normales los niveles de B₁₂ en ambas técnicas.

El hiperparatiroidismo se ha relacionado con deterioro de la anemia en diálisis, habiéndose descrito inhibición de la eritropoyesis *in vitro* con dosis de PTH de 240 veces la normal¹⁶.

En nuestro estudio, a pesar de que todos los pa-

cientes tuvieron niveles elevados de PTH, no hemos encontrado ninguna correlación significativa entre éstos y el porcentaje de serie roja medular.

Aunque la intoxicación aluminica se ha asociado con anemia microcítica¹⁰, que mejora tras el tratamiento con deferroxamina¹⁷⁻¹⁹, nosotros no encontramos correlación de los niveles plasmáticos de aluminio con la serie roja. Tal vez el aluminio plasmático no es un marcador adecuado de intoxicación aluminica; sin embargo, todos los pacientes de nuestro estudio tenían VCM normal, por lo que asumimos que la malacia aluminica no jugó un papel preponderante en el desarrollo de su anemia.

El hierro sérico, la ferritina, el índice de saturación y los sideroblastos medulares se correlacionaron en nuestra serie negativamente con el porcentaje de serie roja medular, existiendo asimismo una correlación positiva entre ferritina y transfusiones. Todos estos datos orientan hacia un efecto negativo a nivel medular de las transfusiones, que queda reforzado por la correlación negativa entre ferritina y niveles de EPO y la positiva entre esta última y la serie roja.

Dada la respuesta, prácticamente universal, de los pacientes en diálisis al tratamiento con eritropoyetina²⁰⁻²² y los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que las transfusiones utilizadas como tratamiento paliativo tienen un efecto negativo a nivel medular, contribuyendo a perpetuar y a empeorar la anemia y que el factor más importante en la anemia de la insuficiencia renal es el déficit de EPO.

Esperamos que con la utilización rutinaria de rHuEPO en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal se consiga eliminar finalmente las transfusiones de las unidades de diálisis.

Bibliografía

1. Eschbach JW y Adamson JW: Anemia of end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 28:1-5, 1985.
2. McGongle RJS, Wallin JD, Shaddock RK y cols.: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 25:434-444, 1984.
3. Brown R: Plasma erythropoietin in Chronic uraemia. *Brit Med J* 2:1036-1038, 1965.
4. Cotes PM: Immunoreactive erythropoietin in serum. Evidence for validity of the assay method and the physiological relevance of estimates. *Br J Haem* 50:427-438, 1982.
5. Van de Vyver FLV, Vanheuh AA, Majelyne WM y cols.: Serum ferritin as a guide for iron stores in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 26:451-458, 1984.
6. Fisher JW, Hacth FE, Roth BL y cols.: Erythropoietin inhibitor in kidney extracts and plasma from anemic uremic human subjects. *Blood* 31:440-458, 1968.
7. Solangi K, Lutton NG, Abahan JL y cols.: Isolation and purification of erythropoiesis inhibitory activity from uremic sera. *Nephron* 48:22-27, 1988.
8. Fisher JW, Ohnno Y, Barona J y cols.: Role of erythropoietin and inhibitors of erythropoiesis in the anemia of renal insufficiency. *Dialysis Transplant* 7:472-481, 1978.
9. Meytes D, Bogin E, Dukes PP y cols.: Effects of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 67:1263-1269, 1981.
10. Short AIK, Winney RJ y Robson JS: Reversible microcytic hypochromic anaemia in dialysis patients due too aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 17:226-233, 1980.
11. Giovanetti, Cioni S, Balestri L y cols.: Evidence that guanidines and some related compounds cause haemolysis in chronic uraemia. *Clin Sci* 34:141-148, 1968.
12. Opitz, Weiker y Brock J (Ed): *Biologische Daten für den Kinderzuzl.* 2.ª ed., vol. 1. Springer, pág. 160, Berlín, 1954.
13. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR y cols.: Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *New Eng J Med* 316:73-78, 1987.
14. Eschbach JW, Cook SD, Scribne BH y cols.: Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Inter Med* 87:718-723, 1977.
15. Sombolos K, Vas M y McMamen P: Folic Acid status in CAPD patients. *Perit Dial Bul* 6:104, 1986.
16. Rathaun M y Beerthein J: Anemia and secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed patients. *Isr J Med Sci* 15:415-417, 1979.
17. De la Serna FJ, Gilsanz F, Ruilope LM y cols: Improvement in the erythropoiesis of chronic haemodialysis patients with desferrioxamine. *Lancet* 1:1009-1011, 1988.
18. Altman P, Marsh F, Plowman D y cols.: Aluminium chelation therapy in dialysis patients. Evidence for inhibition of haemoglobin syntesis by low levels of Aluminium. *Lancet* 1:1012-1014, 1988.
19. Swartz R, Dombrowski J, Burnatowska-Hledin M y cols.: Microcytic Anemia in Dialysis Patients: Reversible Marker of Aluminium toxicity. *Am J Kid Dis* IX:217-223, 1987.
20. Eschbach JW y Adamson JW: Correction of the anemia of hemodialysis (HD) in patiens with recombinant human erythropoietin (rHuEPO): Results of a multicenter study. *Kidney Int* 33:189(A), 1988.
21. Casati S, Passerini P, Campise MR y cols.: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having Haemodialysis. *Brit Med J* 295:1017-1020, 1987.
22. Winearls C, Oliver DO, Pipapard MJ y cols.: Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1175-1177, 1986.