

# Evolución del tratamiento de la anemia: 29 años en hemodiálisis

Helena Marco-Rusiñol, Joaquín Martínez-García, Esther Martínez-Camps

Unidad de Hemodiálisis. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

*Nefrologia Sup Ext 2012;3(5):48-51*

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11720

### INTRODUCCIÓN

La anemia es una de las complicaciones más comunes de la enfermedad renal crónica. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son el tratamiento de elección para la anemia en la enfermedad renal crónica, demostrándose seguros y eficaces<sup>1-4</sup>.

Antes de la utilización de los AEE, la hemosiderosis era un problema frecuente en los pacientes en hemodiálisis con requerimiento de transfusiones periódicas<sup>5-7</sup>. La acumulación masiva de hierro puede producir toxicidad a nivel hepático, pancreático, cardíaco y muscular, entre otros<sup>5,8-11</sup>, lo que obliga a un diagnóstico preciso y a su oportuno tratamiento.

Nosotros presentamos el caso de un paciente en programa crónico de hemodiálisis desde hace 29 años. Esto nos permite seguir la evolución del tratamiento de la anemia desde la necesidad de transfusiones periódicas hasta la actualidad, con el uso de los AEE.

### CASO CLÍNICO

Varón de 78 años de edad sin antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes ni dislipemia. Infección por el virus de la hepatitis C, diagnosticado en 1989. Arritmia cardíaca por fibrilación auricular diagnosticada en 1997, en tratamiento con amiodarona. Accidente isquémico transitorio diagnosticado en diciembre de 2001.

Desde el punto de vista renal, presenta enfermedad renal crónica estadio 5, secundaria a poliquistosis hepatorenal. Inició programa crónico de hemodiálisis en marzo de 1983. Recibió un trasplante renal de donante cadáver en septiembre de 1983. Presentó disfunción crónica del injerto con progresivo deterioro de la función renal, reiniciando programa de hemodiálisis en agosto de 1985. Durante el periodo que estuvo trasplantado presentó reiterados episodios de infecciones quísticas renales, motivo por el que se le practicó nefrectomía bilateral en junio de 1985. En mayo de 1986 se le practicó trasplante de riñón por hematuria macroscópica y anemia grave.

### Diagnóstico de la hemosiderosis

Desde el reinicio del programa crónico de hemodiálisis en 1985 el paciente requirió transfusiones periódicas frecuentes (75 transfusiones en 5 años) para intentar mantener cifras de hemoglobina entre 75-80 g/l. Clínicamente destacaba hiperpigmentación cutánea (figura 1) con astenia marcada, y analíticamente mostraba cifras de hemoglobina de 75 g/l, con niveles de ferritina elevados (> 2000 mcg/l) y alteración de las pruebas de función hepática, sospechándose el diagnóstico de hemosiderosis. Dada la imposibilidad de realizar biopsia hepática (poliquistosis hepática y plaquetopenia), se realizó la confirmación diagnóstica mediante resonancia magnética nuclear (RMN), objetivándose una marcada hipointensidad hepatoesplénica compatible con hemosiderosis (figura 2).

### Tratamiento de la hemosiderosis

#### Deferoxamina

Con el diagnóstico de hemosiderosis se inició tratamiento con deferoxamina, a dosis de 5 mg/kg, durante las sesiones de hemodiálisis. Pero persistió la necesidad de transfusiones periódicas y, con ello, la sobrecarga férrica.

#### Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Se inició tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en enero de 1990, a dosis de 30 U/kg/día de diálisis (3 sesiones por semana), ajustándose posteriormente según las cifras de hemoglobina. A los 12 meses del inicio de la rHuEPO se habían alcanzado cifras de hemoglobina estables, de entre 100-110 g/l, con dosis de 20 U/kg/día de diálisis, aunque persistiendo niveles de ferritina superiores a 2000 mcg/l (tabla 1). No hubo trombosis del acceso vascular ni variaciones en las cifras de presión arterial. No fue necesaria la prescripción de suplementos de vitamina B12 o ácido fólico.



**Figura 1.** Fotografía mostrando la hiperpigmentación cutánea en el momento del diagnóstico.



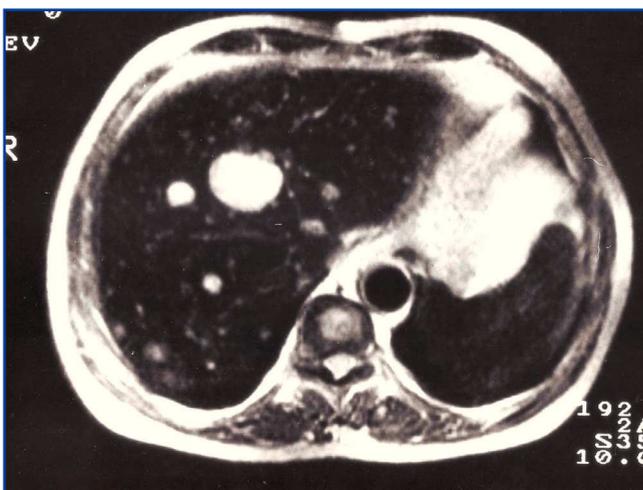
**Figura 3.** Fotografía mostrando la mejoría de la hiperpigmentación cutánea en el momento actual (junio 2012).

### Agentes estimulantes de la eritropoyesis asociados a flebotomías

Dada la buena evolución y tolerancia a la rHuEPO, en febrero de 1991 se planteó el tratamiento de la sobrecarga férrica, asociando flebotomías con dosis crecientes de rHuEPO e intentando obtener ferritinas estables o inferiores a 500 mcg/l.

Se realizó según protocolo (experiencia en siete pacientes de nuestro centro):

- Flebotomías iniciales de 50 ml/día de diálisis, ajustando la cantidad según evolución clínica.
- Dosis crecientes de rHuEPO hasta un máximo de 100 U/kg/día de diálisis, intentando mantener el hematocrito en 30-33%.



**Figura 2.** Imagen en T2 de una resonancia magnética nuclear donde destaca una marcada hipointensidad hepatoesplénica.

En diciembre de 1991, 10 meses tras el inicio del tratamiento, requirió como dosis media de rHuEPO 40 U/kg/día de diálisis, manteniendo hemoglobinas estables entre 110-120 g/l y flebotomía total de 4875 ml, y consiguiendo un descenso de la ferritina a 776 mcg/l (tabla 1), disminución de la hiperpigmentación cutánea y mejoría de la calidad de vida, aunque sin objetivarse cambios significativos en la RMN de control.

En marzo de 1992 se suspendieron las flebotomías por la no aceptación del paciente al tratamiento.

### Actualidad

Actualmente, este paciente sigue su programa crónico de hemodiálisis periódica de tres sesiones semanales. No ha precisado nuevas transfusiones desde el inicio de los AEE en 1990. Presenta cifras de hemoglobina de entre 105-115 g/l y de ferritina sérica de 200-350 mcg/l (tabla 1), en tratamiento con AEE. Las pruebas de función hepática se han normalizado y presenta una mejoría franca de la hiperpigmentación cutánea (figura 3). Clínicamente presenta buena calidad de vida, a pesar del tiempo de evolución de su enfermedad renal crónica y del tratamiento renal sustitutivo.

### DISCUSIÓN

La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis es un problema frecuente a causa del descenso de la eritropoyesis y la pérdida de sangre<sup>12</sup>. Antes de la utilización del tratamiento con AEE, algunos pacientes (como el nuestro) en programa crónico de hemodiálisis requerían transfusiones periódicas frecuentes. La transfusión de un concentrado de hematíes contiene aproximadamente 200 mg de hierro, y las pérdidas habituales de hierro son de 1,5 g al año<sup>6,12</sup>. Por lo tanto, no sorprende que la hemosiderosis fuera

## caso clínico

**Tabla 1.** Evolución de las cifras de hemoglobina, ferritina e índice de saturación en función del tiempo y el tratamiento recibido

Año	Tratamiento	Hemoglobina (g/l)	Ferritina (mcg/l)	Índice saturación (%)
1989	Transfusiones + DFO	75	3560	87
1990	rHuEPO	100	2000	
1991	rHuEPO + flebotomías	110	776	42
1994	rHuEPO	120	1910	69
2003	rHuEPO	110	250	32
2012	rHuEPO	111	342	40

DFO: deferoxamina; rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante.

un problema frecuente en los pacientes en hemodiálisis con requerimiento de transfusiones periódicas<sup>5-7</sup>.

La acumulación masiva de hierro puede producir disfunción multiorgánica en forma de miopatía, fibrosis hepática, miocardiopatía, insuficiencia pancreática u osteomalacia, entre otras<sup>5, 8-11</sup>, lo que obliga a un diagnóstico preciso y a su oportuno tratamiento.

La sospecha diagnóstica normalmente viene dada, al igual que en nuestro paciente, por la historia clínica de múltiples transfusiones, hiperpigmentación cutánea en la exploración física y niveles elevados de ferritina sérica en la analítica. Para la confirmación del diagnóstico, algunos autores apuntaban la necesidad de biopsia hepática, aunque las técnicas de imagen como la RMN demostraron ser técnicas también válidas y altamente sensibles y específicas para estudiar la sobrecarga férrica en los casos que hubiera contraindicación absoluta de biopsia hepática, como el caso de nuestro paciente, y también para realizar el seguimiento tras iniciar el tratamiento<sup>13-15</sup>. Se realizaban cortes axiales desde las bases pulmonares hasta el abdomen, con secuencias T1-T2 y con sincronización cardíaca, comparándose la intensidad de la señal emitida con la de la musculatura paraespinal y objetivándose una hipointensidad en los órganos afectados (hepatoesplénica en nuestro paciente).

El tratamiento de elección para la hemocromatosis idiopática sin insuficiencia renal son las flebotomías<sup>8</sup>, pero obviamente este tratamiento no era posible en estos pacientes, dada la anemia grave que padecían. El tratamiento con un quelante del hierro, deferoxamina, era recomendado al inicio del tratamiento con diálisis<sup>16,17</sup>. El uso de la deferoxami-

na, como hemos visto en nuestro paciente, tenía un éxito limitado, dada la dificultad de descender los niveles de hierro en pacientes que seguían requiriendo transfusiones periódicas, añadiéndose a esto la descripción de efectos secundarios adversos, como infecciones, trombocitopenia, hipotensión y toxicidad visual y auditiva<sup>18,19</sup>. Todo esto hacía deseable un tratamiento alternativo para las personas con hemosiderosis en hemodiálisis.

La posibilidad del uso de los AEE resolvía de forma eficaz y segura la anemia en estos pacientes, eliminando prácticamente el uso de transfusiones periódicas<sup>1-4</sup>. Sin embargo, en los pacientes con hemosiderosis se objetivó un descenso inicial rápido de los niveles de ferritina, con un estancamiento posterior de estos<sup>20</sup>. Para conseguir una mayor y más rápida movilización del hierro depositado en los órganos y, al mismo tiempo, tratar la anemia, se asoció la realización de flebotomías al aumento de las dosis de rHuEPO, demostrándose un método efectivo y seguro para tratar la anemia y reducir la sobrecarga férrica<sup>21-24</sup>, como se ha demostrado en nuestro paciente.

El uso y la experiencia actual de los AEE significa un avance importante en el tratamiento de nuestros pacientes, pudiéndose eliminar prácticamente la necesidad de transfusiones sanguíneas con una importante disminución de los casos de sobrecarga férrica.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

## CONCEPTOS CLAVE

- La hemosiderosis era un problema frecuente en los pacientes en hemodiálisis con requerimiento de transfusiones periódicas.
- La acumulación masiva de hierro puede producir disfunción multiorgánica.
- El tratamiento de elección de la hemosiderosis es la asociación de flebotomías y los AEE.
- El uso de los AEE ha disminuido notablemente la necesidad transfusional de los pacientes con enfermedad renal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
2. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989;321:158-63.
3. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;2:1175-8.
4. Schaefer RM, Hörl WH, Massry SG. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 1989;9:353-62.
5. Ali M, Fayemi AO, Rigolosi R, Frascino J, Marsden T, Malcolm D. Hemosiderosis in hemodialysis patients: an autopsy study of 50 cases. *JAMA* 1980;244:343-5.
6. Hakim RM, Stivelman JC, Schulman G, Fosburg M, Wolfe L, Imber MJ, et al. Iron overload and mobilization in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1987;10:293-9.
7. Crowley JP, Nealey TA, Metzger J, Pono L, Chazan JA. Transfusion and long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1987;147:1925-8.
8. Milder MS, Cook JD, Stray S, Finch CA. Idiopathic hemochromatosis, an interim report. *Medicine (Baltimore)* 1980;59:34-49.
9. Goldman M, Vanherweghem JL. Multiple blood transfusions and iron overload in patients receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:205-7.
10. Bregman H, Gelfand MC, Winchester JF, Manz HJ, Kneppshield JH, Schreiner GE. Iron-overload-associated myopathy in patients on maintenance haemodialysis: a histocompatibility-linked disorder. *Lancet* 1980;2:882-5.
11. Kothari T, Swamy AP, Lee JCK, Mangla JC, Cestero RVM. Hepatic hemosiderosis in maintenance hemodialysis patients. *Dig Dis Sci* 1980;25:363-8.
12. Longnecker RE, Goffinet JA, Hendler ED. Blood loss during maintenance hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1974;20:135-40.
13. Querfeld U, Dietrich R, Taira RK, Kangaroo H, Salusky IB, Fine RN. Magnetic resonance imaging of iron overload in children treated with peritoneal dialysis. *Nephron* 1988;50:220-4.
14. Bonkovsky HL, Slaker DP, Bills EB, Wolf DC. Usefulness and limitations of laboratory and hepatic imaging studies in iron-storage disease. *Gastroenterology* 1990;99:1079-91.
15. Chan PC, Liu P, Cronin C, Heathcote J, Uldall R. The use of nuclear magnetic resonance imaging in monitoring total body iron in hemodialysis patients with hemosiderosis treated with erythropoietin and phlebotomy. *Am J Kidney Dis* 1992;19:484-9.
16. Baker LR, Barnett MD, Brozovic B, Cattell WR, Ackrill P, McAlister J, et al. Hemosiderosis in a patient on regular hemodialysis: treatment by desferrioxamine. *Clin Nephrol* 1976;6:326-8.
17. Kovarik J, Irschik H, Graf H, Woloszczuk W, Meisinger V, Linkesch W, et al. Iron removal by desferrioxamine in patients on chronic hemodialysis—kinetic study and long-term results. *Contrib Nephrol* 1985;49:44-55.
18. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986;314:869-73.
19. Boelaert JR, van Roost GF, Vergauwe PL, Verbanck JJ, de Vroey C, Segaeert MF. The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1988;29:261-6.
20. El-Reshaid K, Seshadri MS. Endocrine abnormalities in hemodialysis patients with iron overload: reversal with iron depletion. *Nutrition* 1995;11:521-6.
21. Bilgrami S, Bartolomeo A, Synnott V, Rickles FR. Management of hemosiderosis complicated by coexistent anemia with recombinant human erythropoietin and phlebotomy. *Acta Haematol* 1993;89:141-3.
22. Doñate T, Martínez Camps E. Eritropoyetina y flebotomías: tratamiento de la hemosiderosis en la IRC en hemodiálisis. En: *Eritropoyetina: experiencias y casos*. España; Jansen-Cilag, eds.; 1995. p.89-93.
23. Lazarus JM, Hakim RM, Newell J. Recombinant human erythropoietin and phlebotomy in the treatment of iron overload in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;16:101-8.
24. McCarthy JT, Johnson WJ, Nixon DE, Jenson BM, Moyer TP. Transfusional iron overload in patients undergoing dialysis: treatment with erythropoietin and phlebotomy. *J Lab Clin Med* 1989;114:193-9.