

# Anemia en personas con Enfermedad Renal Crónica



Por Jay Wish, MD

La anemia se define como un nivel de hemoglobina en la sangre más bajo de lo normal. La hemoglobina es la proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno a todos los tejidos y permite que esos tejidos lleven a cabo sus funciones, incluida la creación de componentes básicos para la energía. La hemoglobina es lo que hace que los glóbulos rojos sean rojos y esto explica por qué las personas con niveles bajos de hemoglobina pueden parecer pálidas. Los niveles de hemoglobina inferiores a 13 en hombres y menores de 12 en mujeres se consideran anemia. La anemia es común en personas con enfermedad renal crónica (CKD) y puede tener muchas causas. Se estima que el 15.4% de las personas con CKD (estadios 1-5) tienen anemia, frente al 6,35% de las personas sin CKD. La frecuencia de anemia aumenta con el estadio de la enfermedad renal crónica: alrededor de 10 % en CKD leve (estadios 1-2), alrededor del 20 % en CKD moderada (estadio 3), alrededor del 50 % en CKD grave (estadios 4-5) y alrededor del 90% en personas en diálisis. Hay una serie de

razones por las que las personas con CKD desarrollan anemia. El riñón es la principal fuente de la hormona eritropoyetina o EPO. El riñón tiene células que detectan la cantidad de oxígeno en el tejido renal circundante, que es la cantidad de oxígeno que entregan los glóbulos rojos menos la cantidad de oxígeno que consumen las células del riñón. Si el nivel de hemoglobina es bajo (anemia), los pulmones no pueden absorber el oxígeno del aire o la persona vive en una gran altura donde el nivel de oxígeno en el aire es bajo, las células de un riñón normal detectarán ese nivel bajo. nivel de oxígeno en el tejido renal circundante y responderá produciendo EPO. La EPO viajará a la médula ósea y conducirá a una mayor producción de glóbulos rojos, corrigiendo la anemia o incluso haciendo que el nivel de hemoglobina sea más alto de lo normal para compensar la enfermedad pulmonar o vivir a gran altura. En una persona con enfermedad renal crónica, la producción de EPO es más baja de lo normal, principalmente debido a que hay menos células productoras de EPO. Sin embargo, la cantidad de oxígeno en el tejido renal puede ser normal porque el riñón enfermo consume menos oxígeno, por lo que las

células sensibles al oxígeno no aumentan la producción de EPO a pesar de la presencia de anemia. La otra causa principal de anemia en personas con CKD es la deficiencia de hierro. El hierro es un componente esencial de la hemoglobina y es lo que hace que la hemoglobina sea roja. Piensa en lo que sucede cuando el hierro se oxida: se vuelve rojo. Las personas con enfermedad renal crónica pueden tener deficiencia de hierro por una variedad de razones. Una dieta baja en carnes rojas ( cada vez más popular) puede proporcionar cantidades insuficientes de hierro para satisfacer las demandas diarias. El cuerpo tiene una serie de mecanismos para evitar la sobre absorción de hierro de la dieta, ya que una vez que se absorbe el hierro, no existe una forma fisiológica de eliminarlo. Los suplementos orales de hierro que contienen hierro ferroso deben ser oxidados por el ácido estomacal a la forma de hierro férrico, por lo que cualquier medicamento que disminuya la producción de ácido estomacal (inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, bloqueadores de histamina-2 como famotidina) o alimentos que neutralicen el ácido estomacal pueden disminuir la absorción de estos suplementos de hierro. La

## ANEMIA PROFILE

Full Blood Count (FBC)

ESR

Iron

Ferritin

Unsaturated Iron Binding Capacity (UIBC)

Folate

Vitamin B12

Capacity (TIBC)

absorción de suplementos orales de hierro en el intestino delgado está bajo el control de una hormona llamada hepcidina. La hepcidina se estimula en caso de inflamación o exceso de hierro. Dado que la CKD a menudo se acompaña de inflamación, los niveles de hepcidina se elevan y aumentan con las etapas avanzadas de la CKD. La inflamación puede deberse a una variedad de factores relacionados con la propia enfermedad renal o con otras afecciones, como diabetes, insuficiencia cardíaca, la presencia de un catéter de diálisis o una mala higiene bucal. La hepcidina también atrapa el hierro que ya está en el cuerpo en los sitios de almacenamiento y hace que no esté disponible para viajar a la médula ósea para apoyar la síntesis de hemoglobina. Esto se denomina deficiencia de hierro funcional y, por lo general, no responde a los suplementos de hierro administrados por vía oral, al igual que la deficiencia de hierro absoluta, en la que las reservas de hierro en el cuerpo son bajas. Los suplementos orales de hierro a menudo se toleran mal debido al malestar estomacal y/o al estreñimiento, lo que lleva a la necesidad de administrar suplementos de hierro por vía intravenosa (IV). La administración de hierro IV es muy común en pacientes de hemodiálisis en el centro médico que pueden recibirlo a través del circuito sanguíneo de hemodiálisis durante el tratamiento. Las personas con CKD que no reciben diálisis o que reciben diálisis en el hogar y que necesitan hierro por vía intravenosa acudirán a un centro de infusión para recibir el medicamento, que generalmente se tolera bien, rara vez hay reacciones alérgicas.

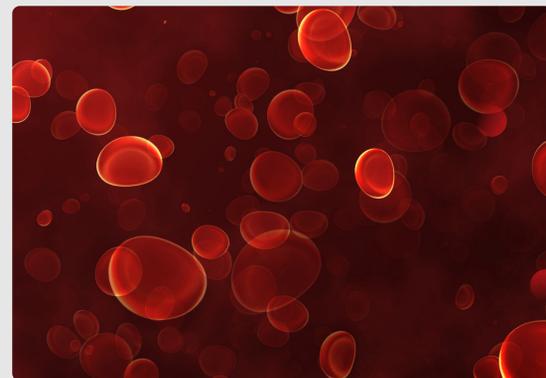
Otras causas de anemia en pacientes con CKD incluyen la pérdida de sangre (particularmente entre los pacientes de hemodiálisis en el centro médico debido a que la sangre permanece en el circuito del dializador después del enjuague, análisis de sangre frecuentes o procedimientos de acceso vascular), que puede agravarse por anomalías en el sistema de coagulación de la sangre debido a la propia enfermedad renal y/o medicamentos. Se sabe que la vida útil de los glóbulos rojos es menor de lo normal en pacientes con CKD (reducida hasta en un 50%). La acumulación de productos de desecho en personas con CKD puede disminuir la producción de glóbulos rojos incluso en presencia de cantidades normales de EPO y hierro. Los síntomas de la anemia son variables. No todas las personas con anemia experimentan los mismos síntomas en un nivel de hemoglobina determinado y no todos los síntomas que pueden estar relacionados con la anemia se deben necesariamente a anemia, ya que muchas personas tienen múltiples enfermedades que pueden contribuir a estos síntomas. Los síntomas más comunes de la anemia son la fatiga y la falta de energía. Dado que la anemia de la CKD tiende a tener un inicio gradual a medida que disminuye la función renal, la persona afectada puede adaptarse a la anemia tanto fisiológica como psicológicamente de modo que los síntomas sean menores que si la hemoglobina hubiera bajado al mismo nivel durante un período mucho más corto de tiempo. La mayoría de las personas con CKD no desarrollan síntomas de anemia hasta que el nivel de hemoglobina es inferior a 10, y muchas no desarrollan síntomas hasta que el nivel de hemoglobina es aún más bajo. Un

estudio que comparó los síntomas entre personas con CKD con y sin anemia, en el que participé (Kidney Medicine, 2022, volumen 4, página 100439) mostró que las personas con anemia tenían aumentos pequeños pero significativos en los síntomas, bienestar físico bajo, bienestar social/familiar deficiente, bienestar funcional aun más deficiente y mayor deterioro en la actividad, productividad laboral y aumento en tiempo de trabajo perdido debido al deterioro de salud. Sin embargo, cabe señalar que aquellos sin anemia también tenían síntomas significativos, problemas de bienestar y deterioro de la actividad relacionados con su CKD, enfermedades concomitantes y/o medicamentos. Otros síntomas que se han atribuido a la anemia incluyen calambres en las piernas, problemas para dormir y disminución de la libido. Los estudios diseñados para evaluar el efecto de la corrección de la anemia en personas con CKD (con formas sintéticas de EPO) no han tenido éxito en demostrar consistentemente una disminución en los síntomas relacionados con la anemia mientras aumentan el riesgo de complicaciones cardiovasculares como la trombosis del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis, ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca y trombosis venosa profunda/embolia pulmonar. Las pautas internacionales para el tratamiento de la anemia por CKD recomiendan que todos los pacientes con CKD en etapa 3 o mayor se sometan a pruebas de detección de anemia por lo menos una vez al año con un hemograma completo que incluya el nivel de hemoglobina (más a menudo en etapas posteriores de la CKD o si la anemia esta presente). Si hay anemia,

se debe realizar una evaluación de la causa de la anemia con estudios de hierro en sangre y posiblemente niveles de vitamina en sangre para folato y vitamina B12. Si la persona tiene deficiencia de hierro, puede ser apropiado evaluar la posible pérdida de hierro vía tracto gastrointestinal. El tratamiento con un suplemento de hierro puede ser por vía oral o IV. Los suplementos orales de hierro pueden no ser efectivos debido a los efectos secundarios que pueden limitar la adherencia o un grado severo de deficiencia de hierro. Tu médico puede decidir ir directamente a un suplemento de hierro intravenoso, lo que puede requerir varias dosis en un centro de infusión para proporcionar una cantidad suficiente de hierro para corregir la deficiencia. Como se indicó anteriormente, las personas que reciben hemodiálisis en un centro médico, generalmente reciben hierro por vía intravenosa regularmente a través de su circuito sanguíneo en la máquina de diálisis. Si una persona con CKD permanece con anemia severa o grave (hemoglobina inferior a 10), entonces se considera el uso de una forma sintética de EPO que se administra debajo de la piel o por vía intravenosa. Hay tres formas de EPO sintética actualmente disponibles en los EE. UU.: epoetina alfa (Epogen, Procrit o Retacrit), darbepoetina alfa (Aranesp) y epoetina beta pegilada (Mircera). Todos tienen la misma eficacia en el tratamiento de la anemia y los efectos secundarios, y su diferencia está en la frecuencia con la que se administran con epoetina alfa con mayor frecuencia y con epoetina beta pegilada con menor frecuencia. La elección de tu médico de un medicamento EPO sintético probablemente estará determinada por la cobertura de tu aseguradora o lo indicado en el formulario de tu proveedor de diálisis. Debido a las complicaciones cardiovasculares mencionadas anteriormente asociadas con el uso de medicamentos EPO, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) recomienda que estas medidas se inicien solo cuando la hemoglobina sea inferior a 10 y que la dosis se reduzca o suspenda cuando la hemoglobina sea mayor de 10 en pacientes con CKD no dializados, y cuando la hemoglobina sea mayor de 11 en pacientes dializados. La FDA no reconoce ningún beneficio en la calidad de vida de estos medicamentos y los considera solo como un método para evitar las transfusiones de sangre. La transfusión de sangre es un tratamiento

de último recurso para la anemia y generalmente se reserva para personas con hemoglobina inferior a 7 o con pérdida repentina de sangre. La decisión de prescribir una transfusión de sangre se toma en función de la gravedad de la anemia, los síntomas, el entorno clínico y la rapidez de la disminución de la hemoglobina. Las transfusiones de sangre pueden estar asociadas con reacciones agudas, infecciones y sobrecarga de hierro. Lo que es más importante para las personas con CKD, las transfusiones desencadenan la producción de anticuerpos contra las proteínas humanas, lo que puede limitar las opciones para futuros trasplantes de riñón de donantes vivos o fallecidos. El tratamiento de la anemia en personas con CKD puede ser un inconveniente para muchos pacientes que no reciben hemodiálisis en un centro médico porque puede requerir visitas periódicas a una clínica o centro de infusión para la administración de medicamentos EPO o hierro intravenoso. Actualmente se está desarrollando una nueva clase de medicamentos para la anemia, aprobados en otros países pero aún no en los EE. UU., que se administran por vía oral y pueden sustituir a los medicamentos EPO. Esta clase de medicamentos, llamados estabilizadores HIF (factor inducible por hipoxia), estimulan las células productoras de EPO en los riñones y el hígado para producir más EPO al hacer que los sensores de oxígeno detecten menos oxígeno. Esto permite que las personas con CKD, incluso aquellas en diálisis o a quienes se les hayan extirpado los riñones, produzcan suficiente EPO para estimular la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos y aumente el nivel de hemoglobina. Hay tres agentes de este tipo que completaron estudios globales a gran escala en personas con CKD en diálisis y no en diálisis para demostrar que son igualmente efectivos que los medicamentos EPO para elevar los niveles de hemoglobina. La FDA no aprobó dos de estos medicamentos debido a problemas de seguridad, pero sus fabricantes tienen la oportunidad de realizar estudios adicionales y solicitar una revisión adicional por parte de la FDA para su aprobación. El tercer fármaco estabilizador de HIF se encuentra actualmente en su primera revisión por parte de la FDA y se espera un veredicto a principios de 2023. En resumen, la anemia es común en personas con CKD y a menudo se asocia con síntomas que incluyen fatiga, falta

de energía, falta de bienestar, trastornos del sueño, calambres en las piernas y falta de libido. Sin embargo, dado que muchas personas con CKD también tienen otras afecciones y medicamentos que pueden producir síntomas similares, a menudo es difícil determinar en qué medida la anemia contribuye a sus síntomas. Los estudios de corrección de la anemia en personas con CKD que usan medicamentos EPO no lograron demostrar una mejora convincente en los síntomas de la anemia, mientras que se produjeron aumentos significativos en las complicaciones cardiovasculares. El mejor enfoque para la anemia en pacientes con CKD es la detección temprana con exámenes regulares del nivel de hemoglobina, evaluación de la deficiencia de hierro, vitaminas y pérdida de sangre. La deficiencia de hierro es común en las personas con CKD debido a hábitos dietéticos o prescripciones que restringen los alimentos ricos en hierro, la pérdida de sangre y los efectos adversos de la inflamación durante la absorción y liberación de hierro de las reservas en el organismo. Los suplementos de hierro, si es necesario, pueden ser orales o intravenosos. Si la persona con CKD que no tiene deficiencia de hierro continúa teniendo una hemoglobina inferior



a 10, se debe considerar el uso de un medicamento EPO, principalmente evitar la transfusión pero no con la expectativa de una mejora significativa de los síntomas.

*Jay Wish, MD es profesor de medicina clínica en la Facultad de medicina de la Universidad de Indiana y director médico de diálisis para pacientes ambulatorios en Indiana University Health en Indianápolis, IN. Ha estado en la práctica de nefrología durante más de 40 años. Está particularmente interesado en la anemia de la enfermedad renal crónica y ha escrito más de 50 artículos y capítulos de libros sobre el tema.*