

Influencia del tratamiento de la anemia sobre la secreción de eritropoyetina en pacientes dializados

J. L. Teruel, M. Fernández Lucas, J. Pascual, J. J. Villafruela, R. Marcén, C. Gámez, J y Ortuño
Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Hemos determinado el nivel de eritropoyetina inmunorreactiva en 64 pacientes tratados con hemodiálisis, todos ellos con anemia no ferropénica. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos de acuerdo al tratamiento de la anemia que estaban recibiendo en ese momento. Grupo A: ocho casos tratados con decanoato de nandrolona (200 mg/semana). Grupo B: 26 pacientes que estaban recibiendo eritropoyetina recombinante por vía intravenosa. Grupo C: 30 pacientes sin tratamiento específico para la anemia. Para evitar la interferencia entre la eritropoyetina endógena y la eritropoyetina recombinante, todas las determinaciones han sido realizadas antes de la primera diálisis de la semana (sesenta y ocho horas después de la última dosis de eritropoyetina recombinante en los pacientes del grupo B). La concentración de hemoglobina era similar en los tres grupos (9,4, 9,5 y 9,2 g/dl, respectivamente); sin embargo, el nivel de eritropoyetina inmunorreactiva era mayor en los pacientes del grupo A: 11,6 (4,1-44,4) mUI/ml (media geométrica y rango), con respecto al grupo B: 3,4 (1,3-11,5) ($p < 0,001$), y al grupo C: 6,4 (1,4-20,4) ($p < 0,05$), y menor en el grupo B con respecto al C ($p < 0,001$). Estos resultados no estaban influenciados por la diferente composición de los grupos según sexo, edad y nefropatía de base. Los anabolizantes esteroideos producen un aumento de la secreción de eritropoyetina endógena, la cual es inhibida por la administración de eritropoyetina recombinante.

Palabras clave: **Eritropoyetina inmunorreactiva. Anabolizantes esteroideos. Eritropoyetina recombinante.**

INFLUENCE OF THE TREATMENT OF THE ANEMIA ON ERYTHROPOIETIN SECRETION AMONG DIALYSED PATIENTS

SUMMARY

Immunoreactive serum erythropoietin levels were measured in 64 anemic hemodialysis patients without iron deficiency. The patients were divided in three groups according to different treatments of anemia: Group A, 8 patients receiving nandrolone decanoate, 200 mg/week; Group B, 26 patients receiving intravenous recombinant erythropoietin, and Group C, 30 patients without specific treatment for anemia. All determinations were made just before the first hemodialysis session of the week, 68 hours after the last eryth-

ropoietin injection in Group B, to avoid interferences between endogenous erythropoietin and exogenous recombinant erythropoietin. Hemoglobin concentrations were similar in the three groups (9.4, 9.5, 9.2 g/dl respectively). However, immunoreactive serum erythropoietin levels were higher in patients from group A: 11.6 (4.1-44.4) mU/ml, geometric mean (range) than in groups B: 3.4 (1.3-11.5) mU/ml ($p < 0,001$) and C: 6.4 (1.4-20.4) mU/ml ($p < 0,05$) and lower in patients from group B than in those from Group C ($p < 0,001$). Sex, age and underlying renal disease distribution were similar in all groups.

We conclude that androgens induce an increase in endogenous erythropoietin secretion. This increase is inhibited by recombinant erythropoietin administration.

Key words: **Immunoreactive erythropoietin, Androgens, Erythropoietin.**

Introducción

La codificación del gen de la eritropoyetina ha permitido la obtención de eritropoyetina recombinante para su utilización terapéutica. Una ventaja adicional de esta línea de investigación ha sido la obtención de anticuerpos específicos y la aparición de radioinmunoanálisis capaces de detectar pequeñas concentraciones de eritropoyetina en suero. La existencia de un método analítico específico, muy sensible y de fácil accesibilidad, constituía el paso imprescindible para conocer los mecanismos que regulan la secreción de eritropoyetina tanto en situación normal como en diversas enfermedades.

En los pacientes anémicos con función renal normal, la concentración sérica de eritropoyetina aumenta exponencialmente conforme disminuye el hematocrito¹. En la insuficiencia renal crónica, los niveles de eritropoyetina son inferiores a los observados en otras situaciones con niveles de hemoglobina comparables, y no existe la relación inversa entre eritropoyetina y homoglobina²⁻⁶; en algunos estudios dicha relación es positiva⁶⁻⁸.

El 90 % de la eritropoyetina es producida en el riñón por células peritubulares corticales. No se han objetivado depósitos de la hormona; conforme se sintetiza, es secretada en forma activa⁹. La vida media, calculada mediante la administración de eritropoyetina humana recombinante, varía entre cinco y trece horas^{10,11}. Los mecanismos de metabolismo o eliminación no son suficientemente conocidos. Ni la vida media de la hormona ni el volumen de distribución están alterados en la insuficiencia renal crónica¹¹. Los cambios en la concentración de la eritropoyetina circulante reflejan fundamentalmente cambios en la secreción de la misma¹².

En el presente estudio analizamos la influencia de diversos tratamientos de la anemia sobre la secreción de la eritropoyetina endógena en 64 pacientes tratados con hemodiálisis periódicas.

Materiales y métodos

Hemos determinado la concentración sérica de eritropoyetina (eritropoyetina inmunorreactiva) en 64 pacientes

con insuficiencia renal crónica tratados con hemodiálisis periódicas. Se trataba de 32 varones y 32 mujeres con edad media de 51 ± 16 años (rango, 16-77) y una permanencia media en hemodiálisis de 63 ± 49 meses (rango, 1-164). Ninguno estaba anéfrico. Todos los pacientes tenían anemia y en el momento del estudio ninguno estaba ferropénico, según concentración de ferritina sérica e índice de saturación de la transferrina.

Los pacientes han sido divididos en tres grupos según el tratamiento para la anemia que estaban recibiendo.

Grupo A: ocho pacientes tratados con anabolizantes esteroideos (decanoato de nandrolona, 200 mg/semana por vía intramuscular). La duración de este tratamiento oscilaba entre cinco y veinte meses (media 11 ± 6 meses).

Grupo B: 26 pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO). La duración de este tratamiento era de 15 ± 8 meses (rango, 4-24). La rHuEPO era administrada tres veces a la semana por vía intravenosa, inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis. La dosis media era de 51 ± 19 U/kg/diálisis.

Grupo C: 30 pacientes sin tratamiento específico para su anemia.

En el momento del estudio ningún paciente estaba siendo tratado con hierro ni tenía hemorragia clínicamente detectable. Ninguno había sido transfundido en los tres meses previos.

En la tabla I se indica sexo, edad, tiempo en diálisis y nefropatía de base de cada grupo. La frecuencia de varones es mayor en el grupo A con respecto al B (0,88 vs 0,27, $p < 0,001$) y en el grupo C con respecto al B (0,60 vs 0,27, $p < 0,01$). No hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo entre los grupos A y C. La edad media de los pacientes es inferior en el grupo B con respecto al grupo A ($p < 0,001$) y al grupo C ($p < 0,05$). No hay diferencias con significación estadística en lo que respecta al tiempo medio de permanencia en diálisis. La prevalencia de poliquistosis es mayor en el grupo C con respecto al B ($p < 0,01$). No hay diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a las prevalencias de las restantes nefropatías de base.

La determinación de eritropoyetina se realizó inmediatamente antes del comienzo de la primera diálisis de la

Tabla I. Composición de cada uno de los grupos estudiados

	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Sexo:			
Varones.....	7	7	18
Mujeres.....	1	19	12
Edad (años).....	58 ± 6	44 ± 15	54 ± 16
Tiempo en diálisis (meses).....	71 ± 42	66 ± 53	58 ± 48
Nefropatía de base:			
Glomerulonefritis.....	1	10	6
Intersticiales.....	1	6	7
Poliquistosis.....	1	0	7
Nefroangiosclerosis.....	2	3	5
Otras-no filiadas.....	3	7	5

Grupo A: pacientes tratados con anabolizantes. Grupo B: pacientes tratados con rHuEPO. Grupo C: pacientes sin tratamiento específico para su anemia. Véase en el texto el análisis de los datos.

semana, después del período interdialítico largo. Se ha utilizado un método inmunoradiométrico con dos anticuerpos monoclonales (125I-EPO-COATRIA, BioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia).

Los valores de referencia obtenidos en un grupo de 126 donantes de sangre sanos oscilan entre 0,29 y 25,9 mUI/ml (media, 6,97). Los valores de referencia no presentan una distribución normal a no ser que sean transformados en logaritmos decimales.

Los resultados referentes a la concentración de eritropoyetina inmunorreactiva (iEPO) se expresan como medida geométrica y rango; para los estudios estadísticos se ha empleado su logaritmo decimal. En los restantes parámetros analíticos se utiliza la media aritmética y desviación estándar. Para la comparación de medias se ha empleado el test de Student, y para la comparación de porcentajes, el «chi cuadrado». El análisis estadístico se ha realizado con el programa SIGMA PLUS (Horus Hardware, SA).

Resultados

En el grupo total, la concentración de hemoglobina es de 9,3 ± 1,6 g/dl, el hematocrito, de 27,9 ± 4,8 %, y el ni-

vel de eritropoyetina inmunorreactiva, 5,4 mUI/ml (1,3-44,4).

En la tabla II se expresan, resultados en los tres grupos estudiados.

El hematocrito y la concentración de hemoglobina son similares en los tres grupos. Sin embargo, la concentración de iEPO es superior en los pacientes tratados con anabolizantes esteroideos ($p < 0,001$ con respecto al grupo B, y $p < 0,05$ con respecto al grupo C) y es inferior en los pacientes tratados con rHuEPO ($p < 0,001$ con respecto al grupo C).

Teniendo en cuenta que la composición de los tres grupos no era homogénea en lo que respecta a distribución por sexo, edad media y prevalencia de poliquistosis, hemos analizado la influencia de estas variables en el grupo de pacientes sin tratamiento específico para su anemia (tabla III). No hay diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subgrupos en lo que respecta a hematocrito, concentración de hemoglobina o niveles de iEPO. En este grupo de pacientes tampoco hemos observado una correlación lineal entre la concentración de iEPO y el hematocrito ($r = 0,10595$) o la concentración de hemoglobina ($r = 0,07974$).

Discusión

El papel de la eritropoyetina en la fisiopatología de la eritropoyesis era mal conocido debido, fundamentalmente, a la falta de un procedimiento analítico seguro. Este problema se ha solucionado en los últimos años con los nuevos métodos de radioinmunoanálisis, que han demostrado una gran sensibilidad y especificidad. Cuando los niveles de eritropoyetina obtenidos por radioinmunoanálisis se compararon con los obtenidos por procedimientos biológicos, se concluyó que la eritropoyetina circulante medida como iEPO era biológicamente activa^{2, 13, 14}. En el momento actual, el radioinmunoanálisis de la eritropoyetina ha desplazado a los bioanálisis utilizados previamente.

Tabla II. Concentración de hemoglobina (Hb, g/dl), hematocrito (Hto %) y eritropoyetina inmunorreactiva (iEPO, mUI/ml)

	Grupo A (n = 8)	Grupo B (n = 26)	Grupo C (n = 30)
Hb.....	9,4 ± 1,9	9,5 ± 1,1	9,2 ± 1,8
Hto.....	29,2 ± 5,7	28,2 ± 3,5	27,4 ± 5,7
iEPO.....	11,6 (4,1-44,4)	3,4 (1,3-11,5)	6,4 (1,4-20,4)

Grupo A: pacientes tratados con anabolizantes esteroideos. Grupo B: pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante. Grupo C: pacientes sin tratamiento especial para la anemia.

iEPO: $p < 0,001$ entre los grupos A y B y entre los grupos B y C.
 $p < 0,05$ entre los grupos A y C.

Tabla III. Grupo de pacientes sin tratamiento específico de la anemia: influencia del sexo, edad y nefropatía de base

	Hemoglobina (g/dl)	Hematocrito (%)	iEPO (mU/ml)
Varones..... (n = 18)	9,3 ± 1,8	27,8 ± 5,7	7,5 (2,8-20,4)
Mujeres..... (n = 12)	8,9 ± 1,9	26,7 ± 5,9	5 (1,4-11,1)
Edad > 50 años..... (n = 19)	9,5 ± 2	28,5 ± 5,9	7,5 (2-20,4)
Edad < 50 años..... (n = 11)	8,6 ± 1,5	25,4 ± 4,9	4,8 (1,4-18)
Poliquísticos..... (n = 7)	8,4 ± 1,7	25,6 ± 5,6	6,9 (3-18)
Otras nefropatías..... (n = 23)	9,4 ± 1,8	27,9 ± 5,8	6,3 (1,4-20,4)

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, los niveles de eritropoyetina son mucho más bajos de los existentes en otros pacientes no urémicos con un grado de anemia comparable. Sin embargo, ni la vida media ni el volumen de distribución de la eritropoyetina sufren modificaciones¹¹. La concentración de iEPO sigue siendo un reflejo de la síntesis y secreción renal de la hormona.

En nuestro estudio hemos observado que la producción de eritropoyetina en pacientes tratados con hemodiálisis está influida por el tratamiento de la anemia. A igualdad de concentración de hemoglobina y de hematocrito, la concentración de iEPO es mayor en pacientes tratados con anabolizantes esteroideos y menor en los pacientes tratados con rHuEPO.

Hace más de veinte años que se comprobó una mejoría de la anemia de los pacientes dializados mediante la administración de anabolizantes esteroideos^{15, 16}. Su mecanismo de acción no está claramente establecido: la opinión generalizada es que actúan a través de un aumento de la secreción de la eritropoyetina endógena¹⁷, aunque también pueden aumentar la sensibilidad de las células precursoras de la serie roja a los niveles de eritropoyetina circulante¹⁸. La mayor concentración de iEPO detectada en nuestros pacientes tratados con anabolizantes esteroideos demuestra que estas hormonas aumentan la producción de eritropoyetina endógena. La ausencia prácticamente constante de respuesta en pacientes anéfricos^{17, 19-21} sugiere que el incremento de iEPO es debido a un aumento de la síntesis renal de eritropoyetina.

Hay tres estudios que analizan la evolución de los niveles de iEPO tras la administración de rHuEPO²²⁻²⁴ y en ninguno de ellos se objetivaron variaciones de la iEPO. Nuestros resultados son diferentes. La concentración de iEPO es menor en los pacientes tratados con rHuEPO. Hay que tener en cuenta que el radioinmunoanálisis no diferencia entre la eritropoyetina endógena y la eritropoyetina recombinante. La determinación de iEPO se ha realizado en todos los casos inmediatamente antes de la primera diálisis de la semana; esto significa que en el grupo tratado con rHuEPO, la última dosis había sido adminis-

trada por vía intravenosa sesenta y ocho horas antes. De acuerdo con los diferentes estudios farmacocinéticos^{11, 22, 25, 26}, el nivel de iEPO en ese momento corresponde exclusivamente a la eritropoyetina endógena. Este aspecto metodológico puede explicar en parte los diferentes resultados obtenidos por otros autores²³. Según nuestros datos, la administración de eritropoyetina exógena provoca una supresión de la producción de eritropoyetina endógena.

Los tres grupos estudiados no son homogéneos en cuanto a edad, distribución por sexo y nefropatía de base. Pero de los resultados del análisis realizado en el grupo de pacientes sin tratamiento específico de la anemia se deduce que las diferencias en los niveles de iEPO no pueden atribuirse a la diferente composición de los grupos.

Nuestros resultados indican que el riñón enfermo mantiene una cierta capacidad de regulación de la secreción de eritropoyetina. Determinados estímulos, como una pérdida aguda de sangre²⁷ o el tratamiento con anabolizantes esteroideos, pueden incrementar la secreción de eritropoyetina. La administración de eritropoyetina recombinante, por el contrario, tiene un efecto inhibitorio. La deficiencia relativa de eritropoyetina existente en la insuficiencia renal crónica debe atribuirse a una alteración del sensor renal de oxígeno que regula la producción de la hormona, más que a la incapacidad de síntesis de la misma por el riñón enfermo.

Bibliografía

1. Erslev AJ: Erythropoietin. *N Eng J Med*, 324:1339-1344, 1991.
2. Naets JP, García JF, Toussaint C, Buset M y Waks D: Radioimmunoassay of erythropoietin in chronic uraemia or anephric patients. *Scand J Haematol*, 37:390-394, 1986.
3. McGonigle RJS, Wallin JD, Shaddock RK y Fisher JW: Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int*, 25:437-444, 1984.
4. Urabe A, Saito T, Fukamachi H, Kubota M y Takatu F: Serum erythropoietin titers in the anemia of chronic renal failure and other hematological states. *Int J Cell Cloning*, 5:202-208, 1987.
5. Chandra M, Miller ME, García JF, Mossey RT y McVicar M: Serum im-

- munoreactive erythropoietin levels in patients with polycystic kidney disease as compared with other hemodialysis patients. *Nephron*, 39:26-29, 1985.
6. Pavlovic-Kentera V, Clemons GK, Djukanovic LJ y Biljanovic-Paunovic L: Erythropoietin and anemia in chronic renal failure. *Exp Hematol*, 15:785-789, 1987.
 7. De Klerk G, Wilmink JM, Rosengarten PCJ, Vet RJWM y Goudsmit R: Serum erythropoietin titers in anemia of chronic renal failure. *J Lab Clin Med*, 100:720-734, 1982.
 8. Muller-Wiefel DE y Schäfer K: Serum erythropoietin levels in children with chronic renal failure. *Kidney Int*, 15:570-576, 1983.
 9. Sherwood JB y Glodwasser E: Extraction of erythropoietin from normal kidneys. *Endocrinology*, 103:866-870, 1978.
 10. Egrie JC, Eschbach JW, McGuire T y Adamson JW: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin administered to hemodialysis patients. *Kidney Int*, 33:262, 1988.
 11. Kindler J, Eckardt KU, Ehmer B, Jandeleit K, Kurtz A, Schreiber A, Scigalla P y Sieberth HG: Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients with various degrees of renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 4:345-349, 1989.
 12. Eckardt KU y Bauer C: Erythropoietin in health and disease. *Eur J Clin Inv*, 19:117-127, 1989.
 13. Rege AB, Brookins J y Fisher JW: A radioimmunoassay for erythropoietin: serum levels in normal human subjects and patients with hemopoietic disorders. *J Lab Clin Med*, 100:829-843, 1982.
 14. Garcia JF, Ebbe SN, Hollander L, Cutting HO, Miller ME y Cronkite EP: Radioimmunoassay of erythropoietin: circulating levels in normal and polycythemic human beings. *J Lab Clin Med*, 99:624-635, 1982.
 15. DeGowin RL, Lavender AR, Forland M, Charleston D y Gottschalk A: Erythropoiesis and erythropoietin in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and testosterone. *Ann Intern Med*, 72:913-918, 1970.
 16. Richardson JR y Weinstein MB: Erythropoietic response of dialyzed patients to testosterone administration. *Ann Intern Med*, 73:403-407, 1970.
 17. Neff MS, Goldberg J, Slifkin RF, Eiser AR, Calamia V, Kaplan M, Baez A, Gupta S y Mattoo N: A comparison of androgens for anemia in patients on hemodialysis. *N Eng J Med*, 304: 871-875, 1981.
 18. Kalmanti M, Dainiak N, Martino J, Dewey M, Kulkarni V y Howard D: Correlation of clinical and *in vitro* erythropoietic responses to androgens in renal failure. *Kidney Int*, 22:383-391, 1982.
 19. Von Hartitzsch B y Kerr DNS: Response to parenteral iron with and without androgen therapy in patients undergoing regular hemodialysis. *Nephron*, 17:430-438, 1976.
 20. Fried W, Jonasson O, Lang C y Schwartz F: The hematologic effect of androgens in uremic patients. *Ann Intern Med*, 79:823-827, 1973.
 21. Ball JH, Lowrie EG, Hampers CL y Merrill JP: Testosterone therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 4:91-98, 1975.
 22. Scigalla P, Wiecezorek L y Bicker U: Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin: European experience. En Garlick MB, ed. *Erythropoietin in clinical applications*. New York: Marcel Dekker, Inc, 141-182, 1990.
 23. Besarab A, Morris E y Caro J: Effect of exogenous recombinant human erythropoietin on endogenous erythropoietin levels. *Am J Soc Nephrol*, 1:395, 1990.
 24. Czaplak K, MacDougall AI, McMillan MA y Mitchell A: Does haemoglobin response correlate with serum erythropoietin concentration in treatment of anaemia in chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant*, 6:222-223, 1991.
 25. MacDougall IC, Roberts D, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA y Williams JD: Pharmacokinetics of intravenous, intraperitoneal and subcutaneous recombinant erythropoietin in patients on CAPD. *Contr Nephrol*, 76:112-121, 1989.
 26. Neumayer HH, Brockmüller J, Fritschka E, Roots I, Scigalla P y Wattenberg M: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin after SC administration and in long-term IV treatment in patients on maintenance hemodialysis. *Contr Nephrol*, 76:131-142, 1989.
 27. Walle AJ, Wong GY, Clemons GK, Garcia JF y Niedermayer W: Erythropoietin-hematocrit feedback circuit in anemia of end-stage renal disease. *Kidney Int*, 31:1205-1209, 1987.