

COMUNICACIONES BREVES

Cambios en el recuento plaquetario: ¿Un fenómeno primario de la eritropoyetina?

F. Caravaca, M. C. García, A. Aparicio, J. M. Vagace, M. Arrobas, J. Cubero, J. L. Pizarro, J. Espárrago y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz (España).

Introducción

Durante el tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO) es frecuente observar un incremento en el número de plaquetas^{1,3}. Este aumento en el recuento plaquetario ocurre durante los primeros meses de tratamiento y el número de plaquetas no suele sobrepasar los límites de la normalidad. Otras características de este fenómeno son: la de no ocurrir en todos los pacientes, incluso en no todas las series clínicas publicadas⁴, y ser más proclives a este incremento los pacientes tratados con EPO por vía intravenosa que los tratados por vía subcutánea⁵.

Aparte de los conocidos efectos de la EPO sobre la serie roja de la hemopoyesis, se ha demostrado por estudios experimentales que esta hormona puede estimular las unidades formadoras de colonias megacariocitarias, incrementando de esta forma la megacariopoyesis^{6,7}. La magnitud clínica de este efecto en pacientes urémicos en tratamiento con EPO ha sido sugerida⁸, aunque no totalmente demostrada. Otros autores han interpretado estos cambios como un estímulo inespecífico de la depleción de hierro sobre las plaquetas^{1,9}, similar al que ocurre en determinadas anemias¹⁰. Tanto los que sostienen como hipótesis del aumento del recuento plaquetario un efecto primario de la eritropoyetina⁸ como los que sugieren un efecto secundario a través de la depleción de hierro^{1,9}, nunca han demostrado una correlación entre los marcadores convencionales de este metal con el número de plaquetas.

La ferritina sérica es un marcador útil del estado de los depósitos y disponibilidad del hierro en pacientes en hemodiálisis^{11,12}, aunque su fiabilidad para descartar sideropenia en estos pacientes ha sido criticada por varios investigadores^{13,14}. La ferritina eritrocitaria es un residuo de

la ferritina eritroblástica, cuya síntesis celular depende del balance entre la disponibilidad de hierro en la médula ósea y el consumo de éste para la formación de hemoglobina. Su estudio, por tanto, podría proporcionar un diagnóstico más fiable tanto de la sideropenia absoluta como de la relativa (el organismo es incapaz de movilizar todo el hierro que demanda la síntesis de hemoglobina, aunque no exista una depleción verdadera de los depósitos tisulares)¹⁵.

Con el objetivo de determinar la existencia o no de una correlación entre los marcadores de hierro, incluyendo la ferritina eritrocitaria, y el recuento plaquetario, se realizó un estudio transversal en dos grupos de pacientes en hemodiálisis que estaban o no en tratamiento con EPO.

Pacientes y métodos

En este estudio se incluyeron 29 pacientes en hemodiálisis (edad media \pm DE 47 \pm 14 años, 7 varones y 22 mujeres) que estaban siendo tratados con EPO durante un tiempo medio de 10 meses (rangos entre 6 y 24 meses). La dosis media de EPO (Eprex, Cilag) era de 128 U/kg/semana (rango, 45-375), que era administrada por vía subcutánea tres veces por semana. Dieciocho pacientes en hemodiálisis (edad media \pm DE 57 \pm 15, 7 varones y 11 mujeres) que nunca habían recibido tratamiento con EPO sirvieron como grupo control. Ninguno de los pacientes presentaba enfermedad hematológica o sistémica (lupus eritematoso, hipersplenismo, etc.) capaz de influir en el recuento plaquetario. Cuatro pacientes estaban recibiendo antiagregantes plaquetarios (aspirina-dipiridamol, dos; ticlopidina uno y ditazol, uno). En el grupo de pacientes en tratamiento con EPO, 18 estaban siendo dializados con filtro de cuprofán, cuatro con polisulfona y siete con membrana de AN69. En el grupo control, 10 pacientes estaban siendo dializados con filtro de cuprofán, dos con polisulfona y seis con AN69.

El tratamiento con sales de hierro fue suspendido seis semanas antes del estudio en todos los pacientes y ninguno de ellos había recibido transfusiones sanguíneas en los últimos tres meses.

Todas las muestras sanguíneas se sacaron antes de la

Recibido: 20-XI-92.
En versión definitiva: 11-II-93.
Aceptado: 11-II-93.

Correspondencia: Dr. F. Caravaca.
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina.
06080 Badajoz.

sesión de hemodiálisis, analizando los siguientes parámetros: índices eritrocitarios y recuento de plaquetas (muestras extraídas en tubos con EDTA) mediante Coulter (modelo STKR, Hialeah, USA), ferritina sérica mediante ensayo inmunoradiométrico (IRMA) con anticuerpo policlonal (RIA-gnost Ferritin, Behring, Marburg, Alemania), Fe y TIBC (Total Iron Binding Capacity) mediante colorimetría. La ferritina eritrocitaria se determinó por el método de Van Der Weyden¹⁶, utilizando el mismo IRMA que la ferritina sérica para el estudio de la concentración de ferritina en el hemolizado. El resultado de la ferritina eritrocitaria se expresa en atogramos por célula (ag/cel) ($1 \text{ ag} = 10^{-18} \text{ g}$).

Métodos estadísticos: Los resultados se expresan en media aritmética y desviación estándar. Para la comparación entre dos medias se utilizó el test de Student para datos no pareados. Para la correlación de variables cuantitativas se utilizó el método de regresión lineal de Pearson. Se optó por la transformación logarítmica de aquellas variables que presentaron una distribución sesgada (ferritina eritrocitaria). Se consideró una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Las características hematológicas y bioquímicas de los dos grupos estudiados se muestran en la tabla I. Aparte de las diferencias esperables en el hematocrito entre ambos grupos, no se observó ninguna otra diferencia estadísticamente significativa con el resto de los índices eritrocitarios analizados. El recuento plaquetario fue similar en ambos grupos y únicamente se observó un volumen plaquetario medio mayor en los pacientes tratados con EPO ($8,52 \pm 0,75$ frente $7,93 \pm 0,84 \text{ fL}$, $p = 0,016$, IC 95 % de la diferencia 0,116, 1,06). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los marcadores de hierro entre ambos grupos.

En el grupo de pacientes tratados con EPO, el recuento plaquetario se correlacionó inversamente con el logaritmo de la ferritina eritrocitaria (fig. 1), pero no existió correlación estadísticamente significativa entre el número de plaquetas y la ferritina sérica ($r = -0,31$) o la saturación de transferrina ($r = -0,24$). El recuento plaquetario en este

Tabla I. Características hematológicas y bioquímicas de los grupos estudiados.

	EPO	No-EPO
Hct (%)	$30,7 \pm 4^*$	$24,3 \pm 2$
Ferritina sérica ($\mu\text{g/l}$)	197 ± 225	221 ± 262
Sat. transferrina %	$30,8 \pm 14$	$35,1 \pm 18$
Ferritina eritrocitaria (ag/cél)	$23,6 \pm 39$	$20,0 \pm 29$
Plaquetas ($\times 1.000/\text{mm}^3$)	204 ± 57	215 ± 97
Volumen plaquetario (fL)	$8,52 \pm 0,75^{**}$	$7,93 \pm 0,84$

* $p < 0,001$; ** $p = 0,016$.

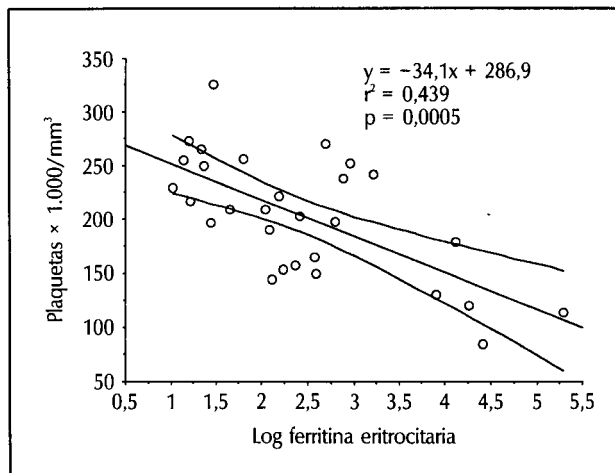


Fig. 1.—Regresión entre el recuento plaquetario y la transformación logarítmica de la ferritina eritrocitaria. Se representa la recta de regresión y los intervalos de confianza del 95 %. El coeficiente de regresión está expresado en su valor ($r = -0,66$) al cuadrado.

grupo tampoco se correlacionó con la dosis de EPO o el tiempo en tratamiento con esta hormona.

En el grupo de pacientes no tratados con EPO no se observó ninguna correlación entre el recuento plaquetario y los marcadores de hierro, incluyendo la ferritina eritrocitaria.

No se observó ninguna relación entre el número de plaquetas y la membrana de diálisis utilizada en ambos grupos.

Discusión

Los resultados de este estudio muestran una correlación entre el recuento plaquetario de los pacientes tratados con EPO y la ferritina eritrocitaria, pero no con los marcadores convencionales de hierro (ferritina sérica y saturación de transferrina). En los pacientes no tratados con EPO, el recuento plaquetario fue totalmente independiente del estatus del hierro. Aunque el estudio es transversal y no analiza los cambios que se pudieran producir en el recuento plaquetario a lo largo del tratamiento con EPO, sí demuestra una clara diferencia en cuanto a la relación entre el número de plaquetas y la ferritina eritrocitaria según los pacientes estuvieran o no tratados con EPO.

La ferritina eritrocitaria podría ser un mejor marcador de la sideropenia en pacientes con hemodiálisis tanto en los no tratados con EPO¹⁷ y, quizá mejor aún, en aquellos tratados con EPO¹⁸, ya que la incidencia de sideropenia relativa puede ser mayor en este grupo de pacientes. De esta forma, la relación inversa entre el recuento plaquetario y la ferritina eritrocitaria apoya la hipótesis de que la sideropenia absoluta o relativa podría estar implicada en el aumento del número de plaquetas, pero sólo en

presencia de eritropoyetina. Otros tipos de anemia que se asocian a una elevación del recuento plaquetario también cumplen estas características: ferropenia absoluta o relativa y niveles elevados de eritropoyetina endógena¹⁰.

Esta hipótesis explicaría más fácilmente por qué el aumento de plaquetas es inconstante entre los pacientes tratados con EPO, ocurre más frecuentemente durante la fase de inducción o cuando la EPO se administra por vía endovenosa (mayor probabilidad de sideropenia relativa) y, en cambio, es independiente de la dosis.

Es improbable que el aumento moderado, y siempre dentro de los límites de la normalidad, del número de plaquetas pueda estar implicado en el aumento de trombogénesis que se ha atribuido al tratamiento con EPO. Sí es más probable que determinados cambios cualitativos de estas plaquetas puedan explicar un aumento en su capacidad de agregación^{19,20}. A este respecto hay que señalar el aumento del volumen plaquetario medio que se observó en el grupo de pacientes tratados con EPO. Este hallazgo puede ser interpretado como un signo indirecto de un aumento de producción y liberación de plaquetas más jóvenes y, por tanto, de mayor tamaño, frente a unas plaquetas más pequeñas y posiblemente con menor capacidad de agregación características de la uremia terminal, aunque el valor de este hallazgo se ve mermado por la utilización de EDTA como anticoagulante de las muestras por su posible interferencia en el volumen plaquetario.

Bibliografía

1. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne K, Delano BG, Downing MR y Egrie JC: Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical study. *Ann Intern Med*, 111:992-1000, 1989.
2. Huraib S, Al-Momem AK, Gader AMA, Mitwalli A, Sulimani F y Abu-Aisha H: Effect of recombinant human erythropoietin on the hemostatic system in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 36:252-257, 1991.
3. Lai KN, Yin JA, Li PKT, Yuen PMP y Lui SF: Effects of subcutaneous administration of recombinant human erythropoietin on plasma protein C, protein S and antithrombin III levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs*, 15:264-268, 1992.
4. Tsao CJ, Kao RH, Cheng TY, Huang CC, Chang SL y Lee FN: The effect of recombinant human erythropoietin on hemostatic status in chronic uremic patients. *Int J Hematology*, 55:197-203, 1992.
5. Scigalla P, Ehmer B, Herrmann Z, Messinger D y Wieczorek L: Subcutaneous application of recombinant human erythropoietin. The optimal route of administration. *Nieren - und Hochdruckkrankheiten*, 21:114-119, 1992.
6. Clark DA y Dessypris EN: Effects of recombinant erythropoietin on murine megakaryocytic colony formation in vitro. *J Lab Clin Med*, 108:423-429, 1986.
7. Berridge MV, Fraser JK, Carter JM y Lin FK: Effects of recombinant human erythropoietin on megakaryocytes and on platelet production in the rat. *Blood*, 72:970-977, 1988.
8. Horina JH, Schmid CR, Roob JM, Winkler HM, Samitz MA, Hammer HF, Poggitsch H y Krejs GJ: Bone marrow changes following treatment of renal anemia with erythropoietin. *Kidney Int*, 40:917-922, 1991.
9. Spivak JL: Erythropoietin: a brief review. *Nephron*, 52:289-294, 1989.
10. Jackson CW, Simone JV y Edwards CC: The relationship of anemia and thrombocytosis. *J Lab Clin Med*, 84:356-368, 1974.
11. Aljama P, Ward MK, Pierides AM, Eastham EJ, Ellis HA, Feest TG, Conceição S y Kerr DNS: Serum ferritin concentrations: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialyzed patients. *Clin Nephrol*, 10:101-104, 1978.
12. Lynn KL, Mitchell TR y Shepperd J: Serum ferritin concentration in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*, 14:124-127, 1980.
13. Van de Vyver FL, Vanheule AA, Majeyne WM, D'Haese P, Blox PP, Bekaert AB, Buysens N, De Keersmaecker W y De Broe ME: Serum ferritin as a guide for iron status in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 26:451-458, 1984.
14. Ali M, Fayemi AO, Frascino J, Rigolosi R, Braun EV y Singer R: Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet*, 652-655, 1982.
15. Cazzola M, Dezza L, Bergamaschi G, Barosi G, Bellotti V, Cladera D, Ciriello MM, Quaglini S, Arosio P y Ascarei E: Biologic and clinical significance of red cell ferritin. *Blood*, 62:1078-1087, 1983.
16. Van Der Weyden MB, Fong H, Hallam L y Bredahl MJ: A rapid and simple assay for human erythrocyte ferritin. *Clin Chem Acta*, 127:397-401, 1983.
17. Brunati C, Piperno A, Guastoni C, Perrino ML, Civati G, Teatini U, Perego A, Fiorelli G y Minetti L: Erythrocyte ferritin in patients on chronic hemodialysis treatment. *Nephron*, 54:219-223, 1990.
18. Caravaca F, Vagace JM, Aparicio A, Groiss J, Pizarro JL, Alonso N, García MC, Arrobas M, Cubero J, Espárrago J y Sánchez-Casado E: Assessment of iron status by erythrocyte ferritin in uremic patients with or without rHu erythropoietin treatment. *Am J Kidney Dis*, 20:249-254, 1992.
19. Malyszko J, Mazerska M, Azzadin A, Malyszko J, Mysliwiec M y Buczek W: Serotonin is involved in the effect of erythropoietin on haemostasis in uremic patients. Abstract Book XXIXth Congress EDTA-ERA p. 196, Paris, 1992.
20. Cases A, Escolar G, Reverter JC, Ordinas A, López-Pedret J, Revert L y Castillo R: Recombinant human erythropoietin treatment improves platelet function in uremic patients. *Kidney Int*, 42:668-672, 1992.