

## **ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Gloria Guarín Loaiza, Médica Internista-Nefróloga, Fundación Clínica Shaio <sup>1</sup>

Wainer Cantillo, Médico Internista -Nefrólogo, Fresenius Medical Care, Unidad Ranal Murillo, Barranquilla<sup>1</sup>

Amaury Ariza García, Médico Internista- Nefrólogo, Universidad de Cartagena<sup>1</sup>

Carolina Larrarte Arenas, Médica Internista-Nefróloga, Rcs Bucaramanga<sup>1</sup>

Vladimir Rico García, Médico Internista-Nefrólogo, Sies Salud IPS<sup>1</sup>

Elizabeth Arrieta López, Hemato - Oncólogo, Fundación Valle del Lili<sup>1</sup>

(1) Miembros Comité de Anemia de ASOCOLNEF.

## **INTRODUCCION**

La anemia es una complicación que ocurre comúnmente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Usualmente esta complicación se instaura desde etapas tempranas y progresa de una forma insidiosa. En casos severos llega a afectar la calidad de vida del paciente limitando su desempeño físico y sus funciones cognitivas. Puede incluso presentar síntomas que se confunden con la uremia. A pesar de que se tiene una forma rápida de hacer el diagnóstico, no hay aún un tratamiento óptimo. Esta revisión trata de describir los aspectos más importantes de la anemia en la ERC.

## **DEFINICION**

Todo hombre con ERC y cifras de hemoglobina inferior a 13 gramos /decilitro (g/dl) tiene anemia. En el caso de mujeres, se considera que la cifra de hemoglobina debe ser inferior a 12 g/dl para hacer el diagnóstico de anemia, según los criterios de la WHO (<https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/anaemia>). Los niveles de hemoglobina varían conforme cambia la altitud sobre el nivel del mar. Este factor no se tiene en cuenta en la definición de anemia de la WHO. En Colombia y en el resto de américa latina sería un factor a tener en cuenta.

## **EPIDEMIOLOGIA**

En el estudio NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), la prevalencia global de anemia en pacientes con ERC fue del 15,4% duplicando la prevalencia de este trastorno a la población general, que se ha descrito en 7.6% (1).

La frecuencia de la anemia se incrementa conforme avanza la enfermedad renal: en pacientes con estadio 3, la prevalencia es de 17.4%, en estadio 4 es de 50.3% y en estadio 5 se ha descrito que puede alcanzar hasta un 53.4 % (2). Así mismo se ha descrito que otros factores como la edad avanzada y la presencia de comorbilidades, incrementan la aparición de anemia. En pacientes mayores de 63 años, la prevalencia puede llegar a ser del 50.1%, mientras que en pacientes con edades inferiores la prevalencia se ha descrito en un 28% (3). De igual forma la concomitancia de enfermedad renal con diabetes, lleva a un desarrollo de la anemia

de manera más temprana y con mayor severidad, a diferencia de los que no presentan esta comorbilidad. Se han descrito diferencias en relación al sexo, encontrando una mayor prevalencia en mujeres de 46% contra un 21% en hombres (1).

ERC ESTADIO 3	17,40%
ERC ESTADIO 4	50,30%
ERC ESTADIO 5	53,40%

Tabla 1. Frecuencia de anemia según el estadio de la ERC.  
(tomada de PLoS One 2014; 9(1): e84943). (3)

## **FISIOPATOLOGIA DE LA ANEMIA**

Son múltiples los mecanismos fisiopatológicos que se asocian al desarrollo de anemia en el paciente con ERC. La inadecuada producción de eritropoyetina es el principal y más estudiado de todos estos mecanismos. Pero hay otros como: Déficit absoluto y funcional de hierro, sobrecarga de glóbulos rojos, pérdidas crónicas de sangre, efecto de toxinas urémicas sobre la médula ósea, déficit de ácido fólico y vitamina B12, intoxicaciones, efectos de medicamentos (ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) e hiperparatiroidismo severo. Trataremos de explicar cada uno de ellos.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN ERC

- Déficit relativo de eritropoyetina
- El déficit de hierro (depleción de hierro total o funcional).
- Vida media acortada del eritrocito
- Inflamación crónica
- Alteraciones del metabolismo mineral óseo
- Efectos de medicamentos como Inhibidores del SRAA

Tabla 2. Fisiopatología de la anemia en la ERC.

### Déficit de eritropoyetina

Se ha considerado que la principal causa de la anemia en ERC es la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO), una hormona producida principalmente por los fibroblastos intersticiales localizados en la corteza renal y en la capa externa de la médula, cercanos a los túbulos proximales y capilares peritubulares. El principal estímulo para su producción es la hipoxia tisular (4).

La transcripción génica de la EPO se activa mediante los FIH (factores de transcripción inducibles por hipoxia). Los FIH-1 y FIH-2 son los más importantes en esta familia de factores, y se componen de una subunidad  $\alpha$ , que es regulada por oxígeno, y una beta, que es constitutiva. En presencia de hipoxia, el FIH $\alpha$  se transfiere al núcleo. Ya allí, se une al FIH $\beta$  formando un heterodímero, el elemento de respuesta a la hipoxia (HRE) que se une al gen de la EPO, induciendo la transcripción del mismo. La hipoxia también favorece la transcripción de otros

genes, como los que codifican el receptor de la EPO, transferrina, receptor de transferrina, factor de crecimiento del endotelial vascular y endotelina-1 (5).

(ver figura 1).

En condiciones de normoxemia se presenta hidroxilación de los residuos prolil y asparagil del FIH $\alpha$  por las prolil-hidroxilasas, favoreciendo su unión a la proteína Von Hippel Lindau (VHL) con posterior destrucción proteosómica.

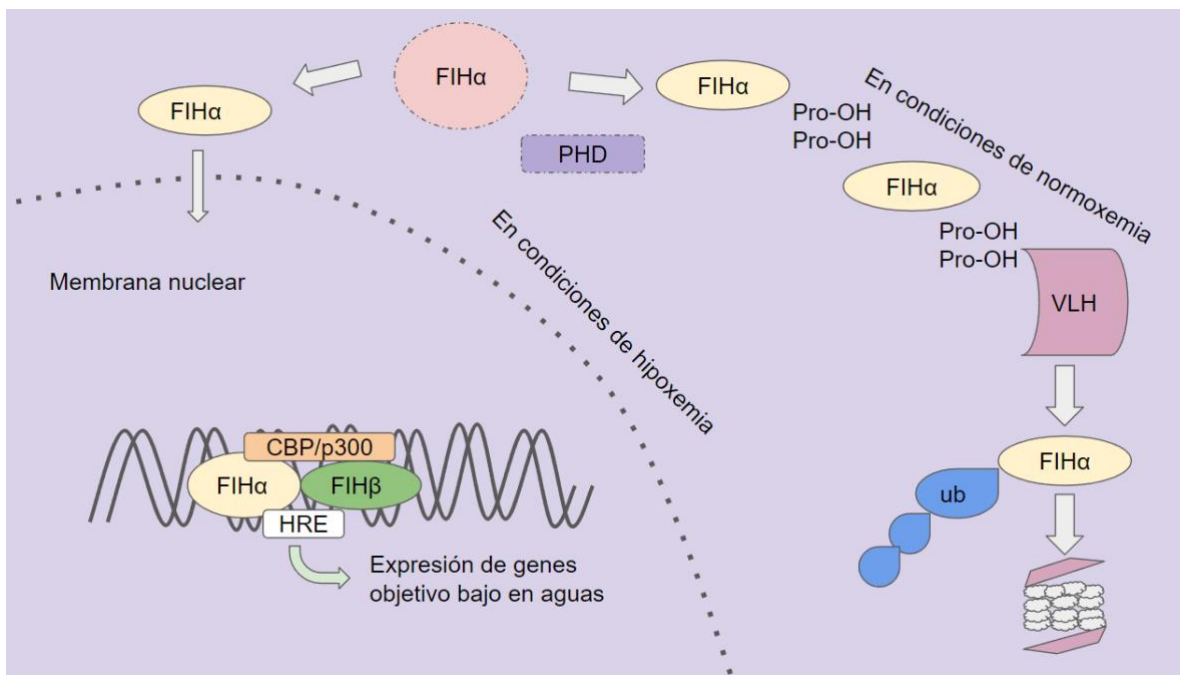


Figura 1. Regulación de la producción de eritropoyetina por el factor inductor de hipoxia (FIH). FIH $\alpha$ : factor inductor de hipoxia alfa. FIH $\beta$ : factor inductor de hipoxia beta. HRE: Elemento de respuesta a la hipoxia. PHD: enzima prolilhidroxilasa. Pro-OH FIH $\alpha$ : factor inductor de hipoxia alfa hidroxilado. VHL: proteína vonHippel-Lindau. Ub: ubiquitina.

La EPO estimula la producción de Globulos rojos (GR) mediante la unión a receptores homodiméricos localizados en células progenitoras eritroides en la médula ósea, regulando así la proliferación, supervivencia y maduración a glóbulos rojos. Las fases iniciales de este proceso de maduración eritroide dependen de la eritropoyetina, las etapas finales dependen del nivel de hierro (ver Figura 2).

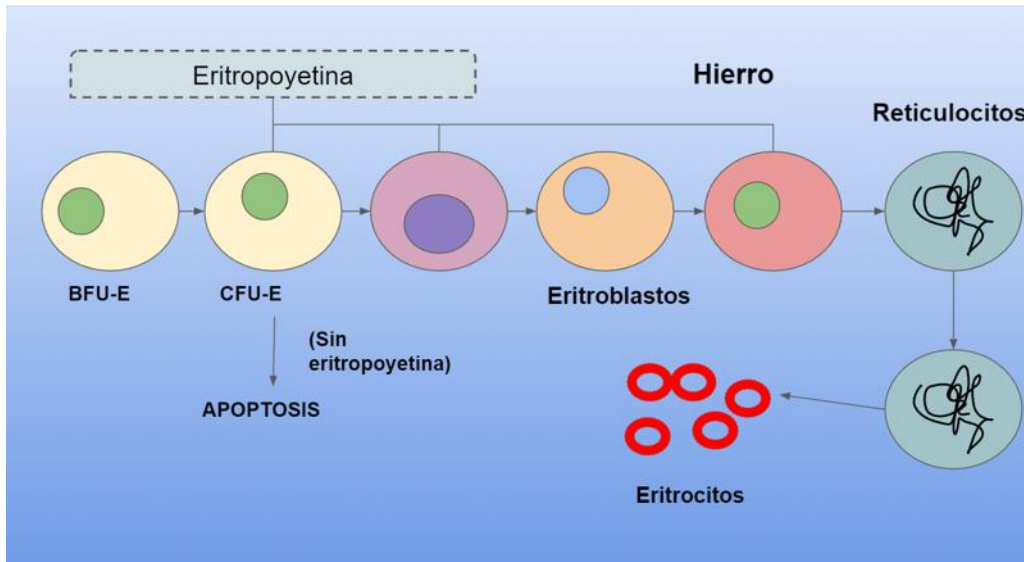


Figura 2. Etapas de maduración de la línea eritroide y su relación con la eritropoyetina y el hierro. La fase inicial de maduración depende de la eritropoyetina, las etapas finales de maduración dependen de reservas adecuadas de hierro

Los riñones son la principal fuente de producción de EPO; sin embargo, también es producida por los hepatocitos y células perisinusoidales del hígado, proceso que predomina en la vida fetal y postnatal temprana. En la adultez, el hígado es el responsable del 10 a 15% de la producción de EPO, sin lograr compensar las necesidades que presentan los pacientes con ERC (6).

En los pacientes con ERC los niveles de EPO son inadecuadamente bajos para el grado de anemia que presentan. La deficiencia comienza en etapas tempranas,

pero se hace más notoria con el deterioro de tasa de filtración glomerular menor a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>(6). Los mecanismos que alteran la producción renal de la EPO en pacientes con ERC no están claramente establecidos. La ERC y su progresión se relacionan con la presencia de fibrosis intersticial. En este proceso los fibroblastos, las células productoras de EPO, se diferencian en miofibroblastos. Hay evidencia que sugiere que la expresión de genes de EPO se mantiene en ambas células pero es menor en los miofibroblastos, apoyando la idea de la alteración de la producción de la hormona a medida que avanza la enfermedad renal (7). Así mismo, con la ERC, disminuye el aporte de oxígeno renal y como medida adaptativa, se disminuye el consumo de oxígeno manteniendo su gradiente tisular (8). Adicional a esto, se ha sugerido que la alteración en el sensado de oxígeno por las células productoras de EPO puede ser otro mecanismo fisiopatológico de la anemia en ERC (7,9). Todos estos mecanismos están alterados más no suprimidos en los pacientes con ERC, ya que es posible producir EPO endógena adicional ante ciertos estímulos (6).

Por otro lado, en algunos pacientes con ERC se puede presentar deficiencia funcional de EPO o resistencia, es decir que los niveles de la hormona son normales, pero la respuesta a ella por parte de la médula ósea es inapropiada. El estado inflamatorio de la ERC puede ser causa de esta alteración, ya que las citoquinas inflamatorias inducen apoptosis y tienen efectos tóxicos directos sobre las células progenitoras eritroides y disminuyen la expresión de receptores de EPO. La hepcidina, que aumenta en estados inflamatorios, inhibe la proliferación y sobrevivencia de los progenitores eritroides (6,10). Hay estudios experimentales que han demostrado la inhibición de la producción de EPO inducida por hipoxia por

algunas citoquinas inflamatorias como la interleuquina 1a, interleuquina 1 beta, factor de crecimiento transformante beta y factor de necrosis tumoral alfa (8, 11,12).

## DÉFICIT DE HIERRO

El estado inflamatorio que ocurre en el paciente con enfermedad renal crónica también está involucrado en la disminución de la disponibilidad del hierro. La inflamación, principalmente por la interleuquina 6, estimula la síntesis hepática de hepcidina, que a su vez disminuye la expresión apical del transportador divalente de metales 1 en el enterocito (DMT1), encargado de la absorción duodenal del hierro (6,13). La hepcidina también promueve la internalización celular de la ferroportina, que se encarga de exportar el hierro de los enterocitos duodenales, hepatocitos y macrófagos reticuloendoteliales, por lo que disminuye su liberación de los sitios de almacenamiento (4, 13).(Ver figura 3).

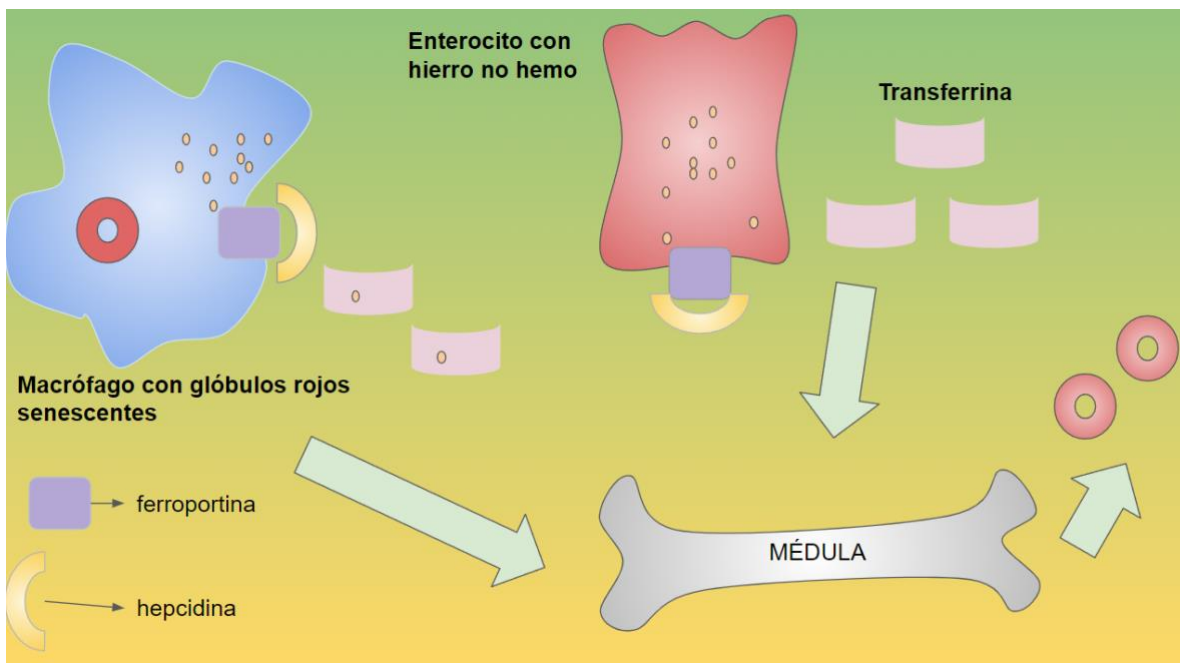




Figura 3. Metabolismo del hierro. Son tres las células que participan en el metabolismo del hierro: enterocito, macrófagos del sistema reticuloendotelial y la médula ósea roja. El hepatocito participa como regulador a través de la producción de hepcidina. La hepcidina bloquea la acción exportadora de la ferroportina en condiciones inflamatorias y cuando hay exceso de hierro corporal.

Al disminuir la tasa de la filtración glomerular, se disminuye la depuración renal de la hepcidina, favoreciendo su acumulación(6). A estas alteraciones explicadas anteriormente, se les llama deficiencia funcional del hierro, que más que un déficit en sí del hierro es la dificultad para disponer de él. (4; 13). El tratamiento con EPO exógena también es una causa de deficiencia funcional del hierro, al aumentar la demanda de este, por encima de lo que se tiene disponible.

Los pacientes con ERC pueden presentar deficiencia absoluta de hierro por disminución en absorción gastrointestinal o por pérdidas. Los pacientes en tratamiento con hemodiálisis pueden presentar pérdidas sanguíneas atribuidas a sangrados crónicos, atrapamiento de sangre en el circuito de diálisis, hemólisis y flebotomías frecuentes. Esta deficiencia no suele ser compensada por la absorción del hierro que proviene de los alimentos. (13)

### **VIDA MEDIA ACORTADA DEL ERITROCITO**

Los glóbulos rojos en individuos sanos tienen una vida media promedio de 100-120 días. Por el contrario, los eritrocitos de pacientes con ERC tienen una vida media que oscila entre 60-80 días. La razón por la que se acorta la sobrevida del eritrocito parece estar relacionada con el ambiente urémico, ya que pacientes renales que

reciben transfusiones de sangre de personas sanas, experimentan de igual forma el acortamiento de la vida de los eritrocitos.

### **ANEMIA EN ERC POR INFLAMACIÓN.**

La ERC es una enfermedad inflamatoria (como ya se describió). Los reactantes de fase aguda estimulan la producción hepática de hepcidina, que frena la recirculación del hierro, impidiendo la producción adecuada de glóbulos rojos a nivel de la médula ósea roja.

### **ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO.**

En los casos severos de hiperparatiroidismo, puede producirse una fibrosis a nivel de la médula ósea roja, lo que causa un freno a la maduración de las células eritroides. En estos casos, la anemia se hace refractaria al manejo con eritropoyetina o hierro. El manejo de este trastorno consiste en el control de la alteración mineral ósea.

### **ANEMIA POR MEDICAMENTOS**

No es una causa frecuente. El ejemplo específico es la anemia que se asocia en algunos casos al uso de medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II, de forma especial el captopril. Los mecanismos no

son claros y en la mayoría de los casos pueden corresponder a reacciones idiosincráticas.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ANEMIA ASOCIADA A ERC**

La anemia de la enfermedad renal se va instaurando de forma lenta y progresiva conforme la tasa de filtrado glomerular desciende. Por definición, se considera que la ERC no es la causa de la anemia cuando la tasa de filtrado glomerular es superior a 60 ml/min. Con tasas de filtrado glomerular inferiores, debe considerarse que probablemente la causa de la anemia es la enfermedad renal. Pero aún más, con tasa de filtrado glomerular inferior a 30 ml/min (45 ml/min si es diabético) se debe considerar que la ERC es la etiología de la anemia y no otras causas como el déficit de ácido fólico, vitamina B12 o la pérdida de sangre.

El cortejo sintomático de la anemia de la ERC no es diferente de otro síndrome anémico. Incluye: astenia, adinamia, debilidad, disnea y alteraciones cognitivas entre otras. En los casos severos de ERC es difícil diferenciar los síntomas urémicos de los síntomas por anemia. Esto queda corroborado, con el uso de la eritropoyetina en paciente urémico en donde se atenúan y controlan algunos síntomas con la mejoría o corrección de la anemia.

Al ser una anemia de instauración progresiva y de curso insidioso, la anemia es muy bien tolerada en los estadios iniciales. Aquí hay que anotar, que existen unos mecanismos de adaptación que de forma especial se presentan en el paciente renal. Estos mecanismos tienen que ver con la curva de disociación de la hemoglobina. En pacientes con ERC avanzada, con gran frecuencia se produce un aumento en

los niveles de fosforo, esto incrementa el nivel de 2,3 difosfoglicerato, que es una de las moléculas que desplaza la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. Por otra parte, la acidosis que desarrolla el paciente renal conforme se reduce la tasa de filtrado glomerular es causada por el acumulo de hidrogeniones. Estos últimos también causan desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. En ambos casos, por hiperfosfatemia o acidosis, el resultado es que la hemoglobina se hace menos afín al oxígeno. Esto permite que a nivel tisular, el oxígeno sea liberado de una forma más fácil ayudando a compensar el nivel de hemoglobina bajo. Estos mecanismos de compensación hacen que los síntomas por la anemia de la ERC sean tardíos y ocurran en estadios avanzados de la ERC.

## **DIAGNOSTICO DE LA ANEMIA POR ERC**

La guía KDIGO 2012(1) y la guía NICE 2020 (15) coinciden en que se diagnostique la anemia de la ERC con nivel de Hemoglobina inferior a 13 g /dl en hombre y de 12 g/dl en mujer. La guía ERA-EDTA 2013 sugiere como diagnóstico de anemia, la cifra de hemoglobina inferior a 13,5 g/dl en hombres (para adultos mayores de 70 años menos de 13,2 g/dl). En caso de mujeres la guía ERA-EDTA 2013 (16) coincide con las guías KDIGO y NICE. No se tiene en cuenta en ninguna de las guías, la altura sobre el nivel del mar como condicionante de la definición de anemia. La anemia de la enfermedad renal crónica es en general de tipo hipoproliferativo. Los que se expresa en la presencia de eritrocitos normocíticos y normocrómicos.

Para el diagnóstico de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica debe practicarse cuadro hemático completo, recuento absoluto de reticulocitos y extendido de sangre periférica. En la medida en que avanza la enfermedad renal, el paciente incrementa la pérdida de hierro por vía gastrointestinal. Además, las dietas nefroprotectoras con restricción de carnes rojas usualmente se asocia a disminución del aporte de hierro. Aún más, la disminución de la tasa de filtrado glomerular se asocia a un incremento progresivo de los reactantes de fase aguda como previamente se había descrito. Todo ello conlleva una alteración de la homeostasis del hierro en el paciente renal crónico. Lo que conduce a un déficit de hierro que puede ser total o funcional, al primero se le denomina ferropenia absoluta y al segundo ferropenia funcional. Por ello, en el estudio de la anemia del paciente renal crónico debe practicarse medición de hierro sérico, ferritina, transferrina, capacidad total de fijación de hierro, y calcular el porcentaje (%) de saturación de transferrina.

La ferritina no es solo un índice del nivel de depósito de hierro que tiene el paciente. Es también un reactante de fase aguda, cuyo nivel se encuentra incrementado en los estados inflamatorios. Como ya se describió, la enfermedad renal crónica es una patología inflamatoria, lo que eleva los niveles de ferritina, haciéndola un marcador no confiable de los niveles séricos de hierro. Para los pacientes renales, se considera que un valor de menos de 100 mcg/l (ó ng/dl) representan un déficit absoluto de hierro. El nivel de suficiencia de hierro estimado según el nivel sérico de ferritina varía según las guías. Para la guía KDIGO el nivel debe ser mayor a

500 mcg/lt, para la guía ERA-EDTA el nivel debe ser superior a 200-300 mcg/lt dependiendo si el paciente este recibiendo o no eritropoyetina (14).

Otro de los índices férricos es el porcentaje de saturación de transferrina. Se considera que también es afectado por el estado inflamatorio que acompaña a la enfermedad renal. Pero esta afectación es de menor magnitud cuando se compara con la ferritina. En consecuencia, es un índice más fiable para medir los niveles de hierro en ERC. En el caso de la guía KDIGO (14), se considera que un nivel de saturación de transferrina menor a 30% es indicador de ferropenia.

En las guías NICE (15) se propone dos estimadores adicionales de la adecuación del hierro: el contenido de hemoglobina de los reticulocitos y el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos. En el primer caso, propone que un contenido de hemoglobina en reticulocitos menor a 29 pg/célula es un indicador de insuficiencia de hierro. En el caso del porcentaje de eritrocitos hipocrómicos se considera que un valor de más del 6% es un indicador de ferropenia. El limitante que tienen estos dos índices, es que las muestras deben ser procesadas dentro de las 6 horas de haberse tomado, por lo que su uso no está muy generalizado.

Como lo menciona las guías KDIGO (14), es limitada la evidencia que demuestra un déficit de vitamina B12 o de ácido fólico en pacientes en diálisis. En pacientes con ERC no en diálisis, la frecuencia de déficit de B12 o ácido fólico es desconocida. Pero, aun así, se considera que la dosificación de los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico hacen parte del estudio general de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica.

## **TRATAMIENTO**

Uso del Hierro en el tratamiento de la anemia en ERC.

De la mano de la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis(AEE), la suplencia de hierro es una de las piedras angulares en el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (16), ya que unas adecuadas reservas de hierro son necesarias para asegurar la respuesta a AEE , además puede retrasar el inicio o disminuir la necesidad de estos.

Son conocidas las diferentes condiciones fisiopatológicas que llevan al déficit de hierro en esta población, el cual puede ser absoluto o relativo. Ya que el hierro tiene un alto potencial oxidativo sus presentaciones suelen ser acompañada de un elemento que pueda facilitar su metabolismo, como sales o carbohidratos en las presentaciones endovenosas los cuales facilitan su captación a través del sistema reticuloendotelial. Se dispone de una variedad de presentaciones tanto orales como de administración parenteral, su elección dependerá de las condiciones clínicas del paciente y de las metas propuestas.

### **ERC NO EN DIÁLISIS:**

En este grupo suele recomendarse la administración de hierro por vía oral, por dos razones fundamentales. Primero por la facilidad de administración y segundo, por la protección del sistema venoso. La punción venosa repetida para la administración parenteral de hierro puede reducir la posibilidad de construir fístulas arteriovenosas funcionales. Por todo ello, la administración de hierro por vía oral será la elección salvo que el paciente no lo tolere, o el grado de anemia sea severo

(14).

Las sales orales de hierro las hay en dos formas: ferrosa y férrica. En las primeras, el porcentaje de absorción es del 10-15%, en las segundas la proporción es menor. Dentro de las formas ferrosas se incluyen: sulfato ferroso, fumarato ferroso, y gluconato ferroso. En las sales férricas se incluye el citrato y la maltosa férrica. El sulfato ferroso es el más utilizado en nuestro medio. En su presentación de 300 mgs, contiene 64 mgs de hierro elemental. La dosis que debe prescribirse de hierro elemental es de 200 mgs por día. Por ello, en el caso de sulfato ferroso deben formularse 3 tabletas por día para alcanzar los requerimientos diarios (17). El fumarato ferroso contiene mayor cantidad de hierro elemental, pero ello lo hace más intolerante. Dentro de las sales férricas, el citrato férrico inicialmente se utilizó como captor de fosforo y posteriormente se identificó que también suplementa hierro por lo que puede disminuir la cantidad de medicamentos administrados (18). El citrato férrico tiene una ventaja adicional y es que reduce los niveles de FGF -23 (19). No obstante, aún no está disponible en nuestro medio.



<b>Presentaciones orales</b>	<b>Contenido hierro elemental</b>	<b>Dosis</b>
<b>Sulfato ferroso 300 mg</b>	64 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
<b>Fumarato ferroso</b>	106 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
<b>Gluconato ferroso</b>	38 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
<b>Maltosa ferrica</b>	30 mg/tableta	1 tableta, 2 veces al día
<b>Hierro liposomal</b>	30 mg/tableta	1 tableta al día
<b>Citrato ferrico</b>	210 mg/tableta	1-2 tabletas, 3 veces al día

Tabla 3. Presentaciones de hierro oral y contenido de hierro elemental. A la derecha la posología recomendada.

Las guías proponen que el hierro oral se use por espacio de 3 meses (14). Si al cabo de ese periodo no se alcanza la meta deseada de ferritina o saturación de transferrina, se debe iniciar hierro endovenoso. En un metaanálisis realizado en el 2016, se mostró mayor beneficio de la vía endovenosa sobre la oral, para alcanzar una elevación de 1gr de hemoglobina en pacientes con ERC en estadios del 3 al 5, con un riesgo relativo de 1,61 (IC 95% 1,39-1,87), acompañándose de menores efectos adversos gastrointestinales (RR 0,43 IC 95% 0,28 – 0,67) (20).

Por otro lado, al utilizarse la vía endovenosa, la estrategia de dosis altas y menor frecuencia puede ser más conveniente que la estrategia de dosis menores y mayor

frecuencia (15). Ello es así porque se logra una mayor comodidad por parte de los pacientes y congestiona menos los servicios de salud. Pero tal vez lo más importante es que se protege de mayor número de punciones al sistema venoso.

## **ERC EN DIÁLISIS PERITONEAL**

La administración de hierro en diálisis peritoneal tiene consideraciones parecidas a pacientes que no están en terapia de remplazo renal, es por ello que se prefiere la vía oral inicialmente. Sin embargo, esto es una minoría de los pacientes siendo más utilizada la vía endovenosa sobre todo aquellos que ya reciben AEE y los que tienen un déficit importante de hierro. Estudios antiguos intentaron utilizar la vía peritoneal para la administración de hierro. Sin embargo, demostro poca eficacia, así como también inflamación de células mesoteliales (21).

## **HEMODIÁLISIS**

En este grupo la vía endovenosa es la primera elección, teniendo en cuenta la disponibilidad de un acceso vascular, la frecuente asistencia a la unidad renal y que además suelen ser más propensos a pérdidas sanguíneas durante las sesiones de hemodiálisis. Los hierros endovenosos químicamente están formados por un centro de hierro recubierto de un caparazón de carbohidrato. La unión de ambos forma un coloide. Las distintas formas de hierro endovenoso se diferencian por el tipo de carbohidrato: dextrano, sacarosa, carboximaltosa, gluconato y isomaltosa. Se prefieren los hierros endovenosos que tengan la unión más estable entre el centro y el carbohidrato. Gran parte de los efectos tóxicos de la administración del hierro

resultan de la rápida liberación de hierro (lábil) de su caparazón durante la infusión, la cual depende de su peso molecular. Por ejemplo, la carboximaltosa férrica puede administrarse en dosis de 750 mgs y el hierro isomaltosado en dosis de 1000 mgs en una sola dosis(22) . Esto es posible, por cuanto el porcentaje de hierro lábil de estas presentaciones es bajo. Además, supone una ventaja frente a las otras formas de hierro endovenoso, al poderse cumplir el principio de administrar altas dosis en baja frecuencia. En nuestro medio, la forma de hierro endovenoso más usada es el hierro sacarosa. Aunque se asocia a una baja frecuencia de atopia se recomienda practicar una prueba de sensibilidad antes de ser administrado. La prueba se realiza diluyendo 20 mgs de hierro sacarosa en 100 cc de solución salina, la cual debe ser infundida en 30 minutos. Como la fracción de hierro lábil en el paciente con hierro sacarosa es de 3,5%, se deben administrar bajas dosis y espaciadas cada 48 horas (se recomienda que la dosis no sea mayor a 200 mgs por sesión) (23-24).

<b>Presentaciones endovenosas</b>	<b>Contenido hierro por dosis</b>	<b>Dosis</b>
<b>Hierro sacarosa</b>	200 mg	5 dosis en 2 semanas
<b>Ferumoxylol</b>	510 mg	2 dosis, 3-8 días de diferencia
<b>Gluconato ferrico</b>	250 mg	4 dosis semanalmente
<b>Carboximaltosa ferrica</b>	750 mg	2 dosis, 1 semana de diferencia
<b>Hierro isomaltosido</b>	1000 mg	1 dosis
<b>Hierro dextrano</b>	500-1000 mg	Variable

Tabla 4. Hierro endovenosos en sus diferentes presentaciones y dosis usuales.

## **ADMINISTRACIÓN DE HIERRO SIN ANEMIA**

Se han evidenciado que la corrección de la deficiencia de hierro aun sin anemia es beneficiosa. Los resultados más sólidos se encuentran en falla cardiaca (23), por lo cual diferentes guías en esta área ya adoptan estas medidas. El objetivo en la falla cardiaca va dirigido a la corrección de los índices de hierro (ferritina). En ERC, el objetivo final sigue siendo la hemoglobina.

## **RIESGO DE INFECCIÓN**

Este es uno de los tópicos más mencionados en cuanto a la administración de hierro, se sabe que este mineral además de ser importante para el metabolismo humano, también lo es para otra variedad de microorganismos y bacterias siderofílicas. Hay datos extraídos de estudios observacionales que muestran aumento del riesgo de infección con altas dosis de hierro (26). Por el contrario, Un

subanálisis posterior del estudio PIVOTAL (25) no encontró diferencias en cuanto a la incidencia, hospitalización o muerte por infección entre los grupos tratados con hierro endovenoso. Hasta la fecha, la guía KDIGO (14) recomienda la no administración de hierro en presencia de procesos infecciosos generalizados.

## **AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS**

La eritropoyetina es una glucoproteína conformada por 165 aminoácidos y cuatro cadenas de carbohidratos. Es producida en su mayor proporción a nivel renal, en las células intersticiales corticales. El hígado conserva una capacidad de producción de eritropoyetina que es baja en condiciones normales, pero en condiciones de ausencia de los riñones, la producción hepática de eritropoyetina puede incrementarse de una forma considerable (27).

La eritropoyetina una vez se produce debe ser secretada porque no existe un sitio de almacenamiento. Su volumen de distribución es igual al del plasma. El tiempo de vida media de la eritropoyetina nativa varía entre 5 y 12 horas. Su concentración sérica oscila entre 2 y 18 U/lt. Estos niveles séricos pueden incrementarse 1000 veces en casos de anemia.

La eritropoyetina por su composición polipeptídica actúa sobre los receptores de membrana de las células madre eritroide de la médula ósea roja. De manera específica, actúa sobre las unidades formadoras de colonias eritroide (CFU-E) y en las unidades formadores de estallidos (BFU-E). Estas dos son las células con mayores números de receptores de eritropoyetina en su superficie en todo el cuerpo

humano. Una vez la eritropoyetina interactúa con su receptor se internaliza dentro de las células y es destruida.

Las eritropoyetinas sintéticas se clasifican según la duración de su efecto: de corta y de larga acción (27). Dentro de las eritropoyetinas de corta acción están: epoetina alfa, beta, delta, theta y omega. Dentro de las eritropoyetinas de larga acción están: darbepoetina alfa, cetera (estimulante continuo del receptor de eritropoyetina) y peginesatide.

### **ERITROPOYETINAS DE CORTA ACCIÓN**

La más ampliamente usada son las epoetinas alfa y beta. Son eritropoyetinas recombinantes humanas producidas por las células ováricas de hámster chinos a las cuales se le inocula el gen humano de la eritropoyetina. La epoetina alfa y beta tienen la misma secuencia de aminoácidos que la eritropoyetina humana. Se diferencian en la composición de polisacáridos. La epoetina beta tiene mayor cantidad de residuos siálicos que la epoetina alfa. En consecuencia, la eritropoyetina beta tiene mayor peso molecular que la eritropoyetina alfa. Desde un punto de vista clínico, entre la epoetina alfa y beta no existen diferencias en la vida media, eficacia y seguridad.

En cuanto a las otras eritropoyetinas de corta acción, hay que anotar que la epoetina delta era producida en células humanas pero fue retirada del mercado en el 2009. La epoetina omega se produce con un DNA humano complementario y contiene residuos de carbohidratos que son fosforilados a diferencia de las otras eritropoyetinas de acción corta. Este residuo fosforilado no ofrece unas

características farmacocinéticas ni farmacodinámicas distintas. La epoetina theta solo está disponible en Europa.

## **ERITROPOYETINAS DE LARGA ACCIÓN**

### **Darbapoetina alfa**

En el caso de la darbapoetina alfa, el residuo de carbohidratos está conformado por un componente hiperglicosilado. Este cambio en la composición le permite una vida media más prolongada (25.3 horas). La secuencia de los aminoácidos de la darbapoetina alfa difiere de la eritropoyetina endógena en 5 aminoácidos. Es producida en las células ováricas de hámster chinos al igual que la epoetin alfa y beta. La dosis de la darbapoetina alfa es independiente de la vía de administración. Su posología es en microgramos y no en unidades. La posología usual en pacientes estables con ERC es cada semana o cada quince días.

### **Estimulante continuo del receptor de eritropoyetina (Cera)**

Esta eritropoyetina de larga acción se obtiene de agregar un residuo de carbohidratos (polietilenglicol) a la epoetina beta, lo que incrementa el peso a 60000 Da. La vida media oscila entre 134 y 139 horas según se administre por vía endovenosa o subcutánea. Al igual que la darbapoetina alfa, su posología se hace en microgramos. Usualmente se administra una o dos veces por mes.

### **Peginesatide**

Es un péptido sintético que no guarda homología con la eritropoyetina humana. El péptido fue sintetizado por análisis del receptor de la eritropoyetina en la célula madre eritroide. A dicho péptido se le pegiló para prolongar su acción ( la vida media de paciente en diálisis del peginesatide es de 48 horas). La unión del peginesatide a su receptor, activa la señal intracelular del JAK-2/STAT-5, que produce proliferación y diferenciación de la célula madre eritroide.

AGENTE ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS	VIDA MEDIA		FRECUENCIA DE ADMINISTRACION EFICACIA	
	IV	SC		
Epoetinas de corta acción	6--9	19-24	1-3 veces por semana	SC >IV
Darbopoetin alfa	25	48	Cada 1-4 semanas	SC =IV
Cera	134	139	Cada 2-4 semanas	SC =IV
Peginesatide	48	48	Cada 4 semanas	SC =IV

Tabla 5. Clasificación de las eritropoyetinas según su tiempo de acción, dosis y eficacia (Drugs. 2013 Feb; 73(2):117-30) (28).

## **NUEVOS AGENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON ERC**



## Inhibidores de la prolihdroxilasa (PH)

De lo descrito en la parte de la fisiopatología de la anemia en ERC pudimos entender que la hipoxia regula la producción de EPO. Dicha regulación se hace por la producción de los FIH ( $\alpha$  y  $\beta$ ). En condiciones de normoxemia, el FIH $\alpha$  es destruido porque recibe múltiples hidroxilaciones. Dichas hidroxilaciones las realiza una enzima que es la prolihdroxilasa. Existen nuevos medicamentos que inhiben la prolihdroxilasa con lo que se impide la degradación del FIH alfa, permitiendo una mayor estimulación de los genes encargados de producir EPO (29).

Los inhibidores de la prolihdroxilasa tienen dentro de sus beneficios, el que incrementan la absorción de hierro del tracto gastrointestinal, promueven la utilización eficaz del hierro, y elevan la eritropoyetina a concentraciones fisiológicas. Además este efecto persiste independientemente de las condiciones inflamatorias crónicas ya que suprimen la expresión de hepcidina (30). En resumen, estos medicamentos pueden promover un uso eficiente del hierro e inducen una hematopoyesis más eficaz.

Los inhibidores de la PH son agentes de uso oral que pueden aumentar la comodidad del paciente y la adherencia al tratamiento, especialmente entre los que reciben inyecciones subcutáneas de agentes estimulantes de la eritropoyesis (31). Dentro de éstos medicamentos se encuentran: roxadustat,

molidustat, daprodustat, vadadustat, enarodustat y desidustat (29-30). La eficacia está demostrada, pero queda por confirmar su seguridad a largo plazo, especialmente considerando su potencial para promover el crecimiento neoplásico y la angiogénesis (particularmente pertinente a la retinopatía diabética y esclerosis tuberosa). Dentro de las guías sobre el manejo de la anemia en ERC, la más recientemente actualizada es la NICE en febrero del 2020 (15). En ella no se hace ninguna recomendación en relación con el uso de los inhibidores de PH en pacientes con anemia por ERC.

#### Agentes antihepcidina

Investigaciones recientes han presentado los efectos de los agentes antihepcidina y se están realizando ensayos clínicos de fase 2 en pacientes en hemodiálisis. Las infusiones intravenosas únicas de un I-oligoribonucleótido anti-hepcidina (lexaptepid, NOX-H94) suprimieron la actividad de la hepcidina y previnieron el secuestro de hierro asociado con la inflamación en voluntarios sanos, produciendo aumentos dependientes de la dosis en la concentración de hierro sérico, ferritina sérica y el porcentaje de saturación de transferrina después de dosis IV únicas y múltiples. Sin embargo, aumentaron las concentraciones séricas de hepcidina, lo que es motivo de preocupación en pacientes con ERC, dado esto se asocia con eventos cardiovasculares. Potencialmente como resultado de estas

consideraciones, el desarrollo de estos agentes parece haberse interrumpido y su futuro sigue sin estar claro (31,32).

## **IMPACTO DEL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN ERC**

### Impacto de la anemia en síntomas/calidad de vida

Los pacientes en terapia de remplazo renal han mostrado peor calidad de vida en la medida en que los niveles de hemoglobina bajan. Algunos de los síntomas relacionados con la anemia tales como fatiga, insomnio y disminución de las funciones cognitivas pueden explicar el deterioro de la situación de bienestar. Sin embargo, sigue siendo una asociación y no se ha probado una relación etiológica entre anemia y pobre calidad de vida (11).

### Impacto de la anemia en el riesgo de mortalidad

La relación entre anemia y mortalidad en ERC es controversial. Por un lado, los estudios observacionales en pacientes en diálisis han demostrado consistentemente una fuerte asociación entre concentraciones más bajas de hemoglobina y un mayor riesgo de muerte. En contravía, los ensayos diseñados para aumentar la Hemoglobina a concentraciones casi normales (>13 g/dl) han encontrado un mayor riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares (infarto de miocardio y hospitalización por falla cardíaca congestiva). Por ello las guías recomiendan corregir la anemia sin alcanzar unos niveles de hemoglobina normales (14,15,16). El rango meta esperado

es entre 10 y 12 g /dl de hemoglobina.

#### Impacto de la anemia en hipertrofia ventricular izquierda

La relación entre anemia e hipertrofia ventricular izquierda tampoco es clara en el paciente con ERC. Por mecanismo fisiopatológicos se entiende que la anemia cause hipertrofia ventricular como consecuencia del incremento del trabajo cardíaco. Algunos estudios iniciales mostraron una fuerte asociación entre empeoramiento de la anemia y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda. Se consideró incluso que por cada 1 g/L de descenso de la hemoglobina, se asoció con un 6% más de hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, grandes ensayos clínicos no han logrado mostrar un mejoramiento o enlentecimiento de la hipertrofia ventricular con la corrección de la anemia.

#### REFERENCIAS

1. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(2):504–10
2. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014;9(1):e84943
3. St Peter WL, Guo H, Kabadi S, Gilbertson DT, Peng Y, Pendergraft T, et

- al. Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States.. *BMC Nephrology*; 2018;19(1):1–11
4. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1631-4.
  5. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018 Mar;71(3):423-435.
  6. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 26;8:642296.
  7. Shih HM, Wu CJ, Lin SL. Physiology and pathophysiology of renal erythropoietin-producing cells. *J Formos Med Assoc*. 2018 Nov; 117(11):955-963.
  8. Wenger RH, Hoogewijs D. Regulated oxygen sensing by protein hydroxylation in renal erythropoietin-producing cells. *Am J Physiol Ren Physiol*. (2010) 298:F1287–96.
  9. Chang YT, Yang CC, Pan SY, Chou YH, Chang FC, Lai CF, Tsai MH, Hsu HL, Lin CH, Chiang WC, Wu MS, Chu TS, Chen YM, Lin SL. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys. *J Clin Invest*. 2016 Feb;126(2):721-31.
  10. Ganz T. Anemia of inflammation. *N Engl J Med*. (2019) 381:1148–57.

11. Fandrey J, Jelmann WE. Interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha inhibit erythropoietin production in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 628:250–5.
12. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood.* 1992; 79:1987–94.
13. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Mar;31(3):456-468..
14. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar A V., Levin A, Locatelli F, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99(6):1280–95
15. Pearce L. Chronic kidney disease assessment and management: updated guidance. *Nurs Stand.* 2021;36(12):11–11
16. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, Hörl W, London G, Vanholder R, Van Biesen W; ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jun;28(6):1346-59.
17. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):456–68.
18. Hanudel MR. Ferric citrate: cardio- and renoprotective in chronic kidney

- disease? *Kidney Int.* 2019;96(6):1277–9.
19. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE, et al. A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ferric Citrate for the Treatment of Iron Deficiency Anemia and Reduction of Serum Phosphate in Patients with CKD Stages 3-5. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):728–36.
  20. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68(5):677–90
  21. Mars RL, Moles K, Pope K, Hargrove P. Use of bolus intraperitoneal iron dextran in continuous ambulatory peritoneal dialysis or continuous cyclic peritoneal dialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Adv Perit Dial.* 1999;15:60-4.
  22. Gutiérrez OM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in CKD and End-Stage Kidney Disease. *Kidney Int Reports.* 2021;6(9):22619.
  23. Carrilho P. Intravenous iron in heart failure and chronic kidney disease. *Nefrologia* 2020.
  24. Restrepo, C. A., Chacón Cardona, J. A., & Ospina Ospina, S. (2007). Eficacia y seguridad de altas dosis de hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica. *Acta Médica Colombiana*, 32(2), 47-56
  25. Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, McMurray

- JJV, Murray H, Tomson CRV, Wheeler DC, Winearls CG, Ford I; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019 Jan 31;380(5):447-458.
26. Li X, Cole SR, Kshirsagar A V., Fine JP, Stürmer T, Brookhart MA. Safety of dynamic intravenous iron administration strategies in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):728-37.
27. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front Horm Res*. 2016;47:115-27.
28. Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs*. 2013. Feb;73(2):117-30.
29. Weir MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Am J Nephrol*. 2021;52:450-66.
30. Hasegawa T, Koiwa F, Akizawa T. Anemia in conventional hemodialysis : Finding the optimal treatment balance. *Semin Dial*. 2018;31:599-606.
31. Levin A. Therapy for Anemia in Chronic Kidney Disease — New Interventions and New Questions. *N Engl J Med*. 2021;384(17):1657-8.
32. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol*. 2019;142:44-50.