

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

25

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Capítulo
25

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

JHON SERNA FLÓREZ*
DIANA SERRANO MASS**

* MD especialista en Medicina Interna, Nefrología,
Cuidado Crítico y Epidemiología
Profesor asistente Programa de Medicina,
Universidad del Quindío

** MD General Nefrología Unidad Renal

1. INTRODUCCIÓN

La anemia constituye la principal alteración hematológica del paciente con enfermedad renal crónica (ERC), la cual surge principalmente como consecuencia de la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) por los riñones enfermos, desarrollándose a partir del deterioro progresivo de la función renal, sobre todo cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) cae por debajo de 60cc/min/1.73m²SC (estadio 3). La importancia de éste tópico radica en su impacto negativo en la calidad de vida de éstos pacientes y su relación con eventos clínicos adversos.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del síndrome anémico asociado a ERC, ha sido ampliamente estudiada en promedio afecta entre un 60 %- 80% de éstos pacientes, sin embargo aún no ha sido establecido con claridad, debido a la diversidad de métodos estadísticos utilizados y por la falta de consenso en el nivel de hemoglobina (Hb) para definir anemia, por un lado la Organización Mundial de la Sa-

lud (OMS) lo establece como valores inferiores a 12g/dL en mujeres y 13.5g/dL en hombres, mientras que las guías de KDOQI 2000 (siglas en inglés: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) de la Fundación Nacional del Riñón, consideraba anemia a niveles por debajo de 12g/dL en hombres y mujeres post-menopáusicas y de 11g/dL en mujeres pre-menopáusicas.

Sin embargo se han podido determinar diferentes factores de riesgo, entre ellos los pacientes que concomitantemente padecen ERC y diabetes mellitus (DM), desarrollan anemia de forma más temprana y severa, en comparación a quienes no sufren dicha endocrinopatía.

Un estudio que incluyó pacientes renales crónicos con DM, reportó que el 12% tenía una Hb inferior a 11g/dL, y que la prevalencia de la anemia incrementaba a medida que la ERC progresaba.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de anemia en la ERC son:

ERC estadios 3 y 4, ERC terminal, Diabetes Mellitus, Sexo femenino, Raza negra, Hombres ancianos Y Mujeres jóvenes.

3. FISIOPATOLOGÍA

El síndrome anémico se define como la disminución de la masa eritroide y de los niveles de Hb, lo que se traduce en una entrega insuficiente de oxígeno (O₂) a los tejidos, en el caso de ERC, la anemia se caracteriza por tener volúmenes normales (normocítica) y Hb corpuscu-

lar promedio (normocrómica); siendo la deficiencia en la síntesis de EPO, deficiencia de hierro, pérdidas de sangre y una disminución de la vida media eritrocitaria, las principales causas de la anemia en la ERC (ver gráfico 1).

La **eritropoyesis**, es el proceso encargado de mantener la Hb en rangos ideales, para así garantizar un transporte y entrega de O₂ adecuados a la periferia; es activada en las células intersticiales peritubulares renales a través de la hipoxia (85- 90% por vía renal), su mecanismo específico no está claro hasta el momento, pero se considera que el factor 1 inducible por hipoxia incrementa la síntesis de EPO, hormona que esta involucrada en la producción y maduración de glóbulos rojos (GR) en la médula ósea, es por esto que a medida que los estadios de ERC progresan, las disminuciones de la masa renal se traduce en una disminución de la síntesis de EPO.

Otra vía a través de la cual, la eritropoyesis se ve alterada en los pacientes con ERC, es la inhibición de unidades formadoras de colonias eritrocitarias mediado por la hormona paratiroidea, evidenciado en casos de **hiperparatiroidismo**, además de la fibrosis ósea secundaria.

El aumento de la susceptibilidad de los GR al stress oxidativo y la lisis extracorpúscular, son los encargados de la disminución de la **vida media del hematie**, efecto secundario a las múltiples toxinas encontradas en estados urémicos como: ácido guanidinosuccínico, metilguanina, ácidos fenólicos, entre otros. Además de la pérdida neta de sangre, como resultado de cada sesión de diálisis (10cc) y la toma de muestras para pruebas de laboratorio.

Las **deficiencias** de hierro, vitamina C, ácido fólico y vitamina B12, comunes en pacientes nefrópatas, también contribuyen al desarrollo de anemia en ERC.

4. CONSECUENCIAS DE LA ANEMIA EN ERC

4.1. SISTEMA CARDIOVASCULAR. El paciente con ERC y anemia, desarrolla falla cardiaca (FC), debido a la activación de mecanismos compensadores al disminuir la viscosidad sanguínea. El incremento del óxido nítrico endotelial, aumento del tono simpático, frecuencia cardiaca y fuerza contráctil del miocardio, con disminución de la post-carga y aumento de la precarga de forma maladaptativa producen a largo plazo **hipertrofia**

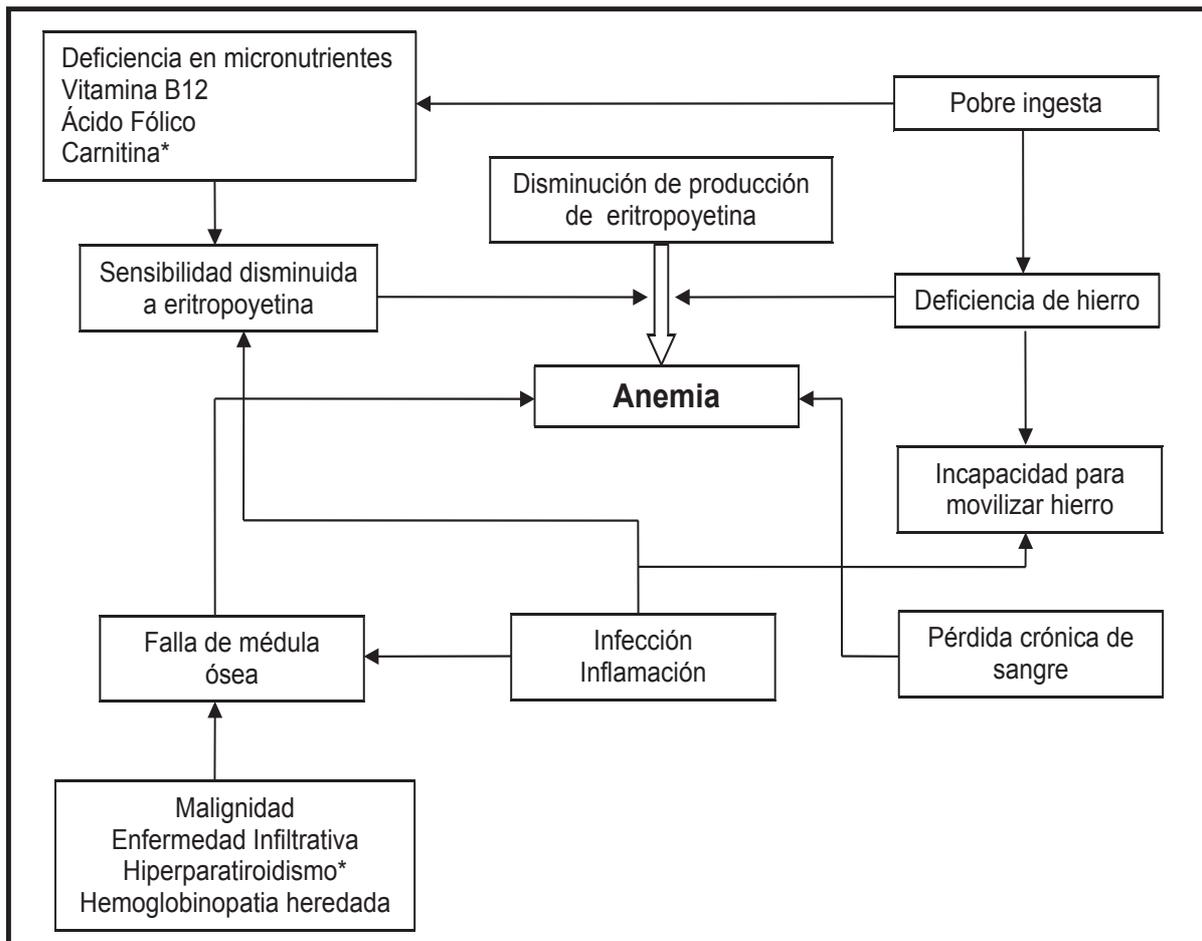


Figura 1. Mecanismos del desarrollo de anemia en los pacientes con ERC.

* Indica los factores más relevantes en pacientes en hemodiálisis.

del ventrículo izquierdo (HVI), con una prevalencia del 26,7%, creando entonces un círculo vicioso entre ERC – anemia – falla cardíaca de pobre pronóstico que se perpetua en el tiempo y que finalmente aumenta la morbimortalidad de los pacientes afectados, más aún en aquellos que tienen FC de base y quienes progresan la ERC.

4.2. CALIDAD DE VIDA. Otros síntomas secundarios al aporte disminuido de O₂ a los tejidos periféricos, que contribuyen en el detrimento de la calidad de vida de los pacientes con ERC, en mayor medida en aquellos que se encuentran sometidos a terapia de reemplazo renal (TRR) son: Fatiga, disnea, trastornos del ánimo y disfunción sexual.

4.3. DETERIORO COGNITIVO. El sistema nervioso central se considera uno de los tejidos más susceptibles a los cambios de aporte de O₂, es por esto que se han direccionado múltiples estudios con el fin de demostrar el efecto favorable en la función cognitiva con la corrección del síndrome anémico en los pacientes en TRR.

5. ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO

Debido al impacto en la morbilidad y mortalidad que tiene la anemia en la ERC, se han desarrollado múltiples intentos con el fin de direccionar al clínico en el estudio y manejo de éstos pacientes.

5.1. EVALUACIÓN. Según las Guías Latino Americanas para el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica el estudio de la anemia debe estar enfocado en la búsqueda de la etiología y el impacto clínico, las pruebas de laboratorio que se deben solicitar son:

- a. Hemoglobina, hematocrito
- b. Índices globulares:
 - Hemoglobina media corpuscular
 - Volumen corpuscular medio
- c. Recuento de reticulocitos
- d. Ferroquinética:
 - Hierro sérico
 - Concentración de ferritina
 - Porcentaje de saturación de transferrina
- e. Pruebas especiales:
 - Niveles de ácido fólico y vitamina B12
 - PTH intacta
 - Proteína C reactiva
 - Sangre oculta en heces
 - Descartar parasitosis
 - Pruebas de hemólisis, entre otras.

5.2. DIAGNÓSTICO. Las actuales guías KDOQI (2006) establecen como diagnóstico de anemia en el paciente adulto renal crónico los siguientes valores de Hb:

- Mujeres: <12g/dL pre y post-menopáusicas
- Hombres: <13.5g/dL

5.3. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS. Luego de la publicación de las guías KDOQI, se desarrollaron estudios clínicos, que evidenciaban que niveles de Hb alcanzados con esquemas terapéuticos de agentes estimulantes de eritropoyesis, no beneficiaban o por el contrario tenían un impacto negativo en la morbimortalidad de los pacientes, motivo por el cual se realizó una actualización puntual a través de las guías KDIGO que establecen:

- Niveles de Hb > 13g/dL se asocian con pobres resultados
- Niveles de Hb entre 9.5 - 11g/dL se asocian con mejores resultados cuando se comparan con 13g/dL
- Actualmente no hay evidencia que indique riesgo o beneficio para los niveles entre 11.5 y 13g/dL

Tabla 1. Objetivos del tratamiento de la anemia en ERC	
Parámetro	Rango ideal
Hemoglobina	>11 - 12g/dL (No > 13g/dL ¹⁰) Aumento de 1-2g/dL x mes
Saturación de Transferrina	LI ≥ 20%
GR Hipocrómicos	< 10%
Hb en reticulocitos	< 31pg/cel
Ferritina	HD: 200 ng/dL ERC sin TRR o en DP: 100 ng/dL > 500 ng/dL – no están recomendados
LI: Límite inferior - HD: Hemodiálisis - DP: Diálisis Peritoneal	

6. ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

Los presentes esquemas terapéuticos, son tomados según las recomendaciones de las Guías Latino Americanas para el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica, KDOQI y KDIGO:

6.1. TERAPIA TRANSFUSIONAL .

La transfusión de GR en el contexto del síndrome anémico en ERC, tiene indicaciones precisas:

- Anemia severa en paciente sintomático (ej. Inestabilidad hemodinámica)
- Paciente en tratamiento con AEE quien presenta hemorragia con descenso de Hb a niveles críticos

- Sin embargo, actualmente la terapia transfusional es poco utilizada debido a la posibilidad de contar con los agentes estimulantes de la eritropoyesis.

6.2. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), se consideran el pilar fundamental del manejo de la anemia en la ERC, puesto que como se expuso anteriormente la disminución de la EPO secundaria al deterioro renal, es el mecanismo fisiopatológico causal, están indicados cuando:

- Hb < 10g/dL
- Ferritina > 100ng/mL
- Sat. Transferrina > 20%

Se **clasifican** de acuerdo a su vida media en:

- Acción corta: Epoetin alfa, Epoetin beta
- Acción larga: Darbepoetin

A. RUTA DE ADMINISTRACIÓN: en etapas pre-dialíticas y en pacientes en diálisis peritoneal (DP), se considera que la vía subcutánea (SC) es la más conveniente. En aquellos que se encuentran en TRR en HD, se puede utilizar SC como IV.

B. MONITOREO: cada 1 – 2 semanas se realizará seguimiento de Hb al inicio del tratamiento y cuando se modifique la dosis hasta que se alcance el nivel meta de Hb y se establezcan dosis fijas de AEE.

C. DOSIFICACIÓN:

Tabla 2. Guías de uso de AEE según KDOQI

Parámetro	EPO	Darbepoetin
Dosis inicial	SC: 25 a 150 UI/Kg/semana (promedio 4.000 a 8.000 UI/semana) 2 a 3 veces por semana EPO beta puede administrarse 1 vez por semana. IV: 6.000 UI/semana, 3 veces por semana	ERC o pacientes en DP: 0,45 µg/kg de peso SC Dosis Unica semanal HD: 0,45 µg/kg de peso SC o IV 1 vez a la semana o 0,75 ug/kg dos veces por semana
Titulación	↑50% si el aumento de Hb/mes es < 0.7g/dL ↓25% si Hb/mes aumento fue > 2.5g/dL	↑25% si el aumento de Hb/mes es < 1g/dL ↓50% si Hb/mes aumento fue > 2.5g/dL Si se sobrepasan los 13g/dL se suspenderá la administración de AEE y se reiniciará con dosis del 50% de la previa.
Resistencia	Sin recomendación específica	

Tabla 3. Guías de uso de AEE según FDA10

Parámetro	EPO	Darbepoetin
Dosis inicial	50 – 100 UI/Kg 3 veces por semana	0,45 µg/kg de peso SC o IV 1 vez a la semana DP 0,75 ug/kg dos veces por semana HD
Titulación	↑25% si Hb < 10g/dL o si no hubo incremento de al menos 1g/dL después de 4 semanas ↓25% si Hb > 12g/dL o si hubo incremento > 1g/dL después de 2 semanas Si continua aumento se suspenderá hasta que inicie el descenso y se reiniciará con un 25% menos de la última dosis	
Resistencia	Pacientes que no alcanzan niveles adecuados a pesar de titulaciones adecuadas luego de 12 semanas, se utilizará la menor dosis de AEE necesaria para mantener un nivel de Hb suficiente para evitar transfusiones.	
FDA: Food and Drug Administration		

D. REACCIONES ADVERSAS:

- Hipertensión arterial: debido al aumento del tono vascular y del volumen minuto (20%).
- Dolor en el sitio de inyección: principalmente cuando se utiliza citrato.
- Aplasia pura de la serie roja.
- Resistencia a EPO: se diagnostica cuando se tienen requerimientos de EPO SC > 300 UI/Kg/sem o IV > 400 UI/Kg/sem, y/o que a pesar de éstas dosis no se logre alcanzar o sostener los niveles adecuados de Hb, teniendo adecuados depósitos de hierro.

E. NUEVAS TERAPIAS. El esquema con metoxi-polietilenglicol-epoetin beta, un activador continuo del receptor de la eritropoyesis (CERA por sus siglas en inglés: Continuous Erythropoiesis Receptor Activator), constituye una forma pegilada de la EPO, con una vida media larga que permite intervalos de aplicación de hasta cuatro semanas, manteniendo niveles estables de Hb; cabe resaltar que su uso está contraindicado en pacientes hipertensos no controlados por el alto riesgo que tienen de desarrollar encefalopatía hipertensiva.

Tabla 3. Esquema de manejo con CERA

Parámetro	Epoetin beta		
Dosis inicial	0,6 µg/kg de peso SC/IV cada 15 días o 1 vez al mes		
Titulación	↑50% si aumento de Hb < 1g/dL después de 4 semanas ↓50% si incremento de Hb > 2g/dL después de 2 semanas Si Hb > 14g/dL se suspenderá hasta que descienda hasta 13g/dL y se reiniciará con un 50% menos de la última dosis		
Equivalencias	CERA	EPO beta	Darbepoetin alfa
	ug/mes	UI/sem	UI/sem
	120	>40	<8000
	200	40 – 80	8000 – 16000
	360	> 80	> 16000
Reacciones Adversas	Encefalopatía hipertensiva, thrombosis de acceso vascular, hipersensibilidad		

6.3. SUPLEMENTOS DE HIERRO

Es frecuente que los pacientes con ERC en estadios avanzados y aquellos que requieren TRR, presenten depleción de los depósitos férricos, lo cual los hace merecedores de terapia con suplemento de hierro con el fin de evitar la ferropenia y mantener niveles de Hb > 10g/dL.

Para calcular el déficit de hierro (DH) se utiliza la siguiente fórmula.

$$DH = \text{Peso (Kg)} \times 2.3 \times (15 - \text{Hb g/dL}) + 500$$

A. RUTA DE ADMINISTRACIÓN: en etapas pre-dialíticas y en pacientes en diálisis peritoneal (DP), puede utilizarse tanto terapia oral como IV, y en quienes están en TRR en HD, la vía de administración recomendada es IV.

B. MONITOREO: se deben solicitar pruebas de ferroquímica mensuales al inicio de la terapia con AEE, y al lograr estabilizar las dosis se realizará cada 3 meses, así como en pacientes en HD que no reciban AEE. Se recomienda hacer un seguimiento más continuo en quienes presenten un episodio de sangrado, sean sometidos a procedimientos quirúrgicos, requieran hospitalización ó que tengan pobre respuesta terapéutica.

C. DOSIFICACIÓN:

VO: 100 – 200mg de hierro elemental/día * Niños: 2 – 3mg/Kg/día c/8h

IV: Depende el tipo de hierro utilizado, como se expone en la tabla 2.

Tabla 4. Dosificación de hierro en la anemia por ERC

Tipo de hierro	Dosis
Sacarato	100mg/dosis dosis de 200 a 300 mg IV también se han demostrado seguras
Gluconato	125mg/dosis
Dextran	100 – 1000mg en 1 hora HD: 100mg/dosis ERC sin TRR o en DP: 500 – 1000mg

Prueba de tolerancia: diluir una ampolla de 100mg en 100cc de SS al 0.9% pasar 25 cc en 25 min si no presenta reacción adversa, se pasan los otros 75cc en 1 hora.

D. REACCIONES ADVERSAS:

- Reacciones anafilácticas (dextran 0.65 – 0.7%), se manifiestan como dolor torácico o abdominal, disnea, broncoespasmo, convulsiones, hipotensión, urticaria.
- Exacerbaciones de enfermedades del colágeno como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea.
- Reacciones tardías: aparecen en los 3 días subsiguientes a la aplicación, como flebitis, linfadenopatías, artralgias.

REFERENCIAS

- 1 **SKORECKI K, GREEN J, BRENNER BM.;** Insuficiencia renal crónica. Cap 261. Harrison. Principios de Medicina Interna 16ta ed. McGraw Hill
- 2 **FISHBANE S.;** Anemia of Kidney Failure. Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed Ch. 49. Saunders 2007
- 3 **ROBINSON BE;** Epidemiology of Chronic Kidney Disease and Anemia. JAMDA - November 2006 (Vol. 7, Issue 9, Supplement, Pages S3-S6, DOI: 10.1016/j.jamda.2006.09.004)
- 4 **AL-KHOURY S ET AL.;** Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease--prevalence and predictors. Diabetologia. 2006 Jun;49(6):1183-9
- 5 **NEW JP ET AL.;** The high prevalence of unrecognized anaemia in patients with diabetes and chronic kidney disease: a population-based study. Diabet Med. 2008 May;25(5):564-9.
- 6 **ANEMIA AND CHRONIC KIDNEY DISEASE.;** 2010 National Kidney Foundation, Inc available at www.kidney.org
- 7 **ABBOUD H, HENRICH WL.;** Stage IV Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2010;362:56-65.
- 8 **CARAVACA F.;** Anemia y alteraciones de la coagulación en la insuficiencia renal crónica. Nefrología Clínica 2da ed. Panamericana 2003.
- 9 **EATON DC, POOLER JP. RENAL FUNCTIONS, ANATOMY, AND BASIC PROCESSES. VANDER'S RENAL PHYSIOLOGY 6TH ED CH. 1. MCGRAW-HILL COMPANIES 2004**
- 10 **BRUNELLI SM, BERNS JS.;** Anemia in chronic kidney disease. Ch. 7. Chronic kidney disease, dialysis and transplantation: companion to Brenner & Rector's the kidney. Elsevier 2010
- 11 **DICKHOUT JG, CARLISLE RE, AUSTIN RC.;** Interrelationship Between Cardiac Hypertrophy, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease. Circulation Research. 2011;108:629-642
- 12 **CAMPBELL RC ET AL.;** Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. Nephrol Dial Transplant (2009) 24: 186-193
- 13 **WAGNER P, AMAIR P ET AL.;** Guías Latino Americanas para el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica. Disponible en www.awgla.com
- 14 **KDOQI;** Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. AJKD VOL 47, NO 5, SUPPL 3, MAY 2006
- 15 **LOCATELLI F ET AL.;** Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Meeting report. Kidney international. 2008 International Society of Nephrology
- 16 **BERNS JS, GOLPER TA, SHERIDAN AM.;** Erythropoietin for the anemia of chronic kidney disease among predialysis and peritoneal dialysis patients. UptoDate 19.2 2011.
- 17 **RESTREPO C A, CHACON J A, OSPINA S O.;** Eficacia y seguridad de altas dosis de hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica. Acta Med Colomb 2007; 32: 47-56.