

Pacientes en hemodiálisis con pobre respuesta a la eritropoyetina: ¿influye el control del calcio y fósforo?

A. Gascón, B. Moragrega, R. Moreno, R. Virto, R. Pernaute,
E. Castellón, J. Pérez, L.M. Lou, M.J. Aladrén, R. Gómez, P.J. Vives,
R. Álvarez, F.J. García, J. Castilla, J.A. Gutiérrez Colón,^a

PATIENTS IN HEMODIALYSIS WITH POOR RESPONSE TO ERYTHROPOIETIN: DOES CALCIUM AND PHOSPHORE CONTROL INFLUENCE?

Summary. Patients receiving recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) therapy show wide variability in their responsiveness to the drug. Insight into factors that influence sensitivity and response to rHu-EPO is essential for the adequate management of anaemia. The study included 187 hemodialysis (HD) patients on rHu-EPO treatment for more than twelve months. We divided the population in two groups according to the rHu-EPO dose: group A (n= 69), rHu-EPO > 124 UI/kg/week, and group B (n= 118), rHu-EPO < 125 UI/kg/week. It was observed that low serum calcium levels and increase serum aluminium levels were independent predictors of low response to rHu-EPO. Also, serum calcium levels were independent predictors of hemoglobin and erythropoietin dose: hemoglobin ratio. These data emphasize the role of calcium in erythropoiesis. Calcium is required for both extracellular and intracellular events during the interaction of rHu-EPO with its target cells. [DyT 2003; 24: 85-90]

Key words. Aluminium. Calcium. Erythropoietin.

Introducción

Las recomendaciones sobre el control y manejo de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica, indicadas por la *European Best Practice Guidelines*, aconsejan obtener cifras de hemoglobina (Hb) entre 11 y 12 g/dL con dosis medias de rHu-EPO inferiores a 125 UI/kg de peso/semana [1], cifras de ferritina superiores a 100 mg/dL e índices de saturación de la transferrina (IST) superiores a

20% [1]. Para alcanzar estos objetivos es importante conocer los factores que determinan la sensibilidad de la respuesta a la rHu-EPO. Hay factores como el sexo, la edad y el tiempo en diálisis que no se pueden modificar. Sin embargo, otros factores sí pueden controlarse. La deficiencia de hierro, tanto absoluta como funcional, es el factor más habitual que limita la respuesta a la rHu-EPO. Un adecuado tratamiento con hierro permite mejorar la respuesta a la rHu-EPO [2]. El incremen-

^a En representación de las diez Unidades Hospitalarias de Hemodiálisis de Aragón. Teruel, España.

Correspondencia:

Dr. Antonio Gascón Mariño. Servicio de Nefrología. Hospital Obispo Polanco. Avda. Ruiz Jarabo, s/n. Teruel. E-mail: agascon@hopl.insalud.es

Premio segundo mejor trabajo SEDYT 2003

© 2003, SEDYT

to de la dosis de diálisis también incrementa los niveles de Hb con menores requerimientos de rHu-EPO. La calidad del agua de diálisis, tanto química como biológica, favorece la respuesta a la rHu-EPO [3]. El hiperparatiroidismo secundario agudo y la toxicidad por aluminio condicionan una menor respuesta a la rHu-EPO [3]. Los procesos infecciosos e inflamatorios crónicos, con elevación de proteína c-reactiva y el descenso de albúmina, se asocian con resistencia a la rHu-EPO [4-6]. Otras causas menos relevantes de pobre respuesta a la rHu-EPO son el déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂, hemoglobinopatías, hemólisis, enfermedades de la médula ósea, deficiencia de carnitina, tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y la formación de anticuerpos contra la molécula de la eritropoyetina [4]. No obstante, aunque se puedan excluir todos estos factores, se mantiene una marcada variabilidad en la sensibilidad a la rHu-EPO, y el mecanismo exacto de este comportamiento no está aún claramente definido.

El objetivo del presente estudio es analizar las posibles causas de una menor respuesta a la rHu-EPO, en pacientes estables en HD desde hace más de un año y que precisaban dosis superiores a 124 UI/kg de peso/semana, con la finalidad de poder corregirlas y mejorar su eritropoyesis.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se trata de un estudio transversal que se realizó sobre 187 pacientes (52% hom-

Tabla I. Datos clínicos y analíticos de los 187 pacientes en estudio.

Edad (años)	65,8 ± 14,2
Tiempo en HD (años)	3,8 ± 3,7
Hemoglobina (g/dL)	11,4 ± 1,6
rHu-EPO (UI/kg/semana)	112,7 ± 65,8
IRE	10,3 ± 6,8
Creatinina (mg/dL)	8,8 ± 2,3
Albúmina (g/dL)	3,6 ± 0,3
Transferrina (mg/dL)	176,9 ± 35,3
Ferritina (ng/mL)	350,1 ± 262,7
IST (%)	29,2 ± 11,2
Calcemia (mg/dL)	9,6 ± 0,9
Fosforemia (mg/dL)	5,5 ± 1,6
PTHi (pg/mL)	317,4 ± 393,3
Aluminemia (ug/L)	28,1 ± 19,1
PRU (%)	66,7 ± 7,7
Datos expresados como media ± DE.	

bres y 48% mujeres), que se trataron con rHu-EPO subcutánea y en programa de HD estable, desde hace un año como mínimo. Se han separado dos grupos de pacientes en función de las necesidades de rHu-EPO: grupo A (n= 69), superiores a 124 UI/kg de peso/semana; grupo B (n= 118), inferiores a 125 UI/kg de peso/semana.

Parámetros analizados

Niveles de Hb (g/dL) y dosis de rHu-EPO (UI/kg de peso/semana). Índice de respuesta a la rHu-EPO (IRE): cociente entre dosis de rHu-EPO (UI/kg de peso/semana) y Hb (g/dL). Creatinina (mg/dL), al-

Tabla II. Datos clínicos y analíticos de los pacientes que precisan dosis de rHu-EPO > 124 UI/kg/semana (grupo A) y de los que reciben dosis de rHu-EPO < 125 UI/kg/semana (grupo B).

	Grupo A (n= 69)	Grupo B (n= 118)	p
Edad (años)	61,3 ± 17,0	68,6 ± 11,5	0,0006
Sexo (varones/mujeres)	33/36	64/54	0,3999
Tiempo en HD (años)	4,3 ± 3,9	3,5 ± 3,5	0,1958
Hemoglobina (g/dL)	11,1 ± 1,8	11,6 ± 1,5	0,0417
rHu-EPO (UI/kg/semana)	178,4 ± 58,9	74,3 ± 29,1	0,0001
IRE	16,7 ± 7,0	6,6 ± 2,9	0,0001
Creatinina (mg/dL)	8,9 ± 2,6	8,8 ± 2,1	0,6799
Albúmina (g/dL)	3,7 ± 0,3	3,6 ± 0,4	0,1557
Transferrina (mg/dL)	174,0 ± 37,9	178,6 ± 33,9	0,4220
Ferritina (ng/mL)	342,5 ± 353,7	354,2 ± 198,8	0,7795
IST (%)	29,4 ± 11,5	29,1 ± 11,2	0,8694
Calcemia (mg/dL)	9,3 ± 0,9	9,8 ± 0,9	0,0015
Fosforemia (mg/dL)	5,9 ± 1,6	5,3 ± 1,6	0,0094
PTHi (pg/mL)	316,5 ± 320,6	317,9 ± 430,5	0,9818
Aluminemia (µg/L)	32,5 ± 24,1	25,6 ± 14,9	0,0163
PRU (%)	66,6 ± 7,8	66,7 ± 7,7	0,9674

Datos expresados como media ± DE.

búmina (g/dL) y transferrina séricas (mg/dL). Ferritina sérica (ng/mL) e IST (%). Calcemia (mg/dL), fosforemia (mg/dL), niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) (pg/mL) y de aluminio séricos (mg/L). Porcentaje de reducción de urea (PRU) (%).

Análisis estadístico

Los resultados se presentan como medias ± DE. Aparte de las estadísticas descriptivas, se realizó un análisis univa-

riante mediante la t de Student para variables cuantitativas no pareadas. Para el estudio multivariante se utilizó un análisis de regresión logística de forma exploratoria y con el método de inclusión de variables paso a paso. El análisis de regresión se realizó con la finalidad de descubrir las variables independientes que se correlacionan con la hemoglobina, dosis de rHu-EPO e IRE. Hemoglobina, dosis de rHu-EPO e IRE entraban como variables dependientes, mientras que los otros parámetros (edad, sexo, creatinina, albúmina, transferrina, ferritina, IST, calcemia, fosforemia, PTHi, aluminio, PRU) entraron como variables independientes. Un valor de la $p < 0,05$ se consideró como significativo. Los análisis estadísticos se elaboraron con el programa estadístico StatView (Abacus Concept Inc, Berkeley, CA).

Resultados

En la tabla I se resumen las características clinicobiológicas de la población que se analizó. Ambos grupos fueron diferentes en la edad ($p < 0,0006$), nivel de Hb ($p < 0,0417$), dosis de rHu-EPO ($p < 0,0001$), IRE ($p < 0,0001$), calcemia ($p < 0,0015$), fosforemia ($p < 0,0094$) y aluminemia ($p < 0,0163$). Los parámetros restantes fueron similares en ambos grupos (Tabla II).

En el análisis de regresión múltiple las dos únicas variables independientes predictivas del nivel de Hb fueron la albúmina ($r = 0,243$, coeficiente = 1,170) y la calcemia ($r = 0,3$, coeficiente = -0,295). Cuando se utilizó la dosis de rHu-EPO como variable dependiente las variables

independientes predictivas fueron la calcemia ($r=0,248$, coeficiente= $-16,593$) y aluminemia ($r=0,296$, coeficiente= $0,549$). Al utilizar la IRE como variable dependiente las variables predictivas fueron la ferritina ($r=0,201$, coeficiente= $0,005$) y la calcemia ($r=0,272$, coeficiente= $-1,238$).

Discusión

En la población que se estudió, los niveles medios de Hb (11,4 frente a 11,8 g/dL) y la dosis media de rHu-EPO que se utilizaron (112,7 frente a 110,5 UI/kg/semana) fueron similares a los que recientemente describieron Avilés et al, sobre una población de 2.259 pacientes que llevaban más de 6 meses en HD y tratados con rHu-EPO subcutánea [7].

En el análisis de los dos grupos separados en función de las dosis de rHu-EPO, los pacientes que precisaban dosis más elevadas tenían menor capacidad de respuesta eritropoyética y niveles de Hb significativamente menores. Estos pacientes eran más jóvenes y presentaban niveles más elevados de fósforo sérico y descendidos de calcio sérico. Se observó en el análisis de regresión múltiple que bajos niveles séricos de calcio y elevados niveles séricos de aluminio eran factores predictivos independientes de baja respuesta a la rHu-EPO, además de que los niveles séricos de calcio eran factores predictivos independientes de la cifra de Hb y del IRE. Estos datos recalcan el papel del calcio sérico en la eritropoyesis. El calcio se requiere para los sucesos intracelulares y extracelulares que ocu-

ren durante la interacción de la eritropoyetina con sus células diana [8-10]. Si tenemos en cuenta que la modulación de la eritropoyesis por la eritropoyetina está condicionada por la concentración de calcio en el citoplasma de los precursores eritroides de la médula ósea y que éste se modifica por los niveles séricos de calcio, un adecuado control del metabolismo fosfocálcico puede modular la respuesta a la rHu-EPO [10,11]. De hecho, se ha demostrado en sujetos sanos que una dieta rica en calcio induce reducciones en el calcio citoplasmático en plaquetas y eritrocitos [12].

La menor respuesta a la rHu-EPO orientaba hacia un peor control del metabolismo fosfocálcico, junto con una moderada toxicidad por aluminio. Probablemente, a estos pacientes más jóvenes para mantener el control de la hiperfosforemia se les ha pautado a lo largo del tiempo quelantes con aluminio que han favorecido la menor respuesta a la rHu-EPO. Llama la atención que ambos grupos presentaban unos niveles similares de ferritina, IST y PTHi. Estos factores no han influido en la peor respuesta a la rHu-EPO y, por el contrario, sí han influido el defectuoso control del metabolismo fosfocálcico y la mayor exposición al aluminio. De hecho, en el estudio multivariante que se realizó con la dosis de rHu-EPO como variable dependiente, las dos únicas variables independientes predictivas de las necesidades de rHu-EPO han sido los niveles séricos de calcio y aluminio. Estos datos, que se obtuvieron de pacientes estables en HD y con una permanencia superior a un año, son indicativos de la importancia de

mantener un control adecuado del metabolismo fosfocálcico, evitando los quelantes alumínicos. Actualmente disponemos del sevelamer, un quelante del fósforo que permite evitar las sobrecargas de calcio y aluminio en pacientes con un difícil control de hiperfosforemia. La utilización de sevelamer, junto con los clásicos quelantes de acetato cálcico y carbonato cálcico, debería erradicar en los próximos años la utilización de quelantes con aluminio.

En el estudio no se determinaron niveles de proteína C reactiva, pero los pacientes con mayores necesidades de rHu-EPO no presentaban niveles menores de albúmina y transferrina, factores que se asocian con malnutrición y con inflamación crónica [4,5,7]. Además, el PRU, como factor indicativo de una adecuada

dosis de diálisis, era similar en ambos grupos y no se comportó en los análisis multivariantes como un factor independiente y predictor de las necesidades de rHu-EPO.

En conclusión, el inadecuado control del metabolismo fosfocálcico que favorece niveles séricos bajos de calcio puede inducir reducciones del calcio libre citoplasmático y disminuir la respuesta de las células eritropoyéticas de la médula ósea a la rHu-EPO. Este factor no se incluye en las listas de causas de pobre respuesta a la rHu-EPO y sí debería considerarse [2,3]. Además, la utilización de quelantes alumínicos, aunque sin llegar a condicionar una evidente intoxicación alumínica, se puede convertir en un factor de resistencia a la rHu-EPO de una forma lenta y progresiva.

Bibliografía

1. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (Supl 5): S1-50.
2. Druke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Supl 7): S25-8.
3. Richardson D. Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl 1): S53-9.
4. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Supl 1): S48-52.
5. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal, dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72.
6. Borawski J, Pawlak K, Mysliwiec M. Inflammatory markers and platelet aggregation tests as predictors of hemoglobin and endogenous erythropoietin levels in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 91: 671-81.
7. Avilés B, Coronel F, Pérez-García R, Marcelli D, Orlandini G, Ayala JA, et al. Control de la anemia en hemodiálisis. Base de datos Euclid (European Clinical Database) en España. *Nefrología* 2002; 22: 555-63.
8. Misiti J, Spivak JL. Erythropoiesis in vitro. Role of calcium. *J Clin Invest* 1979; 64: 1573-9.
9. Schaefer A, Magocsi M, Marquardt H. Signalling mechanism in erythropoiesis: the enigmatic role of calcium. *Cell Signal* 1997; 9: 483-95.
10. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG, Scheloto C, Caviglia PM, Cantaluppi A, et al. Bone marrow erythroid precursor Ca^{2+} regulates the response to human recombinant erythropoietin in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 747-50.
11. Karpati I, Seres I, Matyus J, Ben T, Paragh G, Varga Z, et al. Which parameters affect cytosolic free calcium in polymorphonuclear leukocytes of haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1409-15.
12. Petrov V, Lijnen P. Modification of intracellular calcium and plasma renin by dietary calcium in men. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1217-24.

*PACIENTES EN HEMODIÁLISIS CON POBRE RESPUESTA A LA ERITROPOYETINA:
¿INFLUYE EL CONTROL DEL CALCIO Y FÓSFORO?*

Resumen. Los pacientes en tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) presentan una amplia variabilidad en su respuesta al medicamento. El conocimiento de los factores que influyen en la sensibilidad y respuesta a la rHu-EPO es esencial para el adecuado manejo de la anemia. El estudio incluyó 187 pacientes en hemodiálisis (HD) en tratamiento con rHu-EPO desde hacía más de 12 meses. Dividimos a la población en dos grupos de acuerdo con la dosis de rHu-EPO: grupo A (n= 69), rHu-EPO > 124 UI/kg/semana, y grupo B (n= 118), rHu-EPO < 125 UI/kg/semana. Se observó que bajos niveles séricos de calcio y elevados niveles séricos de aluminio eran factores predictivos independientes de baja respuesta a la rHu-EPO. También los niveles séricos de calcio eran factores predictivos independientes de los niveles de hemoglobina y del índice de dosis eritropoyetina: hemoglobina. Estos datos recalcan el papel del calcio en la eritropoyesis. El calcio se requiere para los sucesos intracelulares y extracelulares que ocurren durante la interacción de la rHu-EPO con sus células diana. [DyT 2003; 24: 85-90]

Palabras clave. Aluminio. Calcio. Eritropoyetina.