

Enfoque practico del síndrome anémico en pacientes con enfermedad renal crónica.

Absalón Antonio Clavijo Moldón. Médico Internista, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Introducción: La enfermedad renal crónica (ERC), es una condición de alta prevalencia a nivel mundial, considerada en nuestro medio una enfermedad de alto costo, que se estima para el año 2015 afectaba en Colombia a 962271 personas, correspondientes aproximadamente al 2% de la población general. Se estima además que su atención acarrea el consumo del 2% y el 4% del gasto en salud en el país y seguridad social en salud respectivamente¹.

Dentro de su diagnostico etiológico, es ampliamente conocida la relación, entre diabetes e hipertensión arterial con esta condición, encontrando que para nuestra población hasta un 57% tienen coexistencia de compromiso renal e hipertensión arterial, sin embargo, es de aclarar, existe subregistro y diagnostico tardío que llevan a presentar en algunos casos etapas avanzadas de la enfermedad sin lograr un diagnostico etiológico preciso.

Entre las numerosas complicaciones que podemos atribuir al deterioro de la función renal, existe una condición altamente prevalente, con relación directa entre su presentación y el grado de compromiso en la capacidad de depuración, tal es el caso de la "anemia de enfermedad renal". Como se expondrá a lo largo de este capítulo, el microuniverso del paciente con enfermedad renal crónica es complejo, y amerita descartar condiciones comorbidas que perpetúan o en muchos casos son la causa directa del compromiso y que deben ser detectadas y tratadas previo a ofrecer un manejo especifico como compromiso renal per se.

¿Qué sucede en el paciente con enfermedad renal crónica?

Es para todos conocido el papel de la eritropoyetina en la anemia por ERC, empecemos por recordar su acción como hormona a través de la unión a receptores de superficie en medula ósea, estimulando la eritropoyesis. El riñón, es su principal sitio de producción, en el intersticio cortical renal, seguido por el hígado, haciendo la claridad que en el paciente con enfermedad renal crónica la producción hepática se incrementa, llegando incluso a valores séricos cercanos a la normalidad, sin embargo, esto no evita la aparición de anemia, evidenciando el papel de otras condiciones o factores asociados:

1. Sistema HIF: o factores inducibles de hipoxia. Como respuesta a la hipoxia, se expresan HIF alfa y beta, quienes llevan a la producción de genes sensibles al oxígeno, incremento en la producción de eritropoyetina y transportadores involucrados en el metabolismo del hierro y angiogenesis².
2. Uremia: En el paciente con ERC se ha demostrado un menor tiempo de supervivencia del eritrocito, pasando en algunos casos de 120 a 64 días. Algunos atribuyen este efecto a la hemodiálisis, sin embargo se especula una relación directa con la producción de toxinas urémicas³.
3. Hierro: La ferropenia es el principal hallazgo relacionado con la anemia en este grupo de pacientes, en la mayoría de los casos como respuesta a un estado pro inflamatorio crónico, siendo más común en los pacientes en hemodiálisis. Es sabido además que el proceso de diálisis remueve hasta 2g de hierro por año, perpetuando esta condición².
4. Pérdidas sanguíneas: el paciente con ERC tiene condiciones tanto protrombóticas como favorecedoras de sangrado, esto con asociación directa a la producción de toxinas urémicas que afectan entre otros la agregabilidad plaquetaria. Si sumamos el alto riesgo cardiovascular y la presencia de

condiciones mórbidas que llevan al uso de antiagregantes o anticoagulación, se incrementa el riesgo de sangrado, principalmente gastrointestinal.

5. Otras condiciones: lo anteriormente descrito corresponde a las principales causas de anemia, sin embargo no podemos dejar de lado otras condiciones como: hemolisis, déficit nutricional, infecciones, condiciones hematológicas subyacentes, hiperparatiroidismo (en pacientes en etapas avanzadas por osteítis fibrosa), hemodilución³.

¿Qué estudios realizar a un paciente con enfermedad renal crónica y anemia?

Empecemos por aclarar que el pilar del manejo debe ser la detección temprana, al conocer los factores propios del paciente con ERC, es claro que en algún momento y con el avance de la enfermedad presentara como complicación la anemia. Es por esto que se recomienda realizar mediciones periódicas de hemoglobina (Hb) con el fin de detectar esta condición e iniciar un manejo específico. En pacientes en etapas iniciales, ERC estadio 3, se recomienda la medición anual, en pacientes estadios 4-5 al menos dos veces al año⁴, siempre y cuando no estén en diálisis. Se sugiere medición trimestral en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal⁵.

Por definición, anemia se considera una Hb < 13g/dl en hombres y < 12g/dl en mujeres, sin embargo, las guías británicas recomiendan como umbral para inicio de estudios y manejo, la presencia de Hb <11g/dl o la asociación a síntomas atribuibles a esta, independiente del sexo. Al detectar una caída en la Hb o síntomas, se recomienda realizar un interrogatorio y examen físico exhaustivos con el fin de intentar aclarar el origen, se debe preguntar en forma directa por la presencia de sangrado, principalmente gastrointestinal, sin olvidar

en mujeres la hemorragia uterina anormal como causa de pérdida sanguínea, se deben indagar hábitos nutricionales y síntomas sugerentes de compromiso infeccioso activo; al examen físico es importante detectar signos de compromiso carencial, esplenomegalia (indicativa de enfermedad hematológica), estigmas de sangrado (erupción petequiral, equimosis espontáneas). En caso de detectar alteración, la solicitud de paraclínicos debe ir encaminada a búsqueda específica de la condición sospechada, de lo contrario y basado en las guías previamente mencionadas se sugiere realizar a todos los pacientes: Hemoleucograma completo, conteo reticulocitario, extendido de sangre periférica, ferritina sérica, saturación de transferrina. No se recomienda la medición de niveles séricos de eritropoyetina dada su variabilidad y corta vida media (5-10 horas). Al obtener estos estudios se intentara diferenciar si se trata de anemia por enfermedad renal crónica, definida como: anemia normocítica, normocrómica, sin ferropenia (Ferritina >100, Saturación de transferrina >20%), en pacientes con depuración de creatinina <60ml/min⁵; o si estamos ante otros compromisos que ameriten ampliación de los estudios básicos.

Al realizar los estudios iniciales, es relativamente común el hallazgo de volúmenes corpusculares bajos, asociado a presencia de ferropenia, que por definición podría ser funcional, al encontrar niveles de ferritina normal o elevados con saturaciones de transferrina <20%; o absoluta, con ferritina <100 acompañado o no de baja saturación de transferrina.

¿Cómo tratar la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica?

Dada la alta asociación de ferropenia y enfermedad renal crónica, es importante como paso inicial asegurar adecuados depósitos de hierro, el objetivo del tratamiento dependiendo si el paciente está o no en terapia de hemodiálisis es una ferritina entre 200-500, y saturación de transferrina entre 25-30%, teniendo

los límites superiores para los pacientes en hemodiálisis. Definidos los objetivos, se debe ofrecer al paciente reposición de hierro, que podría realizarse con terapia oral a dosis de 200mg/día de hierro elemental, en pacientes sin diálisis, sin acceso vascular, con alto riesgo de eventos anafilácticos, infección activa y sin caída importante de la hemoglobina. La terapia intravenosa, es considerada la terapia de elección para la mayoría de pacientes, teniendo a nuestra disposición diferentes presentaciones: sacarato, dextran, gluconato ferrico, carboximaltosa. Siendo el primero el de mayor utilización, mas por asuntos de mercadeo que por razones específicas de farmacodinamia². La recomendación es realizar aplicaciones de 50-100mg semanales hasta una dosis de 1000mg de hierro sacarato con el fin de repletar los depósitos, se sugiere realizar medición de ferritina y saturación de transferrina posterior a la culminación del tratamiento, y al menos 15 días posterior a la última aplicación; en el caso de pacientes en hemodiálisis, se sugiere realizar la medición el día intermedio de la semana y previo al inicio de la sesión de hemodiálisis⁵.

Al corroborar adecuados depósitos de hierro, descartando otras condiciones causales, teniendo claro el diagnóstico de anemia por enfermedad renal crónica y con niveles de Hb <10g/dl, el paso a seguir es el inicio de agentes estimulantes de la eritropoyesis, dejando claro que este es el pilar de manejo de los pacientes con anemia por ERC, disminuyendo la necesidad de terapia transfusional, de gran importancia para evitar la sobrecarga de hierro y aloinmunización en pacientes candidatos a trasplante renal. A nuestra disposición tenemos: Epoetina alfa, Darbepoetina alfa y Methoxy polyethylene glycol - epoteina beta, difiriendo entre ellas la duración de su acción, teniendo vidas medias de 19.4, 48.8 y 133 horas, respectivamente². Las dosis recomendadas para inicio según guías KDIGO se describen en la tabla 1.

Es importante aclarar que el objetivo de manejo del paciente con anemia y ERC nunca será llevar a niveles óptimos de hemoglobina de un paciente sano. Los

diferentes consensos están de acuerdo en que llevar a niveles cercanos o superiores a 13g/dl, incrementan el riesgo de eventos tromboticos, hospitalizaciones por falla cardiaca y mortalidad. Se propone entonces un objetivo entre 10-11.5g/dl de hemoglobina.

Tabla 1. Dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis

	Hemodiálisis	ERC sin diálisis
Epoetina alfa	50-100U/kg, 3 veces por semana	50-100U/Kg cada 1-2 semanas
Darbepoetina alfa	0.45mcg/Kg cada semana	0.45mcg/Kg cada 2-4 semanas
Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta	0.6mcg/Kg cada 2 semanas	0.6mcg/Kg cada 2-4 semanas

Tomado de: 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.

¿Cómo realizar el seguimiento a pacientes con anemia y enfermedad renal crónica?

Una vez detectada la causa específica, el seguimiento dependerá del manejo ofrecido. Ya se dejó claro que en caso de ferropenia se realizara control 15 días posterior a la culminación del manejo y se establecieron tiempos de la medición en caso de hemodiálisis, sin embargo, posterior a estas mediciones y comprobando la resolución de la ferropenia deberá continuarse realizando mediciones según el uso o no de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE):

1. Pacientes con anemia no tratados con AEE:

- Hemoglobina: cada 3 meses en ERC estadio 3-5 sin hemodiálisis y mensualmente en ERC estadio 5 en hemodiálisis⁵.
- Ferritina y saturación de transferrina: cada 3 meses posterior a corrección de ferropenia

2. Pacientes con anemia tratados con AEE:

- Hemoglobina: Mensualmente en la fase de corrección, cada 3 meses en ERC sin diálisis, cada 2 meses en diálisis peritoneal y mensualmente en hemodiálisis⁵.

Se recomienda no realizar incrementos $>1\text{g/dl}$ de Hb por mes, en caso de evidenciarse se sugiere reducir la dosis de AEE en un 25-50%².

- Ferritina y saturación de transferrina: mensual durante la fase de corrección, luego en forma trimestral durante la fase de mantenimiento.

Conclusión:

La enfermedad renal crónica es una condición de alta prevalencia en nuestro medio, una de sus principales complicaciones por su frecuencia y alta carga sintomática es la anemia de ERC, es importante diferenciar esta condición de la ferropenia sea absoluta o funcional y descartar otras condiciones que pueden explicar su hallazgo. Se debe realizar un estudio juicioso, ordenado, que lleve a un manejo específico, teniendo en cuenta y en forma clara los objetivos del manejo y los riesgos de la sobrecarga de hierro o incremento desmedido en valores de hemoglobina que acarrear desenlaces adversos en nuestra población.

Bibliografía:

1. Lopera-Medina MM. La enfermedad renal crónica en Colombia: necesidades en salud y respuesta del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Rev. Gerenc. Polít. Salud. 2016; 15(30): 212-233.
2. 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.
3. Amador-Medina L. Anemia en enfermedad renal crónica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014;52(6):660-5.
4. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol. 2017 Nov 30;18(1):345.
5. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. Semergen. 2018 Jan - Feb;44(1):37-41.