

La anemia de la insuficiencia renal crónica

DR. PATRICK WAGNER-GRAU

INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y ANEMIA

La anemia es una frecuente complicación de la uremia que comienza cuando el filtrado glomerular disminuye por debajo de 25 a 30 mL/min/1,73 m². Se trata, en general, de una anemia normocítica y normocrómica y suele ser bien tolerada hasta fases avanzadas de la insuficiencia renal crónica (IRC).

Los pacientes con IRC secundaria a nefropatías túbulo intersticiales crónicas suelen presentar una mayor severidad de anemia que los pacientes con glomerulonefritis crónica (GNC) o glomeruloesclerosis hipertensiva (GEH). La poliquistosis renal, en cambio, suele mantener hematócritos más altos.

Cabe destacar que la nefrectomía bilateral provoca una importante caída del hematócrito lo que sugiere que los riñones continúan produciendo eritropoyetina (EPO), incluso cuando la función renal excretora ha desaparecido casi por completo.

ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA

La causa principal es el déficit de EPO. La EPO es una glicoproteína de 30 400 daltons, producida en las células endoteliales de los capilares peritubulares, en respuesta a la disminución del aporte de oxígeno (hipoxemia, hipoxia). La EPO estimula la serie hematopoyética a distintos niveles de maduración. Aunque sus niveles séricos pudieran aparecer dentro del rango normal, se consideran subóptimos para el grado de anemia de estos pacientes. En la Tabla 1 se expresan algunos factores etiológicos de la anemia de la IRC.

El tratamiento específico de la anemia renal es la administración de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO). En muchos casos, la mejoría clínica es tan espectacular que la sola corrección de la anemia ha demostrado que muchos de los síntomas que, tradicionalmente, constituían el "síndrome urémico" son únicamente achacables a la anemia y revierten tras su corrección.

Médico Internista - Nefrólogo

Tabla 1. Causas de anemia en la IRC

- Producción inadecuada de EPO
- Hemólisis
- Pérdidas por sangrado
- Ferropenia
- Deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂
- Desnutrición: anorexia, vómitos, diarreas
- Uremia *per se*
- Hiperparatiroidismo secundario
- Intoxicación aluminica
- Frecuencia de tomas de sangre para exámenes de laboratorio

La anorexia, ciertos procesos intercurrentes, restricciones dietéticas y pérdidas en diálisis hacen que los pacientes con IRC presenten con frecuencia cuadros de desnutrición y carencias de vitaminas, que provocan una resistencia relativa al tratamiento con r-HuEPO. Destacan entre ellas, las deficiencias de vitamina B₁₂, ácido fólico y, sobre todo, la ferropenia, que deben ser corregidas antes de iniciar el tratamiento con r-HuEPO.

Los mecanismos más frecuentes de ferropenia en la IRC son las pérdidas crónicas de sangre a nivel digestivo o GI, en los dializadores o las extracciones de sangre para análisis y la mala absorción del hierro.

Tabla 2. Significado de los niveles de ferritina en relación con las reservas tisulares de hierro

Ferritina (µg/L)	Status de hierro
• >1000	Sobrecarga de hierro.
• 400-1000	Reservas adecuadas.
• 150-400	Reservas probablemente inadecuadas si Hb es <8 g/L
• 100-150	Reservas límite en pacientes tratados con r-HuEPO.
• <100	Reservas bajas en pacientes tratados con r-HuEPO.

**Tabla 3.** Parámetros de detección de la deficiencia de hierro

Parámetro	Significado	Ferroterapia si:
• Ferritina sérica	Depósitos en el RES	<100 µg/L
• Índice saturación de transferrina	Hierro funcional	<20%
• % de hematíes hipocrómicos	Hierro incorporado a hematíes	>10%
Otros parámetros menos utilizados:		
• Ferritina eritrocitaria.		
• Concentración de receptores de transferrina en sangre.		
• Protoporfirina eritrocitaria libre.		

Por todo ello, los suplementos férricos son necesarios habitualmente durante el tratamiento con r-HuEPO.

La determinación más útil es la ferritina sérica, que refleja el estado de los depósitos de hierro del sistema reticuloendotelial (RES). Tabla 2.

Antes de iniciar el tratamiento con r-HuEPO, se requieren niveles de ferritina sérica >100 µg/L para obtener una respuesta adecuada. La ferritina, no obstante, es un reactante de fase aguda y aumenta inespecíficamente en estados inflamatorios, situaciones en que puede existir un déficit funcional de hierro. En estos casos, es útil la determinación del índice de saturación de la transferrina (IST), que da una idea más exacta del hierro plasmático disponible para sintetizar hemoglobina. Un IST de 15 a 20% refleja una deficiencia relativa y un IST <15%, una deficiencia absoluta del hierro disponible. El IST, sin embargo, puede no tener valor diagnóstico si la transferrina sérica es menor de 200 mg/dL.

El porcentaje de hematíes hipocrómicos parece ser un índice muy preciso de la deficiencia de hierro. Si el porcentaje es superior al 7%, además de la deficiencia de hierro, es menester evaluar otras causas de anemia microcítica tales como la talasemia o la intoxicación por aluminio (ver Tabla 3).

La corrección del déficit de hierro debe iniciarse antes de comenzar con r-HuEPO. Todos los pacientes tratados con r-HuEPO

deberían recibir suplementos orales de hierro con excepción de aquéllos con ferritina sérica superior a 800-1000 µg/L.

En la gran mayoría de pacientes con IRC avanzada y en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), la ferroterapia oral resulta suficiente para mantener los depósitos adecuados. Sin embargo, algunos pacientes en hemodiálisis precisan ferroterapia IV. Son también susceptibles de tratamiento parenteral aquéllos con intolerancia gastrointestinal a los suplementos orales de hierro.

Resulta importante destacar que entre los preparados orales de hierro, el mayor contenido de hierro elemental se asocia a una peor tolerancia gastrointestinal, de tal modo que los complejos de hierro con polisacáridos son mucho mejor tolerados.

El esquema terapéutico de la ferroterapia IV se halla reflejado en la Tabla 4. La frecuencia de administración del hierro se ajustará a los niveles séricos de ferritina o al IST. Entre los preparados de hierro por vía IV, el hierro sacarato es el mejor tolerado y, por lo tanto, el más seguro.

Resulta importante tener en cuenta que, por las características de la biodisponibilidad del hierro, se precisa un período de estabilización de un mes después de la última dosis IV para que los niveles de ferritina o el IST reflejen fielmente los depósitos y la disponibilidad del hierro.

DÉFICIT DE VITAMINAS

La deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12 condiciona cambios megaloblásticos así como resistencia al tratamiento con r-HuEPO.

En pacientes bien nutridos, en general, sus niveles séricos son normales por lo que no se precisan suplementos. Sin embargo, suelen ser administrados en estos enfermos, sobre todo para reducir los niveles de homocisteína sérica, relacionados con la patología vascular.

Una vez corregidos todos los factores que pueden agravar la anemia o reducir la respuesta a la terapia, lo primero es decidir por debajo de qué hematócrito es menester iniciar tratamiento con r-HuEPO.

La edad, la actividad física, la situación laboral y algunos factores comórbidos son aspectos capaces de modificar las necesidades de tratamiento, por lo que el inicio del mismo ha de ser individualizado. Un hematócrito del 30% puede constituir una frontera orientativa para iniciar terapia con r-HuEPO, tanto en la etapa predialítica como en la de hemodiálisis.

RECOMENDACIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN DE R-HUEPO

1. La vía subcutánea es preferible a la vía intravenosa, pues permite reducir la dosis entre un 10 y un 30%.

Tabla 4. Suplementos parenterales de hierro

Preparados
• Gluconato ferroso (62,5 mg/vial).
• Hierro-dextrano (100 mg/vial).
• Sacarato férrico (100 mg de hierro elemento/5 mL).
Administración
• Test de tolerancia inicial: 0,5 mL del preparado en 50 mL de suero salino al 0,9% en 10 minutos después de la hemodiálisis.
• Dosis de tratamiento: 100 mg de sacarato férrico en 100 a 250 mL de suero salino al 0,9% en 30 minutos semanalmente.
• Si ferritina es >200 µg/L, administrar quincenalmente o a demanda.

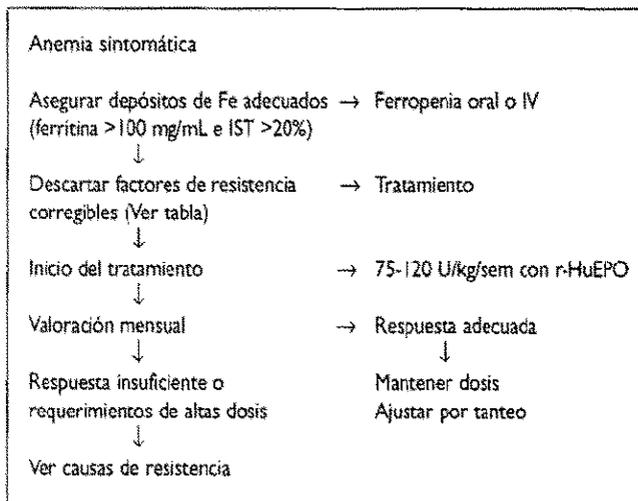


Figura 1. Algoritmo del tratamiento con r-HuEPO

- La dosis de inicio varía entre 75 y 120 UI/kg/semana tanto para pacientes en prediálisis como para aquéllos en programa de diálisis (hemodiálisis o DPCA).
- La dosis semanal total puede ser repartida en dos o tres administraciones SC o, incluso, en una sola administración semanal, si ésta es inferior a 4 000 UI/semana.
- La hemoglobina/hematócrito habrán de controlarse quincenal o mensualmente.
- Se considera que la respuesta es aceptable si el hematócrito se incrementa en un 3% ó la hemoglobina en 1 g/L en el lapso de 4 semanas.

Tabla 5. Efectos beneficiosos no cardiovasculares del tratamiento con r-HuEPO

- Mejoría de la capacidad de ejercicio.
- Mejoría de parámetros de coagulación.
- Disminución de anticuerpos citotóxicos.
- Mejoría del patrón lipídico.
- Mejoría del apetito y estado nutricional.
- Mejoría de la función sexual (impotencia).
- Mayor tolerancia al frío.
- Mejoría del patrón de sueño.
- Mayor sensación de bienestar y mejor interrelación social.
- Mejoría del estado de depresión.
- Mejoría del prurito.
- Corrección de la sobrecarga crónica de hierro.
- Normalización, en ciertos casos, de los niveles de prolactina.
- Mejoría de la función tiroidea.
- Mejoría de la resistencia a la insulina (experimental).

- Si la respuesta es insuficiente, las dosis se incrementarán en un 30 a 50% hasta alcanzar el "target" de hemoglobina/hematócrito.
- Dosis superiores a 250 UI/kg/semana, deberán hacer pensar en alguna forma de resistencia.
- Una vez alcanzado el nivel de hemoglobina/hematócrito "target", las dosis se ajustarán "por tanteo" según la evolución de la anemia.

La Figura 1 representa un algoritmo de tratamiento con r-HuEPO que sugiere asegurar depósitos adecuados de hierro y descartar factores de resistencia antes de iniciar la terapia con r-HuEPO.

Mantener una hemoglobina superior a 10 g/L (hematócrito \geq 30%) resulta razonable en todos los casos. Los valores próximos a 11 g/L de hemoglobina (33 a 35% de hematócrito) son los mínimos necesarios para pacientes cardiopatas que, con ligeros descensos de la hemoglobina, pueden desarrollar episodios de angor. Hoy en día se plantea si convendría alcanzar y mantener una hemoglobina/hematócrito en un rango más fisiológico (12 a 13 g/dL /35 a 40%) lo que supondría un beneficio adicional para estos enfermos, especialmente aquellos pacientes jóvenes con vida laboral y actividad física prácticamente normal.

Un estudio reciente cuyo objetivo era alcanzar una hemoglobina de 15 g/dL o un hematócrito de 45% debió suspenderse por la elevada tasa de complicaciones del acceso vascular que tuvieron los pacientes.

La corrección de la hemoglobina y del hematócrito después del tratamiento con r-HuEPO produce evidentes beneficios tanto cardiovasculares como no cardiovasculares. Estos últimos se resumen en la Tabla 5.

En cuanto a los beneficios cardiovasculares, existe una evidente y significativa relación entre la intensidad de la anemia y el grado de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). La corrección de la anemia con r-HuEPO y hierro se acompaña de una reducción de la masa ventricular izquierda de alrededor del 20% en pacientes que se hallan en programa de HD.

El gasto cardíaco disminuye, asimismo, aproximadamente un 20%, lo que conlleva un menor consumo de oxígeno, que a su vez contribuye a disminuir la incidencia de angor pectoris —especialmente durante las sesiones de hemodiálisis—, a normalizar el segmento ST del electrocardiograma, a disminuir los requerimientos de nitratos y a mejorar la capacidad para el ejercicio.

Una complicación casi constante del tratamiento con r-HuEPO es la ferropenia si no se aportan suplementos de hierro precozmente.

La HTA constituye una importante complicación, que aparece en el 20-30% de los casos, desde los primeros meses de su administración, aunque su magnitud, de unos pacientes a otros, es muy variable.



La existencia de HTA previa al tratamiento con r-HuEPO, la rápida corrección del hematócrito empleando elevadas dosis y, posiblemente, la ruta de administración intravenosa, se consideran factores de riesgo en estos pacientes.

Se ha podido observar, en animales de experimentación, que el tratamiento con r-HuEPO parecía capaz de acelerar la progresión de la insuficiencia renal como consecuencia de la elevación de la TA. Estos hallazgos, empero, no han sido confirmados en pacientes con IRC en etapa de prediálisis. Mas aún, hay datos preliminares que destacan que la progresión de la uremia puede enlentecerse tras el tratamiento con r-HuEPO, aunque estos hallazgos requieren ser confirmados utilizando series más amplias.

Otros efectos secundarios relacionados con el tratamiento con r-HuEPO son las convulsiones y los fenómenos trombóticos. Las primeras se describieron inicialmente asociadas a dosis elevadas de r-HuEPO y en sujetos hipertensos. Empleando dosis más bajas, las convulsiones no se han repetido. La trombosis de los accesos vasculares se ha descrito inicialmente como una eventual complicación del tratamiento con r-HuEPO. Sin embargo, estudios controlados a largo plazo no han demostrado una incidencia mayor de esta complicación en pacientes tratados con r-HuEPO si se mantienen hematocritos por debajo de 40%.

Existe controversia, en la actualidad, acerca del potencial efecto negativo que el incremento del hematócrito pueda tener sobre la dosis de diálisis. Para una sesión de hemodiálisis estándar el aumento del hematócrito del 20 al 30%, implica un descenso del aclaramiento de creatinina y de fósforo del 8 y 13% respectivamente. Hay que añadirle a esto, la mejoría del apetito y la ingesta de nutrientes que conlleva la corrección del hematócrito por lo que la dosis de diálisis debería ser razonablemente aumentada en un 10-20% en la mayoría de los casos.

Tabla 6. Causas de resistencia a la r-HuEPO

- Déficit de hierro (ferropenia)
- Hemorragia digestiva
- Inflamación/ sepsis
- Neoplasias
- Hiperparatiroidismo secundario
- Intoxicación aluminica
- Desnutrición/ déficit de vitaminas
- Interacción por drogas: teofilina, IECAs, azatioprina
- Bioincompatibilidad
- Hipotiroidismo
- Oxalosis
- Diálisis insuficiente.

EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA

Las causas más frecuentes de resistencia total o parcial a la r-HuEPO están reflejadas en la Tabla 6. La ferropenia constituye, a no dudarlo, la causa más frecuente de resistencia relativa al tratamiento.

Las pérdidas de sangre en el circuito extracorpóreo, las extracciones repetidas de sangre, las menstruaciones abundantes y, sobre todo, las pérdidas gastrointestinales insensibles, pueden contribuir al déficit de hierro.

Los cuadros de infección crónica, la inflamación o las neoplasias pudieran originar una disminución en la respuesta a la r-HuEPO. La hemólisis aguda o crónica provoca una mayor demanda de la médula ósea y puede, asimismo, dar lugar a una resistencia relativa a la r-HuEPO.

Se ha demostrado, recientemente, una correlación entre los niveles altos de hormona paratiroidea (HPT) y una pobre respuesta a la r-HuEPO, que mejora tras la paratiroidectomía.

Los mecanismos por los que la HPT puede producir esta resistencia incluyen los siguientes: efecto tóxico sobre los progenitores eritroides medulares, aumento de la hemólisis y, especialmente, fibrosis de la médula ósea secundaria a osteítis fibrosa que, en ocasiones, puede ocasionar una resistencia absoluta.

La ingesta de quelantes del fósforo que contienen aluminio puede provocar hiperalbuminemia, la que dificulta la absorción intestinal del hierro por un mecanismo competitivo y puede, además, inhibir la incorporación de hierro a la hemoglobina.

En casos de intoxicación aluminica severa, la resistencia parcial a la r-HuEPO suele mejorar tras el tratamiento con desferrioxamina.

La deficiencia de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico, así como ciertas alteraciones endocrino-metabólicas como la oxalosis o el hipotiroidismo pueden ocasionalmente ser factores que contribuyen a disminuir los efectos de la r-HuEPO. Ciertas drogas como la teofilina y los IECAs son también capaces de condicionar una menor respuesta al tratamiento, pudiendo requerirse dosis mayores.

Por otro lado, el empleo en la diálisis de material bioincompatible y de líquido de diálisis con pirógenos, puede provocar una activación de los monocitos y secreción de citoquinas, que pudieran ejercer un efecto negativo sobre la respuesta a la r-HuEPO.

Algunos autores han propuesto la utilización de andrógenos con el fin de mejorar la respuesta de la anemia. Se han utilizado fundamentalmente testosterona, decanoato de nandrolona y fluoximesterona. Sin embargo, el objetivo de su empleo es únicamente de tipo económico y es importante tener en cuenta sus potenciales efectos secundarios (acné, alteraciones hepáticas, hipertrigliceridemia, hirsutismo, virilización y priapismo).

Aunque se ha creído que los andrógenos pueden estimular la producción de eritropoyetina endógena, este tema es altamente controversial.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winearls C, Oliver D, Pippard M, et al. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* 1986;2:1175-78.
2. Eschbach J, Egrie J, Downing M, et al. Correction of the anemia of ESRD with r-HuEPO: results of combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316: 73-8.
3. Eschbach J, Abdulhadi M, Browne J et al. r-HuEPO in anemic patients with ESRD. Results of a multicenter clinical trial (phase III). *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.
4. Anastassiades E, Howartz D, Shanks D, et al. Monitoring of iron requirements in renal patients on erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:846-53.
5. Asahi N, Paganini EP, Wilson JM. Intravenous vs subcutaneous dosing of epoetin: a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1993;22(sup 1):23-31.
6. Drüeke T. r-HuEPO hyporesponsiveness: who and why? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (sup 2): 43-7.
7. Lorenzo V, Hernández D. Causas de resistencia al tratamiento con r-HuEPO. *Nefrología (Editorial)* V. XII, Supl 1:1-5, 1992.
8. Jacobs C. Starting r-HuEPO in chronic renal failure: when, why and how? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (sup 2): 43-7.
9. Eschbach J. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of r-HuEPO. *Kidney Int* 1990; 35: 134-8.
10. Fellner S, Lang M, Neumann A et al. Cardiovascular consequences of correction of the anemia on renal failure with EPO. *Kidney Int* 1993;44: 1309-15.
11. Lopez-Gómez JM, Jofre R, Moreno F, et al. r-HuEPO in predialysis and in dialyzed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 (sup 6): 31-5.
12. Miguel J, Traver J, Jofre R, et al. Tratamiento de la anemia de la IRC con r-HuEPO en pacientes no dializados. *Nefrología* 1995;15: 148-55.
13. Moreno F, Lopez-Gómez JM, Sanz Guajardo D, et al. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1998;12:637-45.
14. Roth D, Sith RD, Schulman G, et al. Effects of r-HuEPO on renal function in CRF predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24:777-84.
15. Teeham BP. US r-HuEPO predialysis study group. Double-blind, placebo controlled study of the therapeutic use of r-HuEPO for anemia associated with CRF in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:50-9.
16. Valderrabano F. Erythropoietin in CRF. *Kidney Int* 50: 1996.
17. Winearls CG. Historical review on the use of r-HuEPO in CRF. *Nephrol Dial Transplant* 10 (sup 2): 3-9, 1995.
18. Sellarés VL, Torres A, Hernández D. *Manual de Nefrología Clínica*, Harcourt Brace, Madrid 1998.