

SOCIEDAD PERUANA DE NEFROLOGIA

Sociedad Médica Del Colegio Médico Del Perú
Registro Nacional de Instituciones Médico Científicas N° 640716-SM-01

GUÍA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

AÑO 2010.

1.-Nombre de la entidad: Anemia en la enfermedad renal crónica

Código CIE – 10: D46

2.-Definiciones

Anemia es la manifestación clínica de la disminución de la masa de hematíes o glóbulos rojos circulantes y usualmente se detecta por un bajo nivel de concentración sérica de hemoglobina.

En el paciente adulto se establece el diagnóstico de anemia cuando el valor de la hemoglobina es menor a 13.5 mg/dl en el varón y menor a 12 mg/dl en la mujer, independientemente de la edad.^{5 1 2}

Enfermedad renal crónica (ERC) es definida por la disminución de la depuración de creatinina por debajo de $60\text{mL}/\text{min.}/1.73\text{ m}^2$ en forma persistente (por > 3 meses)⁴

ERC es un problema de salud pública mundial. La anemia representa un problema significativo en la enfermedad renal y se asocia con aumento de morbilidad cardiovascular, disminución de la calidad de vida y aceleración de la progresión de enfermedad renal.

3.-Etiología

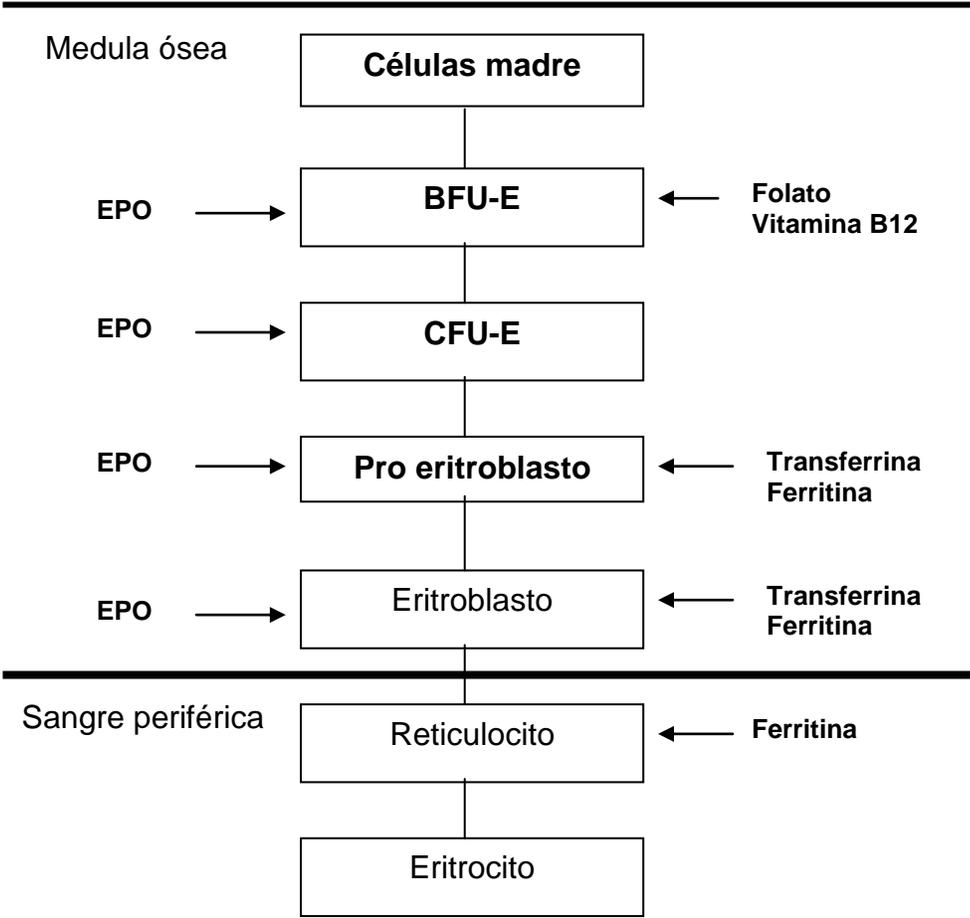
La causa principal de la anemia en los pacientes con ERC es la producción insuficiente de la eritropoyetina (EPO) por los riñones enfermos. Otros factores que pueden influir son desnutrición, déficit de hierro, hiperparatiroidismo severo, hemorragia gastrointestinal, procesos inflamatorios agudos o crónicos, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio, déficit de folato o vitamina B12, vida media del hematíe acortado, comorbilidades, fármacos (IECAs, ARAII)

4.-Fisiopatología

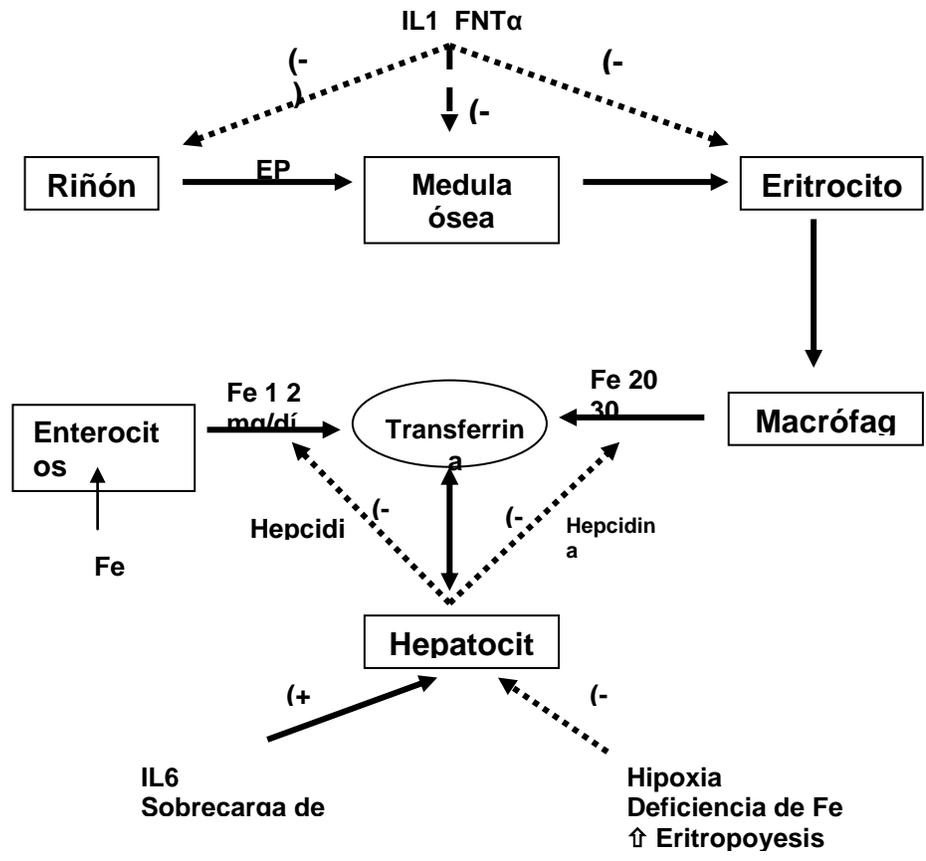
Principales proteínas participes en la homeostasis del Fe en mamíferos 4

Proteína	Acrónimo	Función	Localización
Transferrina	Tf	Proteína plasmática ligada al Fe. Ligazón para receptores de transferrina 1 y 2	Plasma
Receptor de transferrina 1	TfR 1	Captación celular del Fe unido a la transferrina	
Receptor de transferrina 2	TfR 2	Sensor para transferrina diférrica; regula expresión de hepcidina	Enterocito, hepatocito, eritroblasto
Hepcidina	HEP HAMP LEAP1	Hormona reguladora del Fe. Se une a la ferroportina para causar su internalización y degradación	Hepatocito Enterocito Adipocito
Ferritina	Ft	Proteína de depósito de Fe (cadenas H y L) Actividad ferroxidasa (cadena H)	Enterocito Eritroblasto macrofago Hepatocito Miocitos y cardiomiocitos
Eritropoyetina	EPO	Favorece la expresión de la ferroportina en los macrófagos, TfR1 en eritroblastos. Desfavorece expresión de hepcidina en hepatocitos	Riñón (células peritubulares intersticiales). Hepatocito (baja secreción)
Ferroportina	FPN	Transportador de Fe transmembrana	Enterocito (membrana basolateral) Macrófago. Hepatocito

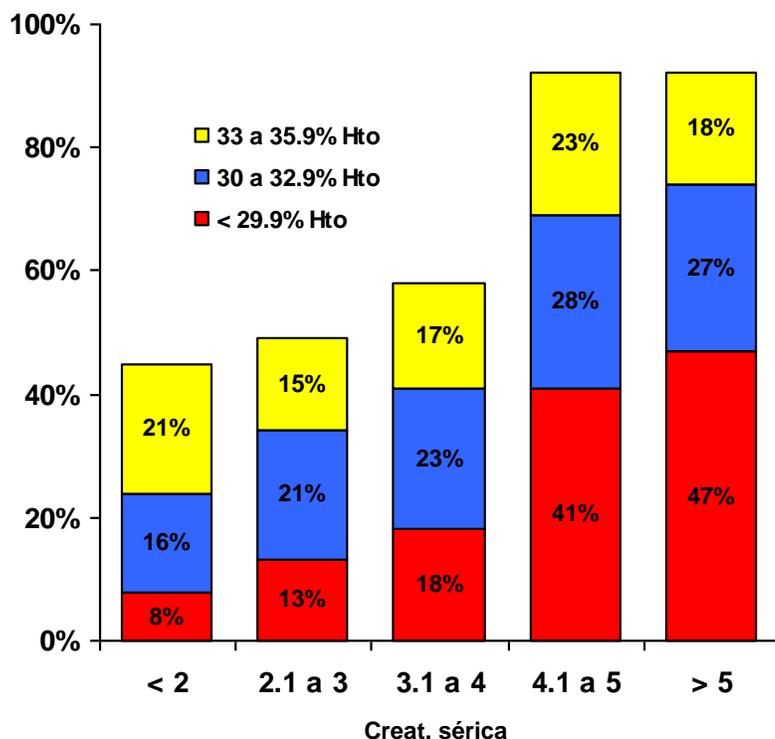
Pasos de la eritropoyesis humana 4



Efectos de la inflamación sobre la eritropoyesis y la homeostasis del Fe. (-): efecto negativo; (+) efecto positivo ¹⁶



5.-Aspectos epidemiológicos importantes:



Inicio de anemia. AJKD 2001; 38: 803-812 2

6.-Diagnóstico

6.1.-Anemia: definición y diagnóstico

La evaluación básica de laboratorio antes de iniciar medidas específicas dirigidas a tratar la anemia consiste en:

- Hb en sangre (para pacientes en hemodiálisis debe ser previa a la sesión EBPG)
- Índices de glóbulos rojos, volumen corpuscular medio y Hb corpuscular media
- Recuento de leucocitos y plaquetas
- Ferritina sérica
- Índice de saturación de transferrina (IST)

- Debe considerarse además estado nutricional, tipo, dosis y frecuencia de diálisis, comorbilidad y posibles pérdidas hemáticas.

De acuerdo a la evaluación podría complementarse con: (EVIDENCIA B) 5

- Proteína C reactiva cuantitativa.
- Nivel sérico de vitamina B12 y folatos.
- Pruebas de hemólisis: haptoglobina, deshidrogenada láctica, bilirrubina indirecta, prueba de Coombs.
- Paratohormona intacta.
- Electroforesis de proteínas séricas.
- Aluminio sérico
- Sangre oculta en heces
- Parasitológico en heces
- Mielograma

6.2.-Evaluación del metabolismo y tratamiento del Fe

La disponibilidad de Fe es fundamental para una eritropoyesis óptima. La deficiencia de Fe se desarrolla prácticamente en todos los pacientes en diálisis recibiendo EPO, por lo que se necesita de suplemento de Fe oral o parenteral.

En todo paciente con ERC que presente anemia y/o esté bajo tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) se debe conocer los indicadores bioquímicos que evalúan el metabolismo del hierro:

- Ferritina sérica
- Índice de saturación de transferrina (IST).
- Porcentaje de células rojas hipocrómicas 6

La deficiencia de hierro es una causa de anemia por sí misma, y es la primera causa de escasa respuesta al tratamiento con AEE. Existe un consenso de opinión para definir dos tipos de déficit de Fe en pacientes con ERC:

- Déficit absoluto de Fe, caracterizado por ferritina sérica < 100 ug/L y/o IST $< 20\%$.
- Déficit funcional de Fe, caracterizado por ferritina > 100 ug/L asociado a un IST $< 20\%$.

Esta última es la situación más frecuente entre los pacientes en hemodiálisis tratados con AEE y se explica por un excesivo requerimiento de Fe al estimular la eritropoyesis con agentes exógenos, o bien por una insuficiente liberación del Fe de los depósitos hacia la transferrina circulante.

6.2.1.-Objetivos de la suplementación con Hierro

En pacientes con Hb < 11mg/dL con ERC estadios de 3 a 4 o en diálisis peritoneal, los niveles mínimos de indicadores férricos deben ser:

- Ferritina sérica = 100 ug/L
- IST = 20%
- Células rojas hipocrómicas < 2.5% ⁶

En pacientes anémicos en hemodiálisis crónica, los valores adecuados a alcanzar son: (EVIDENCIA C) ^{1 2 5}

- Ferritina sérica entre 200 500 ug/L
- -IST entre 30 a 40%
- Células rojas hipocrómicas < 2.5% ⁶

6.2.2.-Estrategias terapéuticas para alcanzar un nivel adecuado de Hb

Si la Hb es < 11 mg/dL, con un IST < 20% y/o ferritina < 100 ug/L se recomienda administrar Fe, cuya vía de administración y dosis dependerá de la etapa de la ERC y de la situación clínica del paciente

Cuando la ferritina y el IST se encuentran en niveles adecuados y la Hb es inferior a 11 g/dL, se recomienda la administración de AEE.

Objetivo de suplementación con Fe ^{1 2}

Niveles de Ferritina	
Pacientes con IRC y AEE	100 500 ng/ml
Pacientes en hemodiálisis	200 500 ng/ml
Saturación de transferrina	20 a 40%

6.2.3.-Vías de administración y dosis de Fe

La dosis de Fe por vía oral oscila entre 100 y 200 mg de Fe elemental por día. Si aparece intolerancia gastrointestinal al Fe vía oral, o esta vía de administración resulta incapaz de alcanzar y/o mantener los depósitos en rango adecuado, se debe prescribir la vía intravenosa. (EVIDENCIA B) ⁵

En pacientes con ERC en etapa 3 a 4 del a clasificación NKF-KDOQI y en pacientes en diálisis peritoneal se recomienda comenzar la administración de Fe por vía oral.

En pacientes en hemodiálisis la vía de administración recomendada es la endovenosa, especialmente si requieren AEE. (EVIDENCIA A) ^{1 2 5}

En los primeros meses de reposición férrica por vía endovenosa, la dosis puede oscilar entre 25 y 300 mg de Fe por semana, adecuándola de acuerdo a la situación clínica de cada paciente. Luego de esa etapa de reposición inicial, la dosis de mantenimiento suele ser 25 a 200 mg por mes. (EVIDENCIA C) ⁵

Formulaciones de Fe endovenoso

Nombre genérico	Presentación
Gluconato ferrico	62.5 mg/5 ml
Fe sucrosa	100 mg/5ml
Fe dextran	100 mg/2ml

Fe sucrosa tiene menos eventos adversos reportados y el Fe dextrano de alto peso molecular los mayores. Fe dextrano de bajo peso molecular y gluconato ferrico se encuentran en un término medio al respecto.

En pacientes con ERC estadio 3 y 4 la nefrotoxicidad es mayor con Fe sucrosa y Fe gluconato en relación con Fe dextrano.

6.3.-Frecuencia de exámenes de laboratorio

En pacientes con ERC con Hb en rango recomendado, que no reciben AEE, con ferritina = 100 ug/L e IST > 20%, se debe realizar control de ferrocínética cada seis meses.

En pacientes que reciben AEE en fase de corrección, mientras no se obtiene la Hb deseada, la ferrocínética debe realizarse cada 1 a 3 meses si reciben Fe EV, pero el control deberá ser mas frecuente si no lo reciben.

Una vez logrado el nivel de Hb recomendado, el IST y la ferritina sérica podrán medirse cada 3 a 6 meses. (EVIDENCIA C) ⁵

Existen situaciones clínicas en las cuales la ferrocínética debe realizarse más frecuentemente: ^{1 2}

- Inicio de AEE
- Corrección de nivel de HB menor dl objetivo durante tratamiento con AEE
- Sangrado reciente
- Después de cirugía
- Después de hospitalización.
- Monitorización de respuesta a Fe EV
- Evaluación de respuesta a AEE

Existen tres situaciones diferentes:

1. El paciente portador de ERC en cualquier etapa de su enfermedad que no necesita AEE ni ha evidenciado signos de carencia férrica, se controla dos veces por año
2. El paciente con ERC tratado con AEE y en la fase de corrección de la anemia, deberá someterse a control de la ferrocínética cada 4 a 12 semanas.
3. El paciente tratado con AEE en la etapa de mantenimiento y con estabilidad de sus cifras de Hb dentro del rango deseado, puede someterse a control férrico menos frecuentemente.

6.4.-Reacciones adversas y toxicidad

La asociación entre Fe endovenoso y aumento de incidencia de infecciones y stress oxidativo debe tenerse en cuenta, sin embargo no son contraindicaciones absolutas. ^{1 2}

Tratamiento con eritropoyetina disminuye la incidencia de sobrecarga de Fe. ^{1 2}

El IST no debe ser superior a 50% y la ferritina sérica no debería ser mayor de 800 ug/L con el fin de evitar riesgo de toxicidad por Fe.

6.5.-Otras estrategias de tratamiento

L carnitina, vitamina C, estatinas, pentoxifilina, folatos (indicación diferente a la de corregir deficiencia) no tienen suficiente evidencia para el uso en anemia en ERC ^{1 2}

Hay evidencia insuficiente para cambiar paciente con ERC en HD con solución de bicarbonato Standard a dializado ultrapuro para mejorar la respuesta a AEE ^{1 2}

Andrógenos no deben ser usados como terapia adyuvante a AEE en anemia e IRC (recomendación A) ^{1 2}

6.6.-Niveles deseados de hemoglobina

El valor de Hb en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 a 5 de la clasificación NKF-DOQI no debe ser inferior a 10 mg/dL, ^{1 2} (EVIDENCIA B) independientemente de la edad, género y raza, debiéndose alcanzar el nivel indicado dentro de los cuatro meses de iniciado el tratamiento ⁶

El rango adecuado de Hb para pacientes con ERC en tratamiento con AEE se encuentra entre 10,5 y 12 mg/dL, cualquiera sea la etapa de la ERC. (EVIDENCIA C) ⁵ entre 11 y 13 mg/dL ^{1 2}

En pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE, el nivel de la Hb no debe ser superior a 13 mg/dL (14 mg/dl EBPG), independientemente de la etapa evolutiva de la enfermedad. (EVIDENCIA A). ^{1 2 5}

Hb > 12 g/dl no es recomendable para pacientes con enfermedad cardiovascular severa (clase III de insuficiencia cardiaca congestiva), no obstante continuar con síntomas ⁶ (EVIDENCIA A). Igualmente en pacientes con diabetes y especialmente

con enfermedad vascular periférica concurrente (EVIDENCIA C) ⁶ Pacientes con enfermedad pulmonar hipoxémica crónica se podrían beneficiar de valores más altos de Hb. ⁶ (EVIDENCIA C)

Evaluar anemia en IRC cuando la Hb es menor de 12 g/dl (hombres adultos), menos de 11 g/dl (mujeres premenopáusicas) ⁶

7.-Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

El tratamiento con AEE debe indicarse en aquellos pacientes portadores de ERC cuya concentración de Hb se mantiene inferior a 10 mg/dL en forma persistente, luego de haber investigado una posible deficiencia de Fe y descartado otras causas de anemia. (EVIDENCIA B). ⁵

Los AEE pueden ser indicados en pacientes hipertensos, pero la presión arterial debe estar suficientemente controlada para comenzar su administración. ^{1 2 5 6} Además, oclusión del acceso vascular, diálisis inadecuada, historia de convulsiones o compromiso del estado nutricional no son contraindicaciones para terapia con AEE ^{1 2} La administración de AEE debe continuar durante la hospitalización ^{1 2}

La dosis inicial dependerá de la gravedad de la anemia, del número de transfusiones recibidas recientemente, de la velocidad planeada para alcanzar el objetivo, así como del tipo de AEE utilizado y de la vía de administración. La dosis de mantenimiento, una vez alcanzado el nivel de Hb deseado, debe ajustarse según la evolución clínica y paraclínica.

Los AEE deben ser disminuidos pero no necesariamente suspendidos cuando se desea ajustar hacia niveles de Hb inferiores. ^{1 2}

Vías de administración: Los AEE pueden administrarse por vía subcutánea o endovenosa. La vía subcutánea es la recomendada en los pacientes en diálisis peritoneal y en estadio 3 y 4 de la ERC de acuerdo con la clasificación NKF- DOQI, dado que permite su autoadministración. ^{1 2 5} (EVIDENCIA C)

Se sugiere comenzar el uso de los AEE disponibles de acuerdo con el siguiente esquema 125

Medicamento	Dosis inicial
Eritropoyetina	50-100 UI/Kg./semana en dos o tres dosis semanales 6
Darbepoetina	0.45 ug/kg/semana, o 0.75 ug/kg cada 1 o 2 semanas
CERA	0.6 ug/kg cada dos semanas

Durante la fase de corrección la dosis debe adecuarse con el fin de aumentar la Hb entre 1 y 2 g/dL por mes, de modo que ésta debe ser controlada cada dos semanas. 126

Si el aumento de la Hb es menor de 1 g/dL al mes, se debe incrementar en 25% la dosis del AEE usado.

Si el aumento de Hb es superior a 2 g/dL por mes, habrá que disminuir la dosis de AEE entre 25 a 50% o suspenderlo transitoriamente.

En la etapa de mantenimiento, una vez alcanzado el nivel de Hb deseado, la dosis debe ajustarse según la evolución clínica y paraclínica: si en esta etapa la Hb aumenta o desciende más de 1 g/dL, se debe disminuir o aumentar la dosis del AEE en 25%, o disminuir la frecuencia de administración.

Si ocurren enfermedades intercurrentes se debe aumentar la frecuencia de los controles de Hb y ajustar oportunamente la dosis de AEE acorde a la situación.

El control del tratamiento y dosificación del AEE se realiza con base en la concentración de Hb. La periodicidad del estudio dependerá de la etapa de la ERC, de la fase de corrección o mantenimiento de la anemia y del tipo de AEE usado: desde bisemanal o trisemanal en la etapa de corrección con eritropoyetina en hemodiálisis, hasta mensual o bimensual en pacientes estables tratados con CERA o darbepoetina alfa.

Diferencias fundamentales entre las guías de tratamiento de anemia ^{1 2 5 6}

Tópico	K DOQI 2000	EBPG 2004	K DOQI 2006-07	ERBP 2008
Definición de anemia	<12 g/dl en hombres y mujeres posmenopáusicas <11g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes	Hb<11.5 g/dl en mujeres Hb<13.5 g/dl en hombres≤70 años Hb<12 g/dl en hombres>70 años	Hb<12 g/dl en mujeres Hb<13.5 g/dl en hombres	Hb<12 g/dl en mujeres Hb<13.5 g/dl en hombres
Hb objetivo	11 12 g/dl	>11 g/dl objetivo >12 no recomendado en ECV Hb>14 no deseable	11 12 g/dl objetivo No deseable>13 g/dl	11 12 g/dl objetivo No deseable>13 g/dl
Terapia de Fe objetivo	Saturación transferrina (%) ≥ 20 Ferritina (ng/ml) >100	Saturación transferrina (%) ≥ 20 Ferritina (ng/ml) >100	Saturación transferrina (%) ≥ 20 Ferritina (ng/ml) >200 HD. > 100 no HD. No exceder rutinariamente de 500	Saturación transferrina (%) ≥ 20 Ferritina (ng/ml) >100. . No exceder rutinariamente de 500

8.-Causas de respuesta inadecuada al tratamiento con AEE

Se define como resistencia o respuesta inadecuada al tratamiento con AEE cuando un paciente no alcanza, o no mantiene, la Hb deseada con 300 UI/Kg./sem. De EPO alfa o beta por vía subcutánea (o 450 UI/kg por vía endovenosa) o más de 1.5 ug/kg/sem. De darbepoetina Alfa. (EVIDENCIA B) ⁵

Los factores más comúnmente asociados con falla persistente para alcanzar niveles adecuados de Hb no obstante al menos seis meses de terapia con AEE son: ^{1 2}

- Déficit de Fe persistente
- Hospitalizaciones frecuentes
- Hospitalización por infección
- Inserción de catéteres permanentes o temporales
- Hipoalbuminemia
- Niveles de PCR elevados

Además se debe descartar en pacientes hiporespondedores: 1 2

- Anemia aplásica, pancitopenia
- Anemia hemolítica
- Pérdida de sangre crónica
- Cáncer, quimioterapia o radioterapia
- Enfermedad inflamatoria.
- VIH
- Infecciones

9.-Efectos adversos de los AEE

Durante el tratamiento con AEE en pacientes portadores de ERC, pueden presentarse efectos adversos. El más frecuente e importante es el aumento de la presión arterial en cuyo caso se debe adecuar el peso seco si el paciente está en diálisis

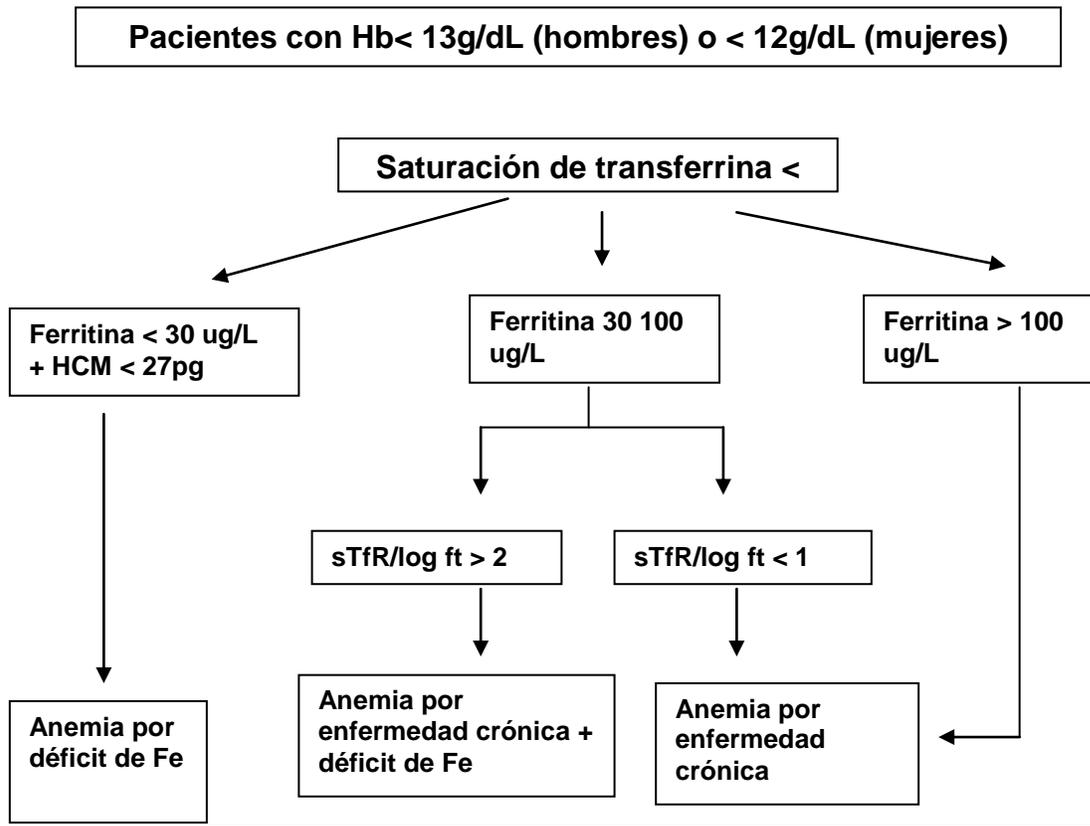
Indicación de transfusiones

La transfusión de glóbulos rojos está indicada en pacientes con repercusión hemodinámica, angina de pecho u otros signos de hipoxia tisular.

El objetivo de la transfusión es revertir la sintomatología de la anemia y colocar al paciente fuera de peligro; no se pretende lograr un determinado nivel de Hb, sino compensar una situación clínica de riesgo. 1 2 5 (EVIDENCIA C)

10.-Diagnostico diferencial (algoritmo adjunto).

Algoritmo simplificado para el diagnóstico de anemia por déficit de Fe ¹⁵



NIVELES SÉRICOS QUE DIFERENCIAN ANEMIA POR ERC DE ANEMIA POR DÉFICIT DE FE ¹⁵

Variable	Anemia por enfermedad crónica	Anemia por déficit de Fe	Ambas condiciones
Fe	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Transferrina	Disminuido a normal	Aumentado	Disminuido
Saturación de transferrina	Disminuido	Disminuido	Disminuido
Ferritina	Normal a aumentado	Disminuido	Disminuido a normal
Receptores de transferrina	Normal	Aumentado	Normal aumentado
Relación receptores de transferrina, log. de ferritina	Bajo (<1)	Alto (>2)	Alto (>2)
Niveles de citokina	Aumentado	Normal	Aumentado

13.-Bibliografía

1. National Kidney Foundation: DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 30:S192-S240, 1997 (suppl 3)
2. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: Update 2000. *Am J Kidney Dis* 37:S182-S238, 2001 (suppl 1)
3. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43:S1-S290, 2004 (suppl 1)
4. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 39:S1- S266, 2002 (suppl 1).
5. Guías de manejo de anemia en enfermedad renal crónica. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. 2008. (RPCA-ERC/SLANH).
6. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 348–354 Advance Access publication 26 November 2008 Anemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP)
7. Moist LM, Foley RN, Barret BJ, Madore F, White CT, Klarenbach SW, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical Practice Guidelines for evidence-based use of erythropoietic-stimulating agents. *Kidney Int* 2008; 74 (Suppl 110): S12-S18.
1. Valderrábano F. Recombinant erythropoietin: 10 years of clinical experience. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (Suppl 1): 52-59.
8. Lombardo M. Eritropoyetina en la anemia. *Nefrología Argentina* 2007; 5 (Suppl.3): 7-10.
9. Kleiner MJ, Van Wick DB, Kaupke CJ, Kirlin LF. The role of iron and other factors in patients unresponsive to erythropoietin therapy. *Seminars Dialysis* 1995; 8 (1): 29-34.
10. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, Macdougall IC. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in

Patients with Chronic Renal Failure. Section IV. Failure to respond to treatment. *Nephrol Dial Transplant*; 2004; 19 (Suppl 2): 32-36.

11. Locatelli F. Dialysis: its role in optimizing recombinant Epo treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl 7): 29-35.
12. Kausz AT, Solid C, Pereira BJG, Collins AJ, Peter WS. Intractable Anemia among Hemodialysis Patients: A Sign of Suboptimal Management or a Marker of Disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 45: 136-147.
13. Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to Erythropoietin: Causes and Management. *ACKD* 2009; 16 (2): 94- 100.
14. Drüeke TD, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 28-31.
15. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023
16. *Gastroenterol* October 7, 2009 Volume 15 Number 37 ISSN 1007-9327 CN 14-1219/R *World J*