

“DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”

GRUPO DE TRABAJO DE ANEMIA SAN

ANDRADE, Liliana
BLANCO, Carlos
CARONE, Tomás
DEMICHELI, Heriberto
LANCESTREMERE, Gustavo
LOCATELLI, Alberto
LOMBARDO, Mónica
SAN MARTÍN, César

INTRODUCCION

El manejo de la anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un pilar del tratamiento de la enfermedad renal; el reconocimiento de los beneficios que su control brinda en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁾, así como los cambios en su terapéutica durante los últimos años centrados en su óptima corrección, motivaron la actualización de estas guías.

En Argentina se desconoce la epidemiología y la sistemática utilizada en el tratamiento de la anemia, teniendo información parcial proveniente de estudios aislados como el relevamiento realizado por este grupo en pacientes en diálisis (XIV y XV - CAN – 2005 y 2007),⁽²⁾ y el realizado en el año 2009 en pacientes con ERC en etapa predialítica (XVI CAN)⁽³⁾, que muestran heterogeneidad en cuanto a metodología diagnóstica, forma de prescripción y tratamiento.

Desde la presentación de las entonces “Normas” en el XIII-CAN ha sido un objetivo de este grupo de trabajo intentar unificar los criterios diagnósticos y terapéuticos, basados en registros propios y recomendaciones internacionales adaptadas a la realidad sanitaria, como así también contar con una herramienta educativa, fomentando la profundización del estudio de la anemia por parte de nuestros colegas⁽⁴⁾.

Para la presente actualización se han revisado guías y normas propias, regionales

e internacionales, y los artículos de revisión de mayor interés para documentar la misma, teniendo en cuenta la limitación bibliográfica impuesta para la presente publicación.

Definición

El diagnóstico de anemia en el paciente adulto se realiza con una hemoglobina (Hb) < 12 g/dl en mujeres y Hb < 13,5 g/dl en varones, portadores de ERC con clearance de creatinina (ClCr) < 60 ml/min/1,73m², independientemente de la edad⁽⁵⁾.

Este criterio varía según las guías consultadas y además no es aplicable en situaciones especiales como⁽⁶⁾:

1. Área geográfica de residencia a más de 1500 metros sobre nivel del mar (msnm)
2. Tabaquismo
3. Raza Negra
4. Edad (varones mayores de 70 años y mujeres embarazadas)
5. Enfermedades asociadas

No hay información respecto a las variaciones en la población de Latinoamérica.

FISIOPATOLOGÍA

Aún cuando la causa primaria de la anemia durante la progresión de la ERC es el déficit de eritropoyetina endógena (EPO), adicionalmente pueden asociarse otros factores causantes de anemia⁽⁵⁾, tales como:

1. Inflamación sistémica
2. Déficit de hierro (Fe) absoluto o funcional
3. Déficit de folatos y vitamina B12
4. Pérdidas ocultas por el aparato digestivo
5. Desnutrición proteica
6. Hiperparatiroidismo
7. Enfermedades hematológicas primarias
8. Toxicidad por aluminio

EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

La evaluación de la anemia debe definir su etiología, magnitud e impacto clínico, independientemente de la etapa evolutiva de la ERC⁽⁴⁾.

Inicialmente antes de comenzar el tratamiento debe realizarse la determinación de los siguientes parámetros:

1. Dosaje de Hb, recuento de glóbulos rojos y hematocrito (Hto)
2. Parámetros hematimétricos (volumen corpuscular medio [VCM], hemoglobina corpuscular media [HbCM])
3. Perfil de Fe:
 - a. Ferritina (evalúa los depósitos de hierro y se considera un reactante de fase aguda; sus niveles se pueden incrementar hasta 2 a 4 veces en procesos inflamatorios, enfermedades hepáticas o neoplasias, sin que esto refleje una alteración en las reservas de Fe).
 - b. Ferremia y capacidad total de transporte de hierro (TIBC) (que permiten calcular el porcentaje de saturación de la transferrina (TSAT)).
 - d. TSAT (que evalúa la disponibilidad de Fe).

Para descartar otras causas asociadas, tales como estado nutricional, tipo y adecuación de tratamiento sustitutivo, comorbilidades, pérdidas hemáticas y enfermedades hematológicas, en un segundo nivel de evaluación, según criterio médico, se considerarán:

1. Sangre oculta en materia fecal (SOMF).
2. Parathormona (PTHi).
3. Proteína C reactiva (PCR).
4. Test de hemólisis.
5. Inmunoelectroforesis de proteínas en sangre y orina.
6. Electroforesis de Hb.
7. Dosaje de vitamina B12 y ácido fólico.
8. Parasitológico de materia fecal.
9. Aluminio sérico.
10. Mielograma.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la anemia en la ERC es alcanzar y mantener un nivel de Hb entre 10,5 y 12 g/dl, con ferritina > 100 ng/ml y TSAT > 20%.

Es recomendable en la práctica mantener valores de ferritina entre 200 ng/ml y 500 ng/ml, y la TSAT entre 30% y 50%.

La última actualización de las guías NKF-KDOQI propuso para cualquier etapa de ERC mantener una Hb superior a 11 gr/dl debido al mayor deterioro cardiovascular,

peor calidad de vida y mayor morbimortalidad con valores de Hb menores al citado⁽⁵⁾. La Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration* - FDA) recomienda mantener el rango de Hb entre 10 g/dl y 12 g/dl. La Asociación Renal de Gran Bretaña (*United Kingdom Renal Association*) recomienda que el nivel mínimo de Hb a mantener no sea inferior a 10,5 g/dl^{(7); (8)}.

En los pacientes con ERC en tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) la Hb “no” debe superar los 13 g/dl tanto en las etapas tempranas de la enfermedad como en las más avanzadas, dado que no se observó beneficio en la supervivencia entre los grupos con corrección total o parcial de la anemia, y sí aumentó el riesgo cardiovascular.

Asimismo, el estudio CREATE (*Cardiovascular Risk Reduction by Early Anaemia Treatment with Epoetin*) no demostró reducción de mortalidad en el grupo con Hb más elevada (13 vs 15 g/dl)⁽⁹⁾, y el estudio CHOIR (*Correction of Hemoglobin Outcomes in Renal Insufficiency*) se suspendió al presentar mayor mortalidad el grupo con Hb más alta⁽¹⁰⁾.

Una reciente revisión del CHOIR realizada en 2008 señaló que el nivel de Hb alcanzado no sería el causante de la mala evolución de los pacientes con mayor

corrección de la misma, sino que la responsabilidad podría deberse a las elevadas dosis de AEE administradas⁽¹¹⁾.

Terapia Farmacológica

El tratamiento con drogas tiene dos pilares fundamentales que son el Fe por vía oral o parenteral según corresponda por la etapa evolutiva de la ERC, y los AEE.

Tratamiento con Fe

**Debe iniciarse si la Hb es < 11 g/dl
con TSAT < 20% o ferritina < 100 µg/l.**

La ferropenia absoluta o relativa es frecuente en la ERC como factor etiológico concomitante junto al déficit de EPO y es la causa más común de resistencia a los AEE. En las etapas prediálisis y en diálisis peritoneal se puede iniciar el tratamiento por vía oral (VO) con dosis de 100 a 200 mg/día de Fe elemental. De no alcanzar la corrección adecuada, dada la mala absorción intestinal que presentan los pacientes con ERC (enteropatía urémica), se deberá utilizar la vía EV. En pacientes en hemodiálisis crónica (HDC) se utilizará esta última vía⁽¹²⁾. Existen disponibles varias sales de hierro para uso oral (gluconato ferroso, sulfato ferroso, hierro polimaltosato, etc), y en nuestro medio, para uso EV, hierro dextrán de alto y bajo peso molecular, gluconato de Fe y Fe sacarato, siendo este último el más utilizado por su ecuación efectividad/seguridad terapéutica. Todas las recomendaciones indican como el método más adecuado, la administración de diluciones de Fe en solución fisiológica en infusión lenta, con dosis pequeñas y frecuentes del mismo⁽¹³⁾. No se recomienda el uso de Fe por vía intramuscular (IM). Con ferritina > 800 µg/l y/o TSAT > 50 % se debe suspender la administración de Fe por la toxicidad del mismo. Los efectos adversos del Fe por VO son frecuentemente relacionados a la intolerancia digestiva: pirosis, náuseas, constipación o diarrea, y dolor abdominal.

Los efectos adversos de la vía EV son fundamentalmente de tipo alérgico desde exantemas, calambres, náuseas y vómitos, hasta reacciones severas de tipo anafiláctico que pueden provocar paro respiratorio⁽⁵⁾.

Tratamiento con AEE

**Los AEE deben iniciarse cuando la Hb es menor a 10 g/dl
en dos determinaciones sucesivas,
habiendo descartado otra causa de anemia,
incluyendo el déficit relativo o absoluto de Fe⁽¹⁴⁾.**

Dada la disponibilidad en nuestro medio se debe comenzar con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO), la cual debido a su vida media corta de 6 h a 8 h al aplicarse por vía EV y de 16 h a 18 h por vía subcutánea (SC), deberá comenzarse por esta última, a dosis de 50 a 100 UI/kg/semana repartida en 3 aplicaciones.

Otros AEE disponibles actualmente para su uso asistencial son la Darbopoyetina alfa y el Activador Continuo del Receptor de Eritropoyetina (*Continuous Erythropoietin Receptor Activator* - C.E.R.A.), con similar potencia estimulante y con la ventaja de tener una vida media más prolongada, haciendo posible la aplicación SC cada 15 o 30 días según la respuesta al tratamiento. Las dosis recomendadas en la literatura son de 0,45 µg/kg/sem y de 0,6 µg/kg cada 2 semanas, respectivamente⁽¹⁵⁾.

La resistencia al tratamiento con AEE se define por la necesidad de dosis de rHuEPO de 300 UI/kg/sem y de darbopoyetina de 1,5 µg/kg/sem, sin alcanzar la corrección adecuada de la anemia. No existe a la fecha información de la dosis que defina la resistencia al C.E.R.A.

El efecto adverso más frecuente de los AEE es la hipertensión arterial que lleva al aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y aumento del riesgo de muerte por evento cardiovascular. Otro efecto asociado, de muy baja incidencia, es la aplasia pura de células rojas, secundario al desarrollo de anticuerpos

neutralizantes anti rHuEPO, que se manifiesta clínicamente por una marcada resistencia al tratamiento.

Tratamientos coadyuvantes

Se debe considerar la implementación de las llamadas terapias coadyuvantes tales como:

- Ácido fólico y vitamina B 12, especialmente ante la presencia de cambios megaloblásticos, los que pueden observarse ante el déficit de folatos o vitamina B12, pero también en pacientes tratados con rHuEPO.
- Ácido ascórbico (vitamina C), especialmente en aquellos pacientes en tratamiento con rHuEPO y Fe que hayan desarrollado resistencia a la rHuEPO, y en los que se observe saturación de transferrina baja y depósitos tisulares de hierro aumentados; la vitamina C puede favorecer la movilización de Fe de los depósitos tisulares, optimizando la respuesta a los AEE.

Transfusiones

La transfusión de glóbulos rojos o sangre entera está indicada solamente cuando hay repercusión hemodinámica de la anemia o niveles de Hb < 8 g/dl.

CONTROLES DE LABORATORIO

El control del perfil de Fe se debe realizar cada 6 meses en los pacientes no tratados con rHuEPO.

En tratamiento con rHuEPO, desde el inicio del mismo y hasta alcanzar el objetivo de Hb propuesto, se deberá controlar cada 6 semanas si no reciben Fe y cada 3 meses si lo reciben, continuando luego en la fase de mantenimiento cada 6 meses.

CONCLUSIONES:

El manejo de la anemia en pacientes con ERC es uno de los pilares del tratamiento de la enfermedad renal.

El objetivo del tratamiento es alcanzar y mantener un nivel de Hb entre 10,5 y 12 g/dl, con ferritina > 100 ng/ml y TSAT > 20%, iniciando el aporte de Fe con Hb < 11 g/dl (TSAT < 20% o ferritina < 100 µg/l), y los AEE con Hb < 10 g/dl, descartando cualquier otra causa de anemia (incluido el déficit de Fe).

El Grupo de Trabajo de Anemia SAN - ANBA, actualizan regularmente las Guías del Manejo de la Anemia en la ERC en todos sus estadios, para ofrecer a la comunidad nefrológica una herramienta de información y un mejor manejo de sus pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol Dial Transplant 1999; 14 (Suppl. 5): 2-4.
2. Andrade L, Celia E; Demicheli, H; Locatelli, A; San Martín C; Martín C. Estado de la Anemia en Pacientes Prevalentes en Diálisis. Estudio Multicéntrico sobre 1151 casos. XIV Congreso Argentino de Nefrología 2005.
Demicheli H; Andrade L, Polvensen P; Celia E; Cusumano A; San Martín C; Trimarchi H; Locatelli A. Anemia en pacientes prevalentes en diálisis: Estudio multicéntrico”. XV Congreso Argentino de Nefrología. 2007.
3. Andrade L, Blanco C, Carone T, demicheli H, Lancestremere G; Locatelli A; Lombardo M; San Martín C. Situación Actual de la Anemia Asociada a Enfermedad renal Crónica en una Muestra poblacional de Pacientes con Deterioro de la Función renal sin Requerimiento de Diálisis. XVI Congreso Argentino de Nefrología 2009.
4. Recomendaciones de Práctica Clínica de la SLANH para el tratamiento de la anemia en el paciente con Enfermedad Renal Crónica. Nefrología Latinoamericana

. National Kidney Foundation. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J. Kidney Dis 2006; 47 (Suppl 3): 11-145.
KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease; 2007 Update of Hemoglobin Target. Am. J. Kidney Dis 2007; 50: 471-530.
6. White CT, Barret BJ, Madore F, Moist LM, Klarenbach SW, Foley RN, Culleton BF, Tonelli M, Manns BJ. Clinical Practice Guidelines for Evaluation of Anemia. Kidney Int 2008; 74 (Suppl. 110): 4-6.
7. U. S. Food and Drug Administration. FDA’s Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and its Drugs Safety and Risk Management. Advisory Committee: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/RHE_HCP.htm

8. U. K. Renal Association. Clinical Practice Guidelines. Module 2:Complications; www.renal.org/guidelines 2007: 8
9. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia. *N. Engl. J Med.* 2006; 355: 2071-2084.
10. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Saap S, Wolfson M Reddan D. Choir Investigators. Correction of anemia with Epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
11. Szczech AL, Barnhart H, Inrig J, Reedan D, Saap S, Califf R, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial Epoetin alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-798
12. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus Oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 897-906.
13. Canaud B. Recommendations of Iron management in chronic kidney patients. *Nephrol Ther* 2006; (Suppl 5): 356-362
14. Moist LM, Foley RM, 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.
15. Macdougall IC, Eckardt KU. Novel strategies for stimulating erythropoiesis and potencial new treatments for anemia. **Lancet** 2006; 368: 947-953.