

Título: ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Autores:

Dr. Dagoberto Semanat Vaillant.

Especialista de 1er. Grado en MGI y Especialista de 1er. Grado en Nefrología.
Profesor Asistente.

Dra. Famet Alfonso Sat.

Especialista de 1er. Grado en MGI y de 1er. Grado en Nefrología. Instructora.

Dr. Randolpho Torres Martínez.

Especialista de 1er. Grado en MGI y de 1er. Grado en Nefrología. Instructor.

Servicio de Nefrología

Email: nefro@hha.sld.cu

Introducción

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y su severidad aumenta conforme disminuye la función renal. En 1836 Richard Bright describió entre otros síntomas presentes en los pacientes urémicos la palidez. Constituye el resultado de una reducción en la producción de eritrocitos y a un acortamiento de su vida media, usualmente cuando el filtrado glomerular (IFG) disminuye por debajo de 30-40 ml/min.

El daño renal progresivo origina una merma de las funciones detoxificadoras, del mantenimiento del homeostasis del medio interno y de la producción de hormonas del riñón. Entre las anteriores la eritropoyetina endógena es fundamental para mantener los niveles normales de la hemoglobina en respuesta a la hipoxia tisular, su déficit unido a la presencia de otras toxinas acumuladas en los enfermos renales crónicos justifica que la anemia sea considerada una manifestación

urémica propia de la azotemia y como una complicación por su repercusión cardíaca, circulatoria y sistémica.

El mecanismo interno que provoca el déficit de EPO aún no está claro pudiendo estar ocasionado por la pérdida de la capacidad de producción de esta directamente por las células endoteliales de los capilares peritubulares o por el desbalance en la regulación del Factor de Transcripción Inducible por la Hipoxia (HIF, por sus siglas en Inglés), con inhibición de la prolinhidroxilasa y por esta vía del gen productor de EPO.

En los pacientes con ERCA existe además un déficit relativo de EPO, de tal modo que, aunque los niveles séricos pueden ser normales, son inapropiados para el nivel de hemoglobina que presentan. Por otro lado, puede haber una secreción hepática de EPO que puede estar estimulada por episodios de hepatopatía, como fue demostrado en pacientes en hemodiálisis hace muchos años. Además, existen células remanentes productoras de EPO a nivel renal y a otros niveles, con rendimiento suficiente para mantener a pacientes en hemodiálisis con ausencia de anemia y sin necesidad de AEE, esta situación es más frecuente en casos con largo tiempo en tratamiento renal sustitutivo, en pacientes con enfermedad poliquística y en casos de hepatopatía por virus C. Por tal motivo se sobrentiende que la severidad de la anemia no es estrictamente lineal con la disminución de la intensidad del filtrado glomerular, presentando una gran variación individual siendo más frecuente a partir del 30 ml/min en los pacientes no diabéticos, de 45 ml/min en los diabéticos y alcanzado su máxima expresión en los pacientes sometidos a tratamientos de hemodiálisis, estando presente en un 85 al 95 % de los pacientes que inician en esta terapia.

Esta anemia se describe como hipoproliferativa, no regenerativa, en general, normocítica normocrómica con reticulocitos normales o disminuidos. A ella contribuye además la disminución de la vida media de los hematíes y otros factores etiológicos como son las hemoglobinopatías, el déficit de hierro, el hiperparatiroidismo, el hipotiroidismo, las enfermedades inflamatorias crónicas y agudas, la intoxicación por aluminio y la macrocitosis ocasionada por la deficiencia de folatos o vitamina B₁₂.

La clonación del gen de la eritropoyetina humana en 1985 condujo a la disponibilidad de la eritropoyetina humana recombinante (EPO_hur), introducida a la práctica clínica a partir de 1986, desde entonces constituye el tratamiento de elección en estos pacientes. Recientemente se ha utilizado el término Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) para denominar aquellas drogas utilizadas con el fin de estimular la síntesis de hemoglobina en estos enfermos, las cuales con sus beneficios cardiovasculares y no cardiovasculares han equiparado la calidad de vida de los pacientes en diálisis a la de aquellos que viven con un injerto renal exitoso considerándose el más importante aporte al tratamiento de los enfermos renales crónicos luego del advenimiento de la diálisis de suplencia.

La corrección de la anemia conlleva efectos beneficiosos cardiovasculares y no cardiovasculares, incremento en la supervivencia, disminución de la morbi-mortalidad y mejoría sustancial de la calidad de vida, demostrándose que muchos de los síntomas que tradicionalmente constituían el "síndrome urémico", son reversibles y dependientes de la anemia. Estos antecedentes revelan la necesidad de estandarizar y optimizar el manejo diagnóstico y terapéutico de la anemia en la ERC, disminuir los gastos asociados con ella y mejorar la calidad de vida de

nuestros enfermos. Para lograrlo, nos propusimos la revisión y actualización de este protocolo que desde su puesta en práctica en el año 2006 se pretende establecer una estrategia asistencial bien definida y organizada, aplicando las experiencias internacionales ajustadas a nuestro medio, con un enfoque multifactorial y carácter multidisciplinario.

Objetivos

- Protocolizar la actividad asistencial, en el manejo diagnóstico y terapéutico de la anemia en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica.
- Definir los criterios, para comenzar la evaluación y el tratamiento de la anemia en la ERC.
- Estandarizar los aspectos relacionados con la evaluación inicial, monitoreo periódico y manejo terapéutico de la EPO_h y las reservas de Fe, en los pacientes con ERC, que serán tratados o reciben tratamiento con EPO_h.

Desarrollo

Proceso asistencial:

Criterios diagnósticos:

Se debe considerar anemia en estos pacientes cuando la Hb y/o el Hto declinan un 80% de los niveles medios normales:

- Mujeres 80% de Hto 41=33%, hombres 80% de Hto 47= 37%.

- Hb <11g/dL o Hto <33% en mujeres pre-menopáusicas y pacientes pre-puberales.
- Hb <12g/dL o Hto <37% en adultos varones y mujeres post-menopáusicas.

Estudio de la cinética de hierro:

- Hierro sérico: Aunque de poco valor, es considerado útil en nuestro medio.
- Recuento absoluto de reticulocitos:
- Ferritina sérica: considerar anormal: niveles inferiores a 200 ng/ml. Déficit absoluto de hierro.
- Saturación de transferrina: anormal menor de 20 %. Déficit funcional de hierro.
- Hematíes hipocromos: $\geq 10\%$ se considera inadecuado. No disponible en nuestro medio.
- Concentración Hb reticulocitaria < 29 pg/cel considerar inadecuado. No disponible en nuestro medio.

Objetivos del tratamiento de la anemia:

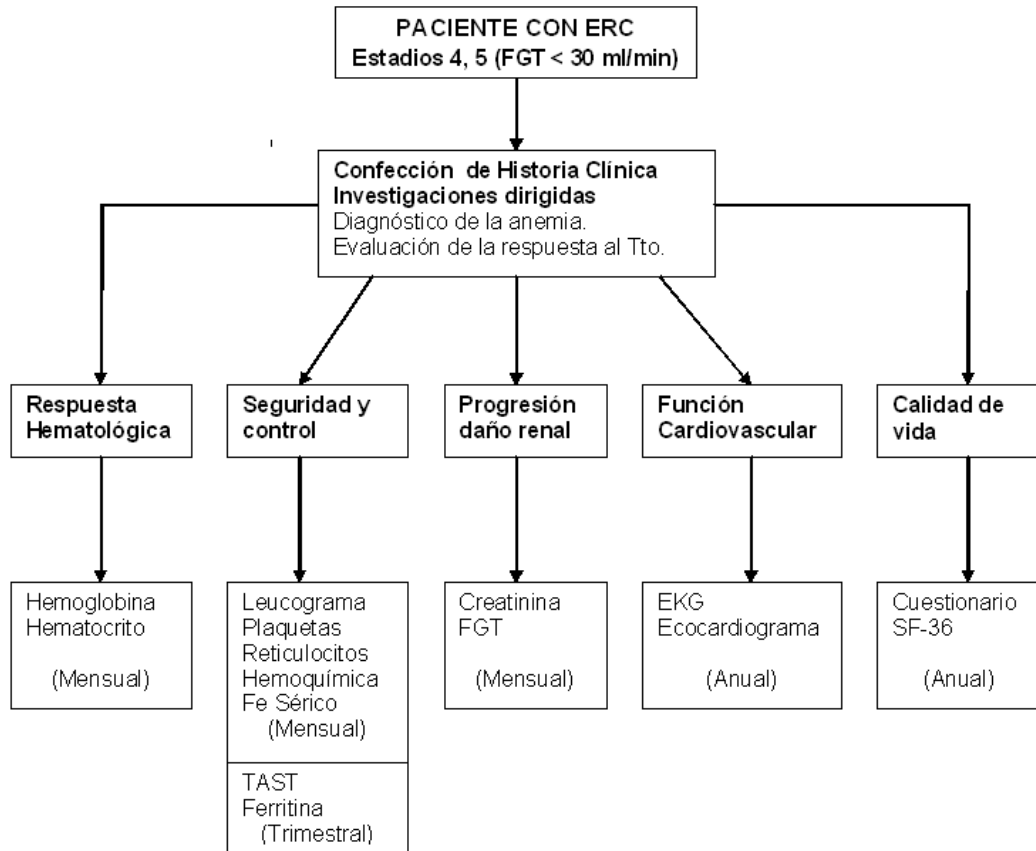
- Reducir al mínimo la administración de transfusiones.
- Erradicar los síntomas asociados a la anemia y mejorar la calidad de vida.
- Reducir los efectos secundarios de la anemia en otros órganos y funciones, como el aparato cardiovascular, la capacidad intelectual o la función sexual.

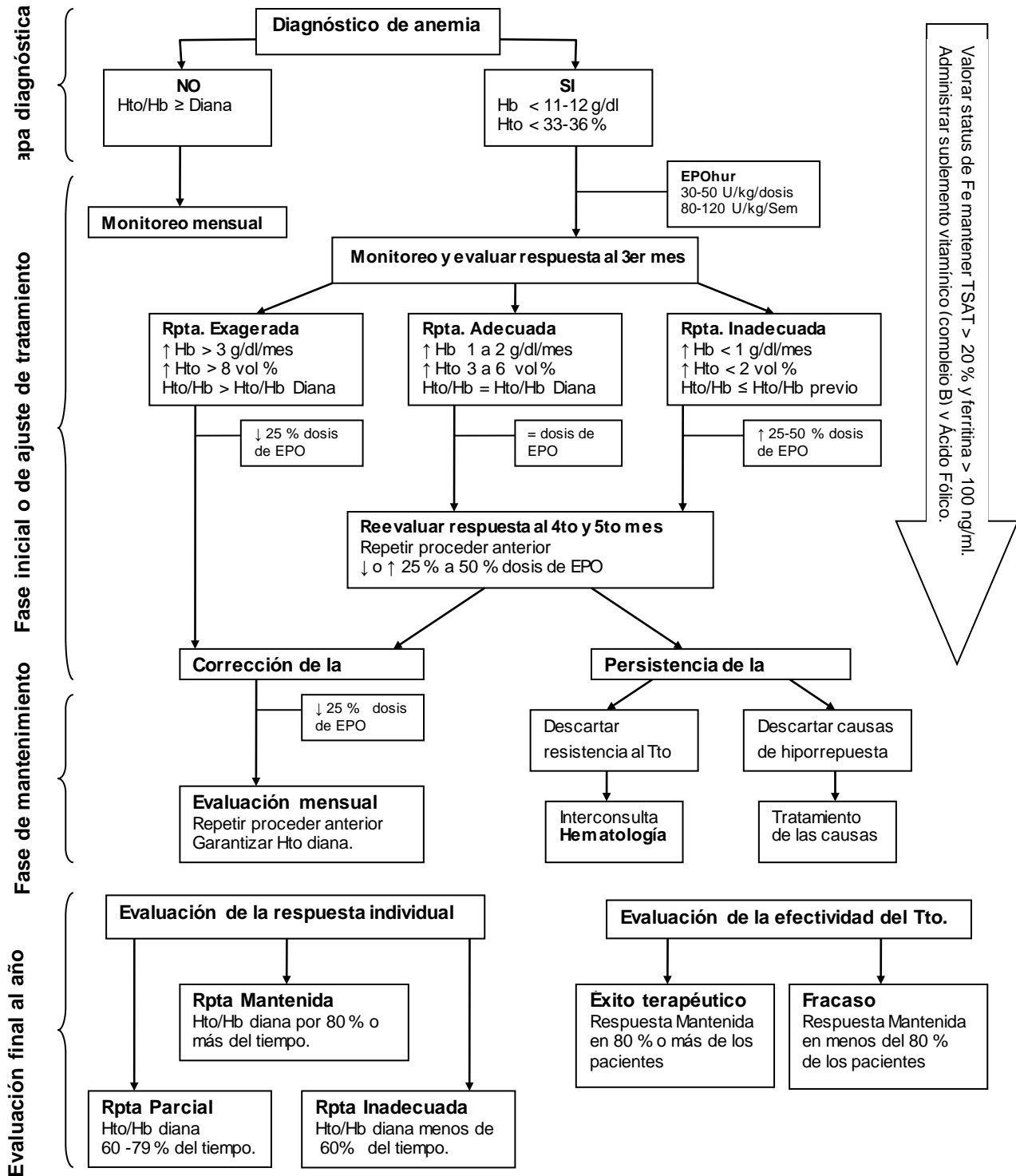
- Reducir al mínimo los posibles efectos secundarios del tratamiento de la anemia.

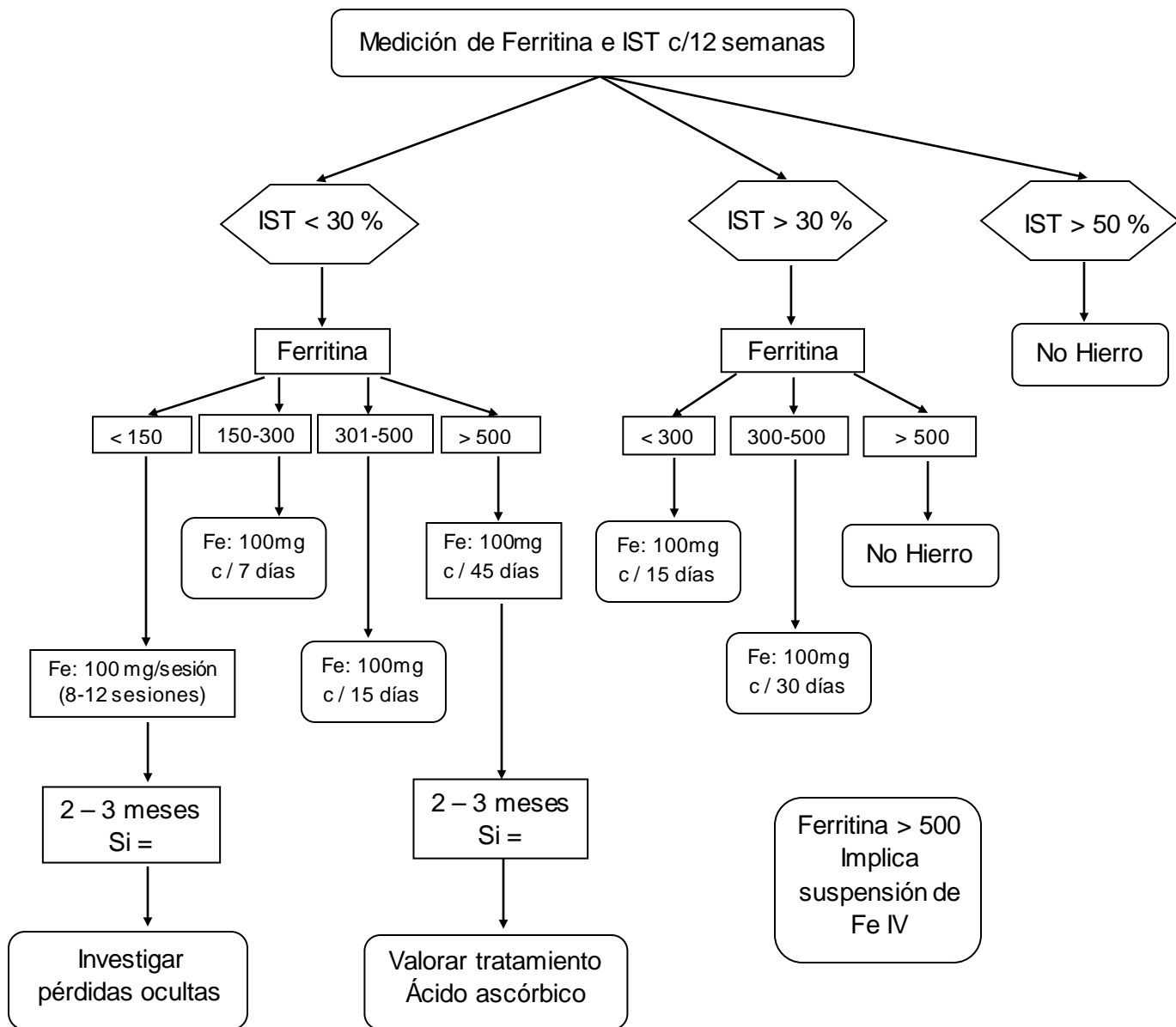
Respuesta inadecuada a los AEE: Sospechar en caso de necesidad de aumento de la dosis de AEE para mantener un cierto nivel de Hb o ante la disminución progresiva en el nivel de Hb con la misma dosis de AEE.

Resistencia al tratamiento: se debe considerar cuando no se consigue alcanzar la Hb diana con altas dosis de FEE (> 300 UI/kg/semana de EPO o $>1,5$ $\mu\text{g/kg/semana}$ de darbepoetina).

A continuación, se exponen los Algoritmos para el diagnóstico de la anemia y la evaluación de la respuesta al tratamiento de esta.







Algoritmo para la administración de hierro intravenoso en el paciente en hemodiálisis.

Comentarios:

El hierro es esencial para lograr y mantener una eritropoyesis efectiva. Pérdidas frecuentes, unidas a una demanda incrementada, sobrepasan la capacidad intestinal de absorción, ya comprometida en la uremia, para mantener repletas las reservas corporales; siendo indispensable, el monitoreo de estas y el aporte de suplementos férricos. Se recomienda testar el metabolismo de hierro luego de una semana a 15 días del último empleo de este por vía endovenosa con un período mínimo de cada tres meses.

Se considera prudente realizar con frecuencia estudios de sangre oculta en heces fecales e incluso endoscopía digestiva con el objetivo de descartar causas frecuentes de pérdidas de hierro en los enfermos renales.

En los pacientes sin diálisis se puede iniciar con sales de hierro por vía oral de 200-800 mg de hierro elemental al día teniendo en cuenta la tolerancia individual y la posible interacción con otros medicamentos de uso frecuente en estos pacientes, como pueden ser las sales de calcio. En los pacientes en hemodiálisis la vía intravenosa se considera la óptima, entre 50-100 mg semanal.

Considerar el empleo de otros derivados de hierro endovenoso que pueden ser mejor tolerados que los formulados con dextrán y que permitirían una mejor individualización del tratamiento.

Descartar toda causa de anemia no renal o todo factor que contribuya a la misma con el objetivo de resolver o amortiguar su impacto ante del inicio con la terapia con AEE, debe garantizarse además que no existan estigmas de carencia marcial o funcional de hierro.

Preservar el uso de AEE para los pacientes con anemia renal con Hb inferiores a 10 g/dl. Valorar de manera individual y acorde a su grado de comorbilidad cardiovascular y actividad física en los ancianos la necesidad de tratarla con valores de Hb incluso superiores a 10 g/dl.

En etapa de mantenimiento tratar de mantener la hemoglobina sin sobrepasar más de 12.5 g/dl, cuestionándose utilizar dosis superiores a 8 000 Unidades por semana de EPO_hur ni tampoco buscar incremento de la hemoglobina con dosis crecientes de esta.

No debe iniciarse tratamiento con AEE en aquellos pacientes que no presenten un control adecuado de la tensión arterial, de igual manera estos fármacos deben ser manejados con mucha precaución de existir antecedentes personales de accidente vascular encefálico o malignidad. Hasta un 33 % de los enfermos renales pueden necesitar incremento de la dosis de los antihipertensivos o reaparecer una hipertensión que había sido eliminada previamente. Las convulsiones y los *Ictus* se asocian a uso de dosis elevadas de AEE o a incrementos abruptos y en exceso de la hemoglobina. Recientemente se ha descrito mortalidad por cáncer incrementada ante antecedentes de cáncer de pulmón, de cabeza, cuello, así como de mama, esto último ha provocado que los órganos regulatorios norteamericano y europeo hayan determinado que se establezca alertas de seguridad en las etiquetas de los AEE.

A continuación, se relacionan un grupo de fármacos que actualmente están en distintas fases de ensayos clínicos y que pueden constituir la base del tratamiento de la anemia renal en los próximos años.

Agentes EPO-miméticos: Dentro de este grupo, se incluyen aquellas moléculas peptídicas que actúan sobre los receptores de EPO de manera similar a como lo hace la EPO endógena. El primer EPO-mimético que se ha llegado a comercializar es el Peginesatide (Hematide®), constituido por 2 cadenas peptídicas de 21 aminoácidos cada una, unidas a un grupo polietilenglicol. Su vida media se estima en unas 80 h y puede ser administrado en una inyección mensual, sin diferencias entre las vías intravenosa o subcutánea. Fue aprobado por la FDA en 2012, solo para uso en hemodiálisis y al no precisar de la tecnología genética para su fabricación, se trata de un producto más barato que la epoetina. Estudios preliminares demostraron otras potenciales ventajas tales como la ausencia de inmunogenicidad, por lo que podría ser empleado en casos de aplasia pura de células rojas, y su mayor eficacia en casos de pacientes más resistentes a otros AEE. No obstante datos pos comercialización han mostrado reacciones graves de hipersensibilidad con varios fallecidos, motivo por el que la FDA retiró su aprobación. Parece razonable pensar que en un mercado tan altamente competitivo como el de los AEE, el futuro de Peginesatide puede ser bastante oscuro. En la actualidad, existen otras proteínas de fusión con propiedades EPO-miméticas, que están en fases iniciales de estudio.

Agentes estimulantes de eritropoyetina endógena: Inhibidores de la proli-hidroxilasa (PHI). Estas nuevas moléculas son capaces de incrementar la eritropoyesis por dos mecanismos: el primero es mediante la estabilización de los niveles del Factor Inducible por la Hipoxia HIF-2 alfa, que a su vez estimula la síntesis de EPO renal y hepática, y el segundo es a través de una mejoría del metabolismo férrico, bloqueando el efecto de la hepcidina.

Por tanto, los PHI actúan de manera fisiológica, con los mismos mecanismos de acción con los que el organismo se adapta a la menor presión de oxígeno en altitud, con una serie de ventajas como son la capacidad de aumentar los niveles de hemoglobina mediante la estabilización de HIF, con lo que se evitan sus fluctuaciones, tienen administración oral, permiten mejorar la movilización de hierro y presentan un buen perfil de seguridad. Se estima pueden ser una buena alternativa en el futuro para el manejo de la anemia en pacientes con ERCA, especialmente si el precio resultara competitivo con respecto a los AEE. Son necesarios estudios a más largo plazo para asegurar que el potencial efecto de HIF sobre la angiogénesis no presenta efectos adversos.

Agentes anti-hepcidina: Se ha desarrollado un fármaco específico anti-hepcidina del que ya se dispone de la primera publicación en humanos, conocido como Lexaptetid, es capaz de aumentar los niveles séricos de hierro y el índice de saturación de transferrina en sujetos en los que previamente se ha desarrollado un incremento de hepcidina inducido por endotoxemia. El tratamiento se acompaña de buena tolerancia representando otra nueva vía para el manejo de la anemia asociada a inflamación.

Los inhibidores de la activina como Sotatercept pueden actuar mejorando la anemia, retrasando las calcificaciones vasculares y mejorando la estructura y densidad ósea.

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos Humanos	% del personal médico y paramédico a los diferentes niveles de atención según lo expuesto en el PA	95-100%
Recursos materiales	% del aseguramiento asistencial y equipos médicos.	95%
	% de disponibilidad de medicamentos expuestos en el PA	95%
	% de disponibilidad de recursos para las investigaciones de laboratorio.	95%
Recursos organizativos	% de disponibilidad de diseño organizativo.	95%
	% de planillas para la recogida de datos.	100%
	% de base de datos electrónica.	100%
Indicadores de procesos		Estándar
% de pacientes identificados con anemia y ERC.		≥ 90%
% de aplicación de reactivos especiales para la identificación y estudio de la anemia.		≥ 90%
% de pacientes que reciben terapia con EPO _h		≥ 95%
% de pacientes con Hb superior a 11 mg/dl o Hto mayor a 33% sobre los prevalentes en el año		> 80%
Indicadores de resultados		Estándar
% de pacientes con buena respuesta postratamiento.		> 80%
% de pacientes con resistencia a la EPO.		< 20%
% de pacientes con complicaciones por el uso de EPO.		< 25 %

Bibliografía.

- Colectivo de autores: (2008) Clinical Practice Guidelines for assessment and management of iron deficiency. *Kidney International* 74 (Suppl 110), S7–S11.
- Colectivo de autores: (2008) Clinical Practice Guidelines for evaluation of anemia. *Kidney International* 74 (Suppl 110), S4–S6.
- Colectivo de autores: (2008) Clinical Practice Guidelines for evidence-based use of erythropoietic-stimulating agents. *Kidney International* 74 (Suppl 110), S12–S18.
- Colectivo de autores: (2013) *Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* *Kidney inter. Suppl.*; 3:1-150.
- Colectivo de autores: (MAY 2006) *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease.* *American Journal of Kidney Diseases.* VOL 47, NO 5, SUPPL 3.
- Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM et al: (2011) Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*; 22: 358-65.
- Juan M. López-Gómez, Soraya Abad y Almudena Vega: (2016) Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología.* *Nefrología*; 36(3):232–236. www.revistanefrologia.com.
- Koulouridis I, Alñfayez M, Tricalinos TA, Balk EM, Jaber BL: (2013) Dose of erithropoiesis stimulating agents and advance outcomes in CKD: a meta regression analysis. *Am J Kidney Dis*; 61 (1): 44-56.
- Parfrey PS, Wish T: (2010) Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J KidneyDis*; 55: 423-25.

- Pérez-Oliva Díaz, Francisco y colaboradores. (2013) Guía de tratamiento de la anemia provocada por la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis para la Buena Práctica Clínica. Cuba.
- Semanat VD: (2008) Anemia en la enfermedad renal crónica. En: Negrín Villavicencio JA, Rodríguez Silva H (Ed): Manual de Prácticas Médicas II Edición. Hospital Hermanos Ameijeiras. ISBN 978-959-212-392-2.