

Tratamiento convencional de la anemia renal

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

La reciente introducción de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) en el tratamiento de la anemia renal ha supuesto una auténtica revolución en este campo¹. La inmensa mayoría de los enfermos tratados muestran una mejoría de la anemia dosisdependiente; pese a que los efectos secundarios son importantes (sobre todo la hipertensión arterial), cabe esperar en los próximos años un empleo masivo de este tratamiento. Por otra parte, las posibilidades terapéuticas de que disponíamos los nefrólogos antes de la aparición de la r-HuEPO eran relativamente escasas y de aceptación no generalizada. Parece oportuno, en el momento actual de auténtica avalancha bibliográfica sobre la EPO, hacer una reconsideración de los así llamados tratamientos convencionales de la anemia para tratar de definir su papel en un próximo futuro, caracterizado, sin duda, por un uso generalizado de la r-HuEPO. Además de las alternativas terapéuticas, revisaremos los factores más importantes que influyen sobre la anemia renal junto con las medidas preventivas básicas.

Tratamiento de la anemia renal

1. Andrógenos

Desde su introducción en 1970, los andrógenos han sido una de las escasas alternativas terapéuticas eficaces contra la anemia renal^{2, 3}. Aunque su mecanismo de acción no está del todo aclarado, se piensa que actúan aumentando la producción residual renal de eritropoyetina y/o sensibilizando la médula ósea al efecto de ésta. Los andrógenos pueden clasificarse en tres grupos: los ésteres de testosterona, los derivados de la 19-nortestosterona y los compuestos 17-metilados (oximetolona, fluoximesterona); los dos primeros grupos se administran por vía intramuscular, generalmente una o dos veces por semana, mientras que los últimos se dan por boca. Existen pocos estudios prospectivos controlados, pero los existentes² muestran una clara superioridad de los dos

primeros grupos de uso intramuscular, sobre todo el decanoato de nandrolona y los ésteres de testosterona, sobre los andrógenos de administración oral. Esta superioridad radica en un mayor efecto sobre la anemia y en una incidencia mucho menor de efectos secundarios. Con los andrógenos intramusculares, diversos grupos han descrito elevaciones claras del hematócrito en un 50-70 % de los casos tratados^{2, 3}. Sin embargo, la respuesta es prácticamente nula en los enfermos con nefrectomía bilateral; según algunos trabajos, los resultados son también pobres en los enfermos que precisan transfusiones de repetición, aunque existe discordancia sobre este punto. Los pacientes paratiroidectomizados responden mejor, lo que apuntaría a un efecto inhibitorio de la PTH².

Los efectos secundarios de los andrógenos fueron descritos inicialmente en relación con los de administración oral (fluoximesterona, oximetolona), usados desde hace muchos años en el tratamiento de anemias aplásicas. Con ellos, la incidencia de hepatopatía, peliosis hepática e incluso hepatoma parecía preocupantemente elevada. Sin embargo, estas complicaciones se han descrito muy raramente con los andrógenos intramusculares. El resto de efectos secundarios es también menor con estos andrógenos: hipertrofia prostática, priapismo, acné, hipertrigliceridemia. Las mujeres toleran considerablemente peor este tratamiento por los efectos virilizantes: hirsutismo, voz ronca, amenorrea... Algunos trabajos sugieren un menor efecto virilizante del decanoato de nandrolona en dosis de 100 mg i.m. a la semana².

Los andrógenos se administran generalmente en períodos de seis-doce meses. Habitualmente los pacientes que responden lo hacen a partir del segundo o tercer mes de tratamiento. Tras su suspensión se suele observar una lenta caída de las cifras de hematócrito-hemoglobina hasta los valores previos.

Nuestra experiencia con estos fármacos ha sido, en general, positiva; utilizamos habitualmente propionato de testosterona (250 mg i.m./semana) en los hombres y decanoato de nandrolona (100 mg i.m./semana) en las mujeres en ciclos de seis-nueve meses. Con esta pauta hemos observado un incremento significativo del hematócrito (en más de cinco puntos) en un 60 % de los enfermos tratados. La tolerancia ha sido excelente en los varones; por el contrario, casi un 50 % de las mujeres tratadas han tenido que

Correspondencia: Dr. Manuel Praga Terenti.
Servicio de Nefrología.
Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,400.
28041 Madrid.

suspender la medicación a los dos-cuatro meses de su inicio por aparecer signos de virilización; ante éstos nuestra política ha sido siempre la suspensión precoz del tratamiento, pues de lo contrario los efectos indeseables (voz ronca, amenorrea, etc.) pueden perdurar mucho tiempo. Respecto a otra posible complicación del tratamiento —la hiperlipidemia—, realizamos hace unos años (datos no publicados) un estudio prospectivo sobre la evolución de colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos en 15 pacientes en diálisis tratados durante seis meses con la pauta antes citada. No observamos ninguna variación significativa de estos parámetros.

Podemos concluir, a la luz de lo descrito en la literatura y de nuestra propia experiencia, que los andrógenos (los de administración i.m.: decaonato de nandrolona y propionato de testosterona, principalmente) han constituido una alternativa útil en el tratamiento de la anemia renal. No obstante, el efecto terapéutico es, en general, modesto, y la tolerancia en las mujeres muy difícil; cabe esperar una pobre respuesta en los sujetos con necesidades transfusionales muy elevadas, en aquellos con hiperparatiroidismo no controlado y, sobre todo, en los enfermos con nefrectomía bilateral.

2. Desferrioxamina (DFO)

Los enfermos con intoxicación crónica por aluminio (Al) presentan frecuentemente una anemia microcítica e hipocroma que precede a menudo al desarrollo de las complicaciones óseas y neurológicas inducidas por el Al (osteomalacia, demencia)⁴. Aunque la patogénesis de esta anemia no está completamente aclarada, se sabe que el Al tiene un marcado efecto inhibitorio sobre varias enzimas fundamentales en la síntesis del heme (uroporfirinógeno-decarboxilasa, ferroquelatasa)^{4, 5}. La relación causal entre sobrecarga de Al y anemia microcítica se vio confirmada por la desaparición de ésta tras la introducción de mecanismos depurativos adecuados en unidades que dializaban con una concentración de Al muy elevada en el baño de diálisis. Posteriormente se comprobó que dicha anemia mejoraba también con DFO⁵, un agente quelante del hierro y del Al. Nuestro grupo mostró que este efecto beneficioso de la DFO se observaba también en pacientes con anemia normocítica que no presentaban los datos característicos de la intoxicación por Al: ausencia de clínica ósea o neurológica, niveles séricos de Al < de 100 µg/l y test de la DFO sin elevaciones significativas del Al⁶. En un trabajo posterior⁷ confirmamos este efecto de la DFO y mediante varios parámetros hematológicos observamos que la mejoría era debida a un aumento de la eritropoyesis medular. En ambos trabajos comprobamos que tras la suspensión de la DFO la hemoglobina caía de nuevo hasta sus valores previos.

Se pueden invocar diversas hipótesis para explicar este efecto beneficioso de la DFO⁷: aumento de los receptores de transferrina en las células eritropoyéticas, facilitando así la incorporación del hierro a la síntesis del heme (este efecto se ha descrito con otros quelantes del hierro); quelación de radicales libres de hierro y de radicales hidroxilo que tuvieran un efecto inhibitorio sobre la eritropoyesis; y, por último, no puede descartarse que actúe quelando Al pese a la ausencia de datos clínicos y analíticos comentada. Esta última hipótesis ha sido defendida por Altman y cols.⁸ basándose en la evolución del Al sérico a lo largo del tratamiento con DFO. Este mismo grupo ha publicado recientemente trabajos que involucran cantidades subclínicas de Al en el deterioro de funciones corticales de muchos pacientes en diálisis⁹.

Esta línea de investigación, aunque lejos aún de estar confirmada, ofrece un enorme interés, pues supondría que cantidades pequeñas de Al (existentes prácticamente en todos los pacientes con insuficiencia renal avanzada) tienen un papel patogénico en la anemia renal y en cuadros neurológicos subclínicos. Aunque las técnicas de depuración del agua han eliminado prácticamente el baño de diálisis como fuente de intoxicación aluminica, la mayoría de los pacientes continúan tomando quelantes del fósforo que contienen Al. La reciente tendencia a cambiar estos quelantes por otros libres de Al (carbonato cálcico, etcétera) podría tener un efecto beneficioso sobre la anemia de ser ciertas estas últimas hipótesis. Se ha comunicado también que la acumulación de Al causa una resistencia al tratamiento con r-HuEPO¹⁰. No obstante, se ha descrito un efecto positivo de la DFO en anemias sin relación con la insuficiencia renal^{11, 12}, por lo que no deben descartarse otras posibles vías de actuación de la DFO.

La DFO se administra generalmente por vía intravenosa al final de la hemodiálisis. En nuestra experiencia^{6, 7}, con dosis de 1-2 g i.v. tres veces por semana, los efectos secundarios han sido escasos. Debe tenerse en cuenta, no obstante, la posibilidad de complicaciones serias, como la neurotoxicidad visual y auditiva¹³, la encefalopatía en asociación con antieméticos⁷ y la mayor incidencia de mucormicosis que algunos autores han señalado¹⁴.

3. Transfusiones

Han constituido el recurso último ante la anemia grave. Su uso se liberalizó a raíz de los trabajos que mostraban un efecto beneficioso sobre la tolerancia al trasplante renal. Sin embargo, desde la introducción de la ciclosporina se ha comprobado que la diferencia entre pacientes transfundidos y no transfundidos se ha estrechado notablemente. Por ello, en la actualidad se observa de nuevo un criterio restrictivo, lógico si tenemos en cuenta la cantidad de efectos

perniciosos que las transfusiones han supuesto para los pacientes en diálisis: sobrecarga de hierro, inhibición de la eritropoyesis y, sobre todo, hepatitis; si sumamos a esto la disponibilidad de r-HuEPO, se puede adelantar una disminución drástica de transfusiones en los próximos años.

Factores que influyen sobre la anemia renal

1. *Mejorías espontáneas*

Es un hecho conocido desde hace años que el comienzo de la diálisis va seguido en bastantes enfermos de una elevación de la hemoglobina. Este efecto se ha atribuido clásicamente a la remoción de inhibidores de la eritropoyesis. Sin embargo, no es una reacción constante; los tratados con diálisis peritoneal son, en general, más proclives a este efecto beneficioso. Se sabe también que algunas hepatitis agudas se acompañan de mejorías notables, pero transitorias, de la anemia. Se ha descrito asimismo una importante elevación de la masa eritrocitaria en algunos casos que desarrollan poliquistosis adquirida de la hemodiálisis.

2. *Déficit de hierro*

Las pérdidas repetidas de sangre en el dializador, las roturas de éste y las diversas complicaciones hemorrágicas hacen que se llegue fácilmente a un estado de ferropenia en los no transfundidos. Se caracteriza por una anemia microcítica e hipocroma. La determinación de ferritina sérica es el parámetro diagnóstico más fiable para controlar los depósitos corporales de hierro. El tratamiento suele hacerse con preparados orales de hierro, pues se ha demostrado que su absorción es fisiológica en la mayoría de los casos. El hierro parenteral, por la alta frecuencia de complicaciones, se reserva para casos con intolerancia gástrica al hierro o incapacidad para absorberlo adecuadamente.

3. *Déficit de B₁₂ y ácido fólico*

Aunque se pierden a través de la membrana del dializador, está comprobado que los pacientes que comen normalmente reponen adecuadamente estas pérdidas. Sólo aquellos casos con alimentación deficiente están expuestos a este déficit, que se manifiesta por anemia megaloblástica.

4. *Complicaciones técnicas*

Con las actuales técnicas de monitorización de las diálisis y de tratamiento del agua son cada vez más infrecuentes, pero no debe olvidarse esta posibilidad. La contaminación del agua con cloraminas, cobre, nitratos, formaldehído y otras muchas sustancias; los

desajustes en la osmolaridad o temperatura del baño de diálisis, los desajustes mecánicos en las bombas de sangre, causan hemólisis más o menos violentas.

5. *Hiperesplenismo*

Algunos pacientes en diálisis desarrollan esta complicación en el seno de hemosiderosis, hepatopatía crónica, fibrosis de médula ósea o por causas desconocidas. Se acompaña de leucopenia y trombopenia. Los estudios con hematíes marcados mostrarán una destrucción preferente en el bazo. La esplenectomía puede resolver estos casos, pero con la introducción de la r-HuEPO es de esperar que pocos pacientes necesiten esta cirugía en el futuro.

6. *Hipofosfatemia*

Los casos con hipofosfatemia persistente y acentuada (< 1,5 mg/dl) muestran una fragilidad eritrocitaria aún mayor que la de los otros pacientes en diálisis y un empeoramiento de la anemia. La causa suele ser una administración excesiva de quelantes del fósforo, junto con una dieta deficiente.

7. *Hiperparatiroidismo*

Se ha descrito repetidamente que los pacientes con hiperparatiroidismo grave muestran una mejoría de la anemia después de la paratiroidectomía¹⁵. Se ha sugerido que la PTH inhibe la eritropoyesis o acentúa la fragilidad osmótica del hematíe urémico, pero no se han confirmado estos datos. Por otra parte, en algunos casos la anemia puede depender más de la fibrosis medular que acompaña al hiperparatiroidismo que a la PTH en sí. La respuesta a la EPO puede verse parcialmente inhibida en las osteítis fibrosas avanzadas¹⁶.

8. *Infecciones y estados inflamatorios crónicos*

Se conoce clásicamente la sensibilidad de la anemia a cualquier tipo de infecciones, inflamaciones o procesos intercurrentes en general, que causan anemizaciones profundas hasta que se resuelve el problema. En la inflamación crónica existe una incapacidad del sistema reticuloendotelial para liberar adecuadamente el hierro.

Conclusiones

La disponibilidad de r-HuEPO no debe llevar en ningún caso al olvido de una norma básica: la necesidad de analizar todos los factores involucrados en la anemia de cada paciente concreto. Así, antes de prescribir este tratamiento es preciso descartar déficit de hierro, fólico, B₁₂ y también anomalías técnicas o analíticas y valorar meticulosamente factores agravantes (hiperparatiroidismo, inflamaciones crónicas,

etcétera). Por otra parte, muchos de estos factores van a condicionar también resistencias más o menos intensas a la terapéutica con r-HuEPO, como hemos visto anteriormente.

Cabe preguntarse si los andrógenos tienen algún papel en el tratamiento de la anemia renal, en competencia con la r-HuEPO. Creemos que, dejando aparte consideraciones económicas, la enorme eficacia demostrada por la r-HuEPO hace difícil mantener los andrógenos como tratamientos de primera línea; sin embargo, en aquellos casos en los que la r-HuEPO esté contraindicada (HTA severa principalmente), constituyen una alternativa razonable, con las salvedades comentadas arriba. Lo mismo podría decirse de la DFO, con la particularidad de que su administración es considerablemente más cara que los andrógenos. Creemos que su uso debe estar, ante todo, circunscrito a aquellos pacientes con intoxicación por Al, en los que cabe esperar una mejoría clara de la anemia tras la introducción de la DFO. Los resultados positivos obtenidos también en pacientes sin intoxicación franca por Al ofrecen, sobre todo, el interés de nuevas vías patogénicas de la anemia renal y la posibilidad, de gran trascendencia práctica futura, de que cantidades pequeñas de Al (suministradas con los quelantes del fósforo habituales) tengan una implicación causal en la anemia renal.

Bibliografía

1. Eschbách JW: The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35:134-148, 1989.
2. Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser AR, Calamia V, Kaplan M, Báez A, Gupta S y Mattoo N: A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 304:871-875, 1981.
3. Teruel JL, Quereda C, Martín E, Orofino L, Liaño F y Ortuño J: Tratamiento de la anemia no ferropénica en hemodiálisis mediante anabolizantes. *Nefrología* 3:273-278, 1983.
4. McGonigle RJS y Parson V: Aluminium-induced anaemia in haemodialysis patients. *Nephron* 39:1-9, 1985.
5. Tielemans C, Collart T, Wens R, Smeyers-Verbeeke J, Van Hooff I, Dratwa M y Verbeelen D: Improvement of anemia with deferoxamine in hemodialysis patients with aluminium-induced bone disease. *Clin Nephrol* 24:237-241, 1985.
6. Praga M, Andrés A, De la Serna J, Ruilope LM, Nieto J, Estenoz J, Millet VG, Arnaiz F y Rodicio JL: Improvement of anaemia with desferrioxamine in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2:243-247, 1987.
7. De la Serna J, Praga M, Gilsanz F, Rodicio JL, Ruilope LM y Alcázar JM: Improvement in the erythropoiesis of chronic haemodialysis patients with desferrioxamine. *Lancet* I:1009-1011, 1988.
8. Altman P, Plowman D, Marsh F y Cunningham J: Aluminium chelation therapy in dialysis patients: evidence for inhibition of haemoglobin synthesis by low levels of aluminium. *Lancet* I:1012-1015, 1988.
9. Altman P, Dhanesha V, Hamon C, Cunningham J, Blair J y Marsh F: Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity. *Lancet* II:7-12, 1989.
10. Casati S, Passerini P, Campise MR, Graziani G, Cesana B, Perisci M y Ponticelli C: Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 295:1017-1020, 1987.
11. Ekert H y Rawlinson I: Deferoxamine and favism. *N Engl J Med* 312:1260, 1985.
12. Fargion S, Cappellini MD, Sampietro M, Piperno A y Fiorelli G: Correction of anaemia by desferrioxamine in a patient with alcoholic cirrhosis. *Lancet* II:166, 1988.
13. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, Logan W, Mitchell D, Ricci G, Skarf B, Taylor M y Freedman MH: Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 314:869-873, 1986.
14. Boelaert JR, Fennes AZ y Coburn JW: Mucormycosis among patients on dialysis. *N Engl J Med* 321:190-191, 1989.
15. Potasman I y Better OS: The role of secondary hyperparathyroidism in the anemia of chronic renal failure. *Nephron* 33:229-334, 1983.
16. Eschbach JW y Adamson JW: Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *Am J Kidney Dis* 11:203-209, 1988.