



Anemia en enfermedad renal crónica

Lauro Fabián Amador-Medina^a

Anemia in chronic kidney disease

Anemia is almost unavoidable in the last stages of chronic kidney disease. It is defined as a condition where hemoglobin concentration is below 2 standard deviations from the mean hemoglobin level of the general population, corrected for age and sex (typically, hemoglobin < 13 g/dL in adults and 12 g/dL in women). Although the cause is multi-factorial, the most known is inadequate erythropoietin production. Anemia has been associated with poor prognosis in patients with several conditions such as cancer, chronic kidney disease and congestive heart failure. Treatment with erythropoiesis-stimulating agents, such as erythropoietin, is a logical strategy that has enabled clinical improvement and reduced transfusion requirements for the patients; however, total correction of anemia with erythropoiesis-stimulating agents has demonstrated an increase in the risk of mortality or cardiovascular complications associated with these agents. In randomized trials, the achievement of normal or nearly normal hemoglobin levels is not associated with improved survival and reduced cardiovascular risk; however the ideal hemoglobin level with the use of erythropoiesis-stimulating agents seems to be problematic. More information is needed in order to obtain definite conclusions; in the meantime, using the lowest possible dose of erythropoietin seems to be the most prudent approach.

Keywords Palabras clave

Anemia	Anemia
Chronic renal insufficiency	Insuficiencia renal crónica
Erythropoiesis	Eritropoyesis
Erythropoietin	Eritropoyetina

La enfermedad renal crónica afecta a millones de personas en todo el mundo y en las personas que la padecen es común el desarrollo temprano de anemia, la cual en este contexto se define como la concentración de hemoglobina por debajo de dos desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general, corregida para edad y sexo, que generalmente corresponde a una concentración de hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres.¹ La incidencia de anemia se incrementa conforme la tasa de filtración glomerular disminuye. Estudios poblacionales, tales como el National Health and Nutrition Examination Survey realizado por los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos,^{2,3} sugieren que la incidencia de la anemia es < 10 % en los estadios 1 y 2 de la enfermedad renal, de 20 a 40 % en el estadio 3, de 50 a 60 % en el estadio 4 y > 70 % en el estadio 5 (cuadro I).

Causas de la anemia

La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a causas multifactoriales. La más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual es producida por el riñón en condiciones normales.⁴ Las células peritubulares renales que producen eritropoyetina se atrofian o lesionan parcial o totalmente conforme la enfermedad renal progresa.⁵ El papel de la eritropoyetina sobre la producción de eritrocitos es prevenir la apoptosis de progenitores eritroides, predominantemente sobre el brote y la unidad formadora de colonias eritroides, y estimular la proliferación y diferenciación de proeritroblastos y normoblastos.⁶

Otro elemento importante en el desarrollo de la eritropoyesis, además de la eritropoyetina, es el hierro, el cual es incorporado en la etapa de pronormoblasto, para la síntesis adecuada de la hemoglobina (figura 1). La deficiencia de hierro es común en los pacientes con enfermedad renal crónica por múltiples mecanismos como la hemodiálisis y las pérdidas gastrointestinales.⁶ Las toxinas urémicas tienen el efecto de suprimir la eritropoyesis; la evidencia apoya que ejercen un efecto inhibitor sobre las unidades formadoras de colonias eritroides.^{7,8} La hormona paratiroidea también está involucrada en la patogénesis de la anemia en la enfermedad renal crónica. El hiperparatiroidismo

^aDepartamento de Hematología y Oncología, Hospital Regional Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Guanajuato, México

Comunicación con: Lauro Fabián Amador-Medina
Teléfono: (477) 267 2000, extensión 1509
Correo electrónico: lafab81@hotmail.com

Recibido: 03/12/2013

Aceptado: 28/05/2014

Resumen

La anemia es casi inevitable en los últimos estadios de la insuficiencia renal crónica. Se define como la condición en la que la concentración de hemoglobina está por debajo de 2 desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general, corregida para edad y sexo (generalmente hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres). Aunque la causa es multifactorial, la más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina. La anemia ha sido relacionada con pobre pronóstico en los pacientes con cáncer, enfermedad renal crónica o falla cardíaca congestiva. El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina, es una estrategia lógica con la que se ha conseguido

mejoría clínica de los pacientes y menos necesidades transfusionales, sin embargo, la corrección total de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis ha demostrado incremento en el riesgo de mortalidad y de complicaciones cardiovasculares. En estudios aleatorizados se ha demostrado que conseguir un nivel de hemoglobina normal o cerca del normal no se relaciona con mejoría en la supervivencia ni reducción del riesgo cardiovascular; además, el nivel de hemoglobina ideal con el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis parece ser un problema. Se necesita más información para obtener conclusiones definitivas, mientras tanto, al parecer, lo más sensato es usar la dosis de eritropoyetina más baja posible.

secundario o terciario es común en los pacientes con enfermedad crónica avanzada; si bien se han identificado varios mecanismos de cómo contribuye a la anemia, uno de los más importantes es la osteítis fibrosa, complicación que disminuye la respuesta al efecto de la eritropoyetina.^{9,10} En el cuadro II se muestran las causas más frecuentes de anemia en el paciente con nefropatía crónica.

Impacto de la anemia

La anemia ha sido relacionada con pobre pronóstico en los pacientes con cáncer, enfermedad renal crónica y falla cardíaca congestiva.¹¹⁻¹⁴ Esta relación también ha sido analizada en pacientes en hemodiálisis. En una revisión retrospectiva de aproximadamente 100 000 pacientes en hemodiálisis, un nivel de hemoglobina ≤ 8 g/dL estuvo relacionado con doble riesgo de muerte comparado con un nivel de 10 a 11 g/dL.¹⁵ Además, el riesgo de muerte en los pacientes que ingresaron al estudio con hematócrito por debajo de 30 % pero que se incrementó no difirió del identificado en los pacientes que comenzaron y terminaron con 30 % o más. Análisis subsecuentes han determinado que el mantenimiento de hematócrito entre 33 y

36 % se relaciona con riesgo de muerte más bajo en pacientes con diálisis.^{16,17}

Diagnóstico de la anemia

En la figura 2 se muestra el proceso diagnóstico de la anemia en el paciente con nefropatía crónica estadios 1 a 4 de la clasificación de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, además de varias valoraciones que deben realizarse sobre el daño que provoca la nefropatía crónica sobre el organismo, tales como la vigilancia de los niveles de creatinina, urea, electrolitos (hipercaliemia, hiperfosfatemia o hipocalcemia), hipertensión y aumento de líquidos extracelulares (edema). Para monitorear la anemia se debe revisar la biometría hemática. Un nivel de hemoglobina < 13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres es indicativo de anemia en el paciente con nefropatía.

El siguiente paso es evaluar los restantes parámetros de la biometría hemática y el perfil de hierro para determinar si se trata de anemia ferropriva y sus causas, la cual con frecuencia se debe a hemorragia del tubo digestivo. Si no es posible encontrar la etiología, se puede pensar en deficiencia en la producción de eritropoyetina, sin embargo, en el paciente con anemia

Cuadro I Prevalencia de anemia según el estadio de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	Nivel de TFG (mL/minuto/1.73 m ²)	% Anemia
1	Daño renal con TFG normal o alta	> 90	< 10
2	Leve disminución de TFG	60-89	< 10
3	Moderada disminución de TFG	30-59	20-40
4	Severa disminución de TFG	15-29	50-60
5	Falla renal terminal	< 15	> 70

TFG = tasa de filtración glomerular

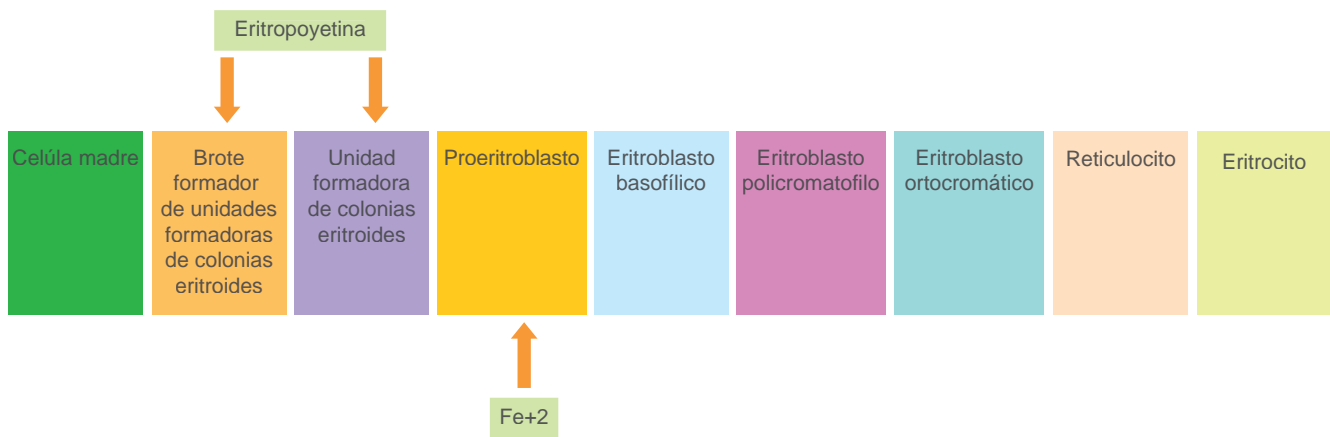


Figura 1 Proceso de la eritropoyesis en la que actúa la eritropoyetina y se da la utilización del hierro para la formación de eritrocitos

y enfermedad renal crónica siempre se deben evaluar causas agregadas, como las listadas en el cuadro II, sobre todo cuando no hay respuesta al tratamiento con eritropoyetina.

Tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis

Los agentes estimulantes de eritropoyesis que actualmente están disponibles son eritropoyetina alfa, eritropoyetina beta y darbepoyetina alfa, lo cuales difieren en términos de sus modificaciones farmacológicas, afinidad de unión por el receptor de eritropoyetina y vida media, lo que permite alternar las dosis y estrategias terapéuticas.¹⁸ Hay datos de los efectos positivos a corto plazo del tratamiento con agentes eritropoyéticos sobre la corrección de la anemia, así como para evitar las transfusiones sanguíneas.^{19,20} Está demostrado que la corrección parcial de la anemia con eritropoyetina en el paciente nefrótico mejora las condiciones clínicas y pronósticas. La evidencia actual demuestra que un nivel de hemoglobina > 11 g/dL se relaciona con mejoría en la calidad de vida,²¹

incremento en la actividad física²² y menor riesgo de hospitalización y de mortalidad.²³

Corrección del nivel de la hemoglobina con agentes estimulantes de eritropoyesis

Numerosos estudios han examinado si la corrección de la anemia con agentes estimulantes de eritropoyesis mejora el pronóstico. Sin embargo, solo cuatro han analizado adecuadamente el efecto de la hemoglobina más elevada sobre el desenlace de complicaciones cardiovasculares, renales o la muerte: Normal Hematocrit Cardiac Trial,²⁴ Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin-beta (CREATE),²⁵ CHOIR²⁶ y TREAT.²⁷

En el Normal Hematocrit Cardiac Trial se incluyó a pacientes en hemodiálisis crónica y con enfermedad cardíaca: un grupo recibió 460 UI/kg/semana de eritropoyetina alfa para mantener una concentración de hemoglobina de 13 a 15 g/dL y otro, 160 UI/kg/semana para mantener una hemoglobina entre 9 y 11 g/dL. La tasa más alta de muerte o infarto del miocardio se registró en los pacientes con un nivel alto de hemoglobina (riesgo relativo de 1.3, intervalo de confianza de 95 %

Cuadro II Causas de anemia en pacientes con nefropatía crónica

Disminución en la producción de eritropoyetina por deterioro en la función renal.

Anemia ferropénica.

Anemia por déficit de folatos o vitamina B₁₂.

Resistencia a la eritropoyetina.

Aplasia pura de serie roja.

Anemia de enfermedad crónica (citocinas inflamatorias).

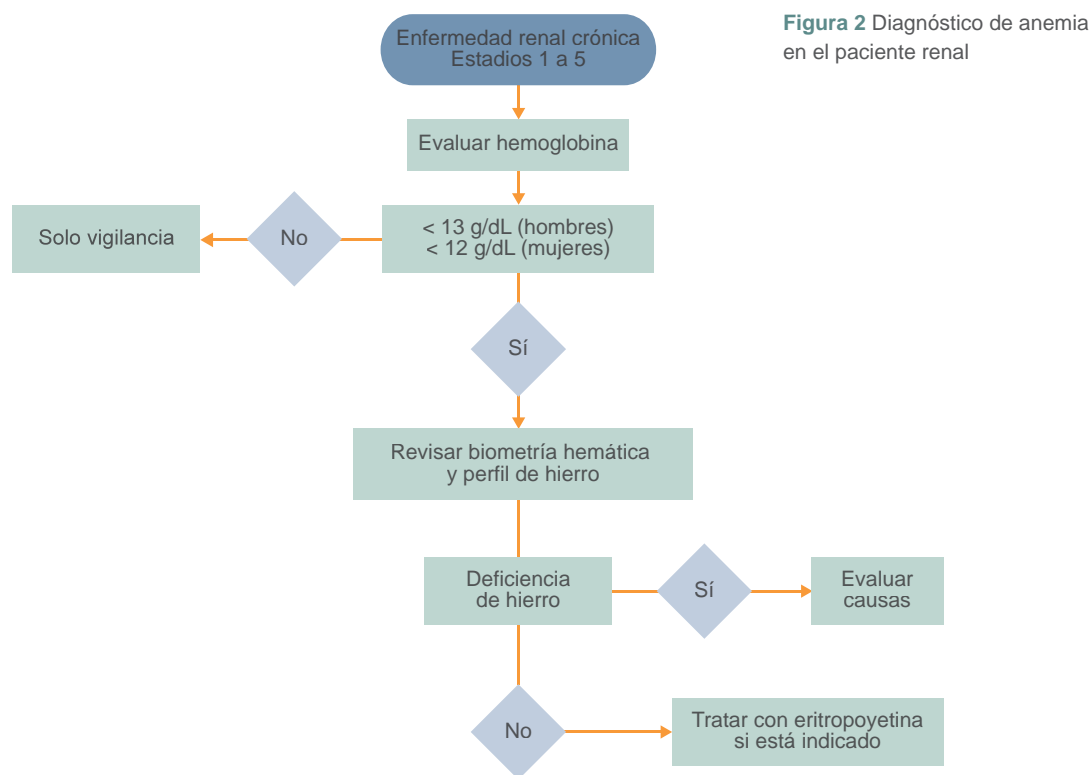
Hemodilución.

Hiperparatiroidismo (osteitis fibrosa).

Diálisis.

Toxinas urémicas (supervivencia acortada de eritrocitos: 120 a 64 días).

Anemia relacionada con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II.



[IC 95 %] = 0.9-1.9). Hubo también una tasa más alta de trombosis vascular en los pacientes con hemoglobina más alta.

En el estudio CREATE se evaluó el efecto de la corrección completa contra la corrección parcial y el tratamiento temprano comparado con el tardío sobre la mortalidad y reducción del riesgo cardiovascular

en 603 pacientes con enfermedad renal crónica. Los pacientes fueron asignados a dos grupos de nivel de hemoglobina: 13 a 15 g/dL, para lo cual se administraron 5000 UI/semana de eritropoyetina beta, y 10.5 a 11.5 g/dL, con una dosis de 2000 UI/semana. A cuatro años de seguimiento se observó una tasa de 22 % de primer evento cardiovascular en los pacientes con nivel

Cuadro III Resumen de los principales estudios sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con anemia y nefropatía crónica

Estudio	Pacientes (n)	Comparación	Tipo de EPO	TFG (mL/minuto/1.73 m ²)	Objetivo principal	p para objetivo principal
NCHT	1 233	Hematócrito 42 contra 30 %	Alfa	< 15	Tiempo para muerte o primer infarto no fatal	No significativo, pero a favor de hematócrito bajo
CHOIR	603	Hemoglobina 13.5 contra 11.3 g/dL	Alfa	15-50	Muerte, IAM, ICC, EVC	0.03 a favor de hemoglobina baja
CREATE	1 432	Hemoglobina 13-15 contra 10.5-11.5 g/dL	Beta	15-35	Compuesto de ocho eventos cardiovasculares y progresión de falla renal	No significativo para eventos cardiovasculares; 0.03 para progresión de falla renal a favor de la hemoglobina baja
TREAT	4 038	Hemoglobina 13 contra 9 g/dL	Darbepoyetina alfa	20-60	Muerte, evento cardiovascular, progresión de falla renal	No significativo, pero 0.001 en contra de EPO en tasa de EVC

EPO = eritropoyetina, TFG = tasa de filtración glomerular, IAM = infarto agudo del miocardio, ICC = insuficiencia cardiaca congestiva, EVC = enfermedad vascular cerebral

más alto de hemoglobina y con instauración temprana de tratamiento (*hazard ratio* [HR] = 0.78, $p = 0.20$). Un análisis secundario preespecificado también mostró un riesgo más alto de necesidad de diálisis en pacientes asignados en forma aleatoria a una concentración más alta de hemoglobina ($p = 0.03$).

En el estudio CHOIR se incluyó a 1432 pacientes con anemia y enfermedad renal crónica, para comparar el efecto de elevar la concentración de hemoglobina a un nivel diana de 13.5 g/dL con una dosis de eritropoyetina alfa de 10 952 UI/semana, contra 11.3 g/dL mediante una dosis de 5506 UI/semana. Un mayor número de eventos compuestos (muerte, infarto del miocardio, hospitalización por falla cardíaca congestiva y evento vascular cerebral) fue observado en los pacientes asignados al grupo de hemoglobina más alta comparados con aquellos con hemoglobina más baja (125 y 97 eventos compuestos, respectivamente, HR = 1.337, $p = 0.03$). La tasa más alta de eventos compuestos fue explicada por la tasa más alta de muerte (48 % de riesgo más alto, $p = 0.07$) y hospitalización por falla cardíaca congestiva (41 % de riesgo más alto, $p = 0.07$).

En el estudio TREAT se distribuyeron 4038 pacientes a dos grupos: uno recibió placebo y otro fue tratado con darbepoyetina, con una meta de hemoglobina de 13 g/dL. A los pacientes con placebo y hemoglobina < 9 g/dL se les administró darbepoyetina como medida de rescate. La dosis de darbepoyetina fue de 176 µg/mes. Se observaron resultados neutrales para el evento primario compuesto: muerte o evento cardio-

vascular (HZ para darbepoyetina contra placebo = 1.05, $p = 0.41$) o muerte o enfermedad renal terminal (HZ para darbepoyetina alfa contra placebo = 1.06, IC 95 % = 0.95-1.19, $p = 0.29$), sin embargo, se observó una tasa significativamente más alta de eventos vasculares cerebrales en los pacientes tratados con darbepoyetina (HR = 1.92, $p < 0.001$). En el cuadro III se presenta un resumen de los principales estudios aquí mencionados.

Conclusiones

Las investigaciones descritas han demostrado incremento en el riesgo de mortalidad o complicaciones cardiovasculares con el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Si bien se centraron en el nivel diana de hemoglobina, la exposición a los agentes estimulantes de eritropoyesis por sí misma pudo coadyuvar a ese riesgo incrementado. Aunado a ello, conseguir un nivel normal de hemoglobina o cerca de lo normal no se relacionó con mejoría en la supervivencia ni reducción del riesgo cardiovascular. De ahí que se requiera más información para formular conclusiones definitivas, entre tanto, lo más sensato es emplear la dosis más baja posible de eritropoyetina.

Declaración de conflicto de interés: el autor ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F; European Best Practice Guidelines Working Group, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;10(Suppl 2):1-47. Texto libre en http://ndt.oxfordjournals.org/content/19/suppl_2/ii1.long
2. 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. Texto libre en <http://jasn.asnjournals.org/content/13/2/504.long>
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401-8.
4. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Rev*. 2010;24(1):39-47.
5. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(3):289-97. Texto libre en <http://www.ccm.org/content/73/3/289.long>
6. Leung N. Hematologic manifestations of kidney diseases. *Semin Hematol*. 2013;50(3):207-15.
7. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:S67-72.
8. Galli F, Beninati S, Benedetti S, Lentini A, Canestrari F, Tabilio A, et al. Polymeric protein-polyamine conjugates: A new class of uremic toxins affecting erythropoiesis. *Kidney Int Suppl*. 2001;78:S73-6.
9. Urena P, Eckardt KU, Sarfati E, Zingraff J, Zins B, Roullet JB, et al. Serum erythropoietin and erythropoiesis in primary and secondary hyperparathyroidism: Effect of parathyroidectomy. *Nephron*. 1991;59(3):384-93.
10. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*. 1993;328(3):171-5. Texto libre en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199301213280304#t=articleTop>
11. Thorp M, Johnson E, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end stage renal disease among patient with chronic kidney disease. *Nephology*. 2009;14(2):240-6.

12. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(7):501-11. Texto libre en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109708018342>
13. Anand IS, Kurkowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFt. *Circulation*. 2005;112(8):1121-7. Texto libre en <http://circ.ahajournals.org/content/112/8/1121.long>
14. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1440-6. Texto libre en <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/27/12/1440.long>
15. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hametocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Nephrol*. 1999;10(3):610-9. Texto libre en <http://jasn.asnjournals.org/content/10/3/610.long>
16. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, hospitalizations and economic associations among incident hemodialysis patient with hematocrit values of 36 to 39 %. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(11):2465-73.
17. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patient of five European countries: Association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):121-32. Texto libre en <http://ndt.oxfordjournals.org/content/19/1/121.long>
18. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: A review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol*. 2003;14(4):511-9. Texto libre en <http://annonc.oxfordjournals.org/content/14/4/511.long>
19. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erithropoiesis. *Blood*. 2000;96(3):823-33. Texto libre en <http://www.bloodjournal.org/content/96/3/823.long?sso-checked=true>
20. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, Vercammen E, Rapoport B; Epoetin Alfa Study Group. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2865-74.
21. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrabano F. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(2):335-42. Texto libre en <http://jasn.asnjournals.org/content/11/2/335.long>
22. McMahon LP, Johns JA, McKenzie A, Austin M, Fowler R. Haemodynamic changes and physical performance at comparative levels of haemoglobin after long/term treatment with recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 1992;7(12):1199-206.
23. Ma JZ, Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(3):610-9. Texto libre en <http://jasn.asnjournals.org/content/10/3/610.long>
24. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998;339(9):584-90. Texto libre en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199808273390903#t=articleTop>
25. Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-84. Texto libre en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa062276#t=articleTop>
26. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S; CHOIR Investigators, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98. Texto libre en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa065485#t=articleTop>
27. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D; TREAT Investigators, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-32. Texto libre en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0907845#t=articleTop>