

# Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica

J. M. López Gómez

Hospital Gregorio Marañón. Madrid.

## RESUMEN

- 1. Deben tratarse todos los pacientes con anemia secundaria a ERC, y ser evaluados para posible tratamiento, independientemente de la enfermedad de base, comorbilidad asociada o posibilidad de tratamiento renal sustitutivo.**
- 2. En pacientes tratados con AEE, la monitorización de la Hb debe realizarse al menos mensualmente.**
- 3. Objetivos de Hb:**
  - En todos pacientes con ERC, la concentración de Hb debería ser >11 g/dl y no existen evidencias que justifiquen la corrección total de la anemia de forma rutinaria.
  - La normalización de los niveles de Hb en la ERC se asocia a una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, pero sin diferencias en mortalidad ni en la tasa de pérdida de función renal (**Fuerza de Recomendación A**).
- 4. Indicaciones de feroterapia:**
  - La feroterapia es necesaria en la gran mayoría de los pacientes con ERC en tratamiento con AEE para alcanzar una Hb igual o superior a 11 g/dl (**Fuerza de Recomendación B**).
  - La concentración sérica recomendada de ferritina es > 100 mg/dl, que debe estar asociada a un IST > 20% (**Fuerza de Recomendación C**).
  - El tratamiento con hierro en pacientes con ERC puede hacerse por vía oral ó IV, aunque la vía IV es más eficaz (**Fuerza de Recomendación A**).
- 5. Dosis de AEE inicial y sus ajustes dependerán de la situación clínica del paciente, de los niveles basales de Hb, del objetivo de Hb y de la tasa de incremento de los niveles de Hb observada (**Fuerza de Recomendación C**).**
- 6. En todos los casos y para todos los AEE, la vía de administración aconsejada para pacientes con ERC es la subcutánea (**Fuerza de Recomendación C**).**
- 7. Resistencia a los AEE:**
  - Se considera hiporrespuesta a los AEE cuando no se alcanzan 11 g/dl con dosis de epoetina > 300 IU/kg/semana o dosis de darbepoetina alfa > 1,5 µg/kg/semana (**Fuerza de Recomendación B**).
- 8. No existen evidencias suficientes en pacientes con ERC para justificar el empleo rutinario de tratamientos coadyuvantes.**

*Palabras clave:* Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Anemia. Enfermedad renal crónica.

## SUMMARY

- 1. All patients with anemia secondary to CKD should be treated and evaluated for possible treatment, irrespective of underlying disease, associated comorbidity or possibility of kidney replacement therapy.*
- 2. In patients treated with ESAs, Hb concentrations should be monitored at least monthly.*
- 3. Hb targets:*
  - *In all patients with CKD, Hb concentration should be > 11 g/dl and there is no evidence to justify total correction of anemia on a routine basis.*
  - *Normalization of Hb levels in CKD is associated with an improvement in health-related quality of life, but without differences in mortality or the rate of loss of kidney function (Strength of Recommendation A).*
- 4. Indications for iron therapy:*
  - *Iron therapy is required in the large majority of patients with CKD treated with ESAs to achieve a Hb equal to or greater than 11 g/dl (Strength of Recommendation B).*
  - *The recommended serum concentration of ferritin is > 100 mg/dl, which should be associated with a TSI > 20% (Strength of Recommendation C).*
  - *Iron therapy in patients with CKD can be given orally or intravenously, although the IV route is more effective (Strength of Recommendation A).*
- 5. The initial dose of ESA and its adjustments will depend on the patient's clinical condition, baseline Hb levels, the Hb target and the rate of increase in Hb levels observed (Strength of Recommendation C).*
- 6. In all cases and for all ESAs, the subcutaneous route is the recommended route of administration for patients with CKD (Strength of Recommendation C).*
- 7. Resistance to ESAs:*
  - *A hyporesponse to ESAs is considered to be present when an Hb level of 11 g/dl is not achieved with a dose of epoetin > 300 IU/kg/week or a dose of darbepoetin alpha > 1.5 µg/kg/week (Strength of Recommendation B).*
- 8. There is insufficient evidence in patients with CKD to justify routine use of coadjuvant treatments.*

*Key words:* Erythropoiesis stimulating agents. Anemia. Chronic kidney disease.

## INTRODUCCIÓN

En pacientes con ERC, la anemia se define como aquella situación en la que el nivel de Hb está por debajo de 2 DE del nivel medio de Hb de la población general, corregido para edad y sexo<sup>1</sup>. Estos valores corresponden a:

- < 11,5 g/dl en mujeres adultas (12 g/dl según guías KDOQI y OMS)
- < 13,5 g/dl en varones adultos (13 g/dl según OMS).
- < 12,0 g/dl en varones adultos con edad > 70 años.

La anemia es una complicación frecuente en la ERC y su severidad está en relación inversa con el grado de función renal<sup>2</sup>. La causa más importante es la producción inadecuada de eritropoyetina, aunque otros factores como la deficiencia de hierro, hemólisis y aquellos que dificultan la respuesta a EPO pueden jugar un papel variable (tabla I).

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) son un grupo de fármacos capaces de estimular directa o indirectamente el proceso de la eritropoyesis, actuando a distintos niveles, lo que permite una mejora de la anemia. Los AEE actualmente disponibles para uso clínico son la epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina alfa. Las dos primeras tienen propiedades farmacológicas similares y son consideradas de efecto corto, mientras que la segunda tiene una vida media más larga y es considerada de efecto largo.

El objetivo de esta guía es revisar el estado actual del tratamiento de la anemia asociada a la ERC y contrastar el nivel de evidencia existente. El análisis del problema se lleva a cabo teniendo en cuenta las conclusiones de las guías europeas de anemia (EBPG-II) de 2004<sup>1</sup> y las guías de la NKF-KDOQI de 2006<sup>3</sup>, ampliando las conclusiones con los estudios randomizados y controlados publicados desde la aparición de estas últimas guías hasta el momento de la redacción de la presente guía en marzo de 2007.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

### Pacientes que deben tratarse

Todos los pacientes con anemia secundaria a ERC deben ser evaluados para posible tratamiento, independientemente de la enfermedad de base, comorbilidad asociada o posibilidad de tratamiento renal sustitutivo.

**Tabla I. Causas de hiporrespuesta a los AEE**

- Deficiencia absoluta o funcional de hierro
- Inflamación/malnutrición
- Infecciones
- Pérdidas crónicas de sangre
- Hiperparatiroidismo
- Intoxicación por aluminio
- Hemoglobinopatías (talasemia, drepanocitosis)
- Deficiencia de ácido fólico o vitamina B<sub>12</sub>
- Neoplasias, quimioterapia o radioterapia
- Mieloma múltiple
- Hemólisis
- Fármacos (IECA, inmunosupresores, citotóxicos)
- Oxalosis

## Monitorización de la anemia

No existe información puntual de las necesidades adecuadas de monitorización de la anemia en la ERC. Las guías NKF-K/DOQI establecen una periodicidad mínima anual para pacientes sin tratamiento con AEE<sup>3</sup>. Sin embargo, en pacientes con comorbilidad subyacente, esta frecuencia debe reducirse de forma individualizada.

En pacientes tratados con AEE, la monitorización de la Hb debe realizarse al menos mensualmente<sup>3</sup>. En pacientes con niveles inestables de Hb, se debe considerar aumentar la frecuencia de monitorizaciones, que dependerá de la variabilidad de la Hb, y los ajustes de dosis de AEE deben realizarse con intervalos superiores a 2 semanas, ya que el efecto de la mayoría de los cambios de dosis no es visible con periodos de tiempo inferiores.

## Objetivos de Hb

### Recomendaciones:

- En todos pacientes con ERC, la concentración de Hb debería ser > 11 g/dl.
- No existen evidencias que justifiquen la corrección total de la anemia de forma rutinaria.
- La normalización de los niveles de Hb en la ERC se asocia a una mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud, pero sin diferencias en mortalidad ni en la tasa de pérdida de función renal.

Las guías KDOQI describen con detalle las conclusiones de 22 estudios randomizados y controlados en los que se concluye que el nivel de Hb debe ser igual o superior a 11 g/dl para los pacientes con ERC<sup>3</sup>.

Una mayor controversia se ha establecido en el nivel máximo de Hb y en la posible necesidad de mantener niveles normales de Hb. Dos estudios recientes, randomizados y controlados, publicados simultáneamente han venido a establecer las pautas a seguir para la corrección de la anemia en la gran mayoría de los pacientes con ERC estadios 3 y 4.

El estudio CREATE, realizado principalmente en Europa, incluye 603 pacientes con ERC en estadios 3-4 y analiza eventos cardiovasculares, cambios en el IMVI, necesidad de diálisis y calidad de vida en dos grupos aleatorizados de pacientes con objetivos de Hb de 13,0-15,0 g/dl y de 10,5-11,5 g/dl. Los autores encuentran que la normalización de la Hb mejora la calidad de vida, especialmente en aspectos relacionados con la función física, vitalidad y salud mental, pero sin diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares y cambios en el IMVI. En cambio, los pacientes del grupo con niveles normales de Hb precisaron más diálisis y presentaron más episodios de hipertensión y cefaleas<sup>4</sup>.

El estudio CHOIR, realizado en Norteamérica, incluye 1.432 pacientes en estadios 3-4 en los que analiza la aparición de eventos cardiovasculares o de otras causas, mortalidad y calidad de vida, en dos grupos aleatorizados con la intención de tratar para mantener un nivel de Hb de 13,5 g/dl o de 11,3 g/dl. Los autores encuentran que la normalización de la Hb se asocia a un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares o de otras causas, pero sin mejoría de la calidad de vida, por

lo que recomiendan mantener a los pacientes con niveles de Hb entre 11 y 12 g/dl<sup>5</sup>. No obstante, ambos estudios han sido ampliamente criticados y no acaban de establecer el nivel óptimo de Hb a alcanzar<sup>6</sup>.

Un tercer estudio randomizado demuestra que no hay diferencias en la velocidad de progresión entre pacientes con Hb de 11-12 g/dl y aquellos con Hb de 13-15 g/dl<sup>7</sup>. Las conclusiones de estos estudios establecen la necesidad de mantener a los pacientes con carácter general con Hb entre 11 y 12 g/dl, dejando los niveles más elevados para casos seleccionados, donde la mejoría en algunos aspectos de la calidad de vida esté justificada.

### TRATAMIENTO CON HIERRO

La ferroterapia es necesaria en la gran mayoría de los pacientes con ERC en tratamiento con AEE para alcanzar una Hb igual o superior a 11 g/dl (*Fuerza de Recomendación B*). La administración de hierro debe ser suficiente para mantener la ferritina sérica > 100 mg/dl y el índice de saturación de la transferrina (IST) > 20%. El tratamiento con hierro puede hacerse por vía oral ó IV, aunque la vía IV es más eficaz (*Fuerza de Recomendación A*).

### Indicaciones

El objetivo del tratamiento con hierro en pacientes con ERC es lograr un balance adecuado para conseguir que los AEE actúen de forma eficaz. Aunque no existen evidencias suficientes en pacientes con ERC, parece lógico aceptar algunas de las conclusiones de los pacientes en diálisis.

La administración adecuada de hierro favorece la eritropoyesis<sup>8</sup> y disminuye las necesidades de AEE<sup>9,10</sup>. Sin embargo, su absorción intestinal está disminuida en la ERC<sup>11</sup>, por lo que los suplementos orales pueden ser insuficientes para alcanzar las mayores necesidades de hierro en Pacientes bajo tratamiento con AEE. Estudios de diseño cruzado han demostrado que la administración IV es más eficaz que la oral<sup>12</sup>. Además, la administración orales mal tolerada por algunos pacientes.

### Marcadores de los depósitos de hierro

Los depósitos de hierro deben evaluarse mediante los niveles séricos de ferritina. Es necesario destacar que la concentración de ferritina es de poco valor en la semana siguiente a la administración de hierro IV. En casos de inflamación moderada-severa, neoplasias o enfermedades hepáticas, los niveles de ferritina pueden estar elevados sin relación con los depósitos de hierro<sup>13</sup>.

La valoración del hierro funcional puede realizarse mediante la determinación del porcentaje de hematies hipocrómicos (% HH), aunque no se dispone de esta tecnología en todos los centros. Un % HH < 2,5% se considera normal, entre 2,5-10% se considera indeterminado y cuando es > 10%, indica un déficit funcional de hierro. Cuando no se dispone del % HH, el hierro funcional se puede valorar por el Índice de saturación de la transferrina (IST%) o el contenido de Hb de los reticulocitos.

### Objetivos del tratamiento con hierro

La concentración recomendada de ferritina en suero es > 100 mg/dl, que debe estar asociada a un IST > 20%. En casos de niveles de ferritina aceptables e incluso altos, con IST < 20%, se debe sospechar inflamación coexistente. El estudio NHANES III en pacientes con ERC establece una correlación entre la respuesta a los AEE y el IST<sup>2</sup>. Sin embargo, no existen estudios randomizados que demuestren cual es la pauta ideal de tratamiento con hierro. Mientras que estos datos no estén disponibles, parece razonable no superar niveles séricos de ferritina > 500 mg/dl.

### Vía de administración de los preparados con hierro

Los estudios que comparan la administración IV frente a la oral en pacientes con ERC no son concluyentes<sup>14,15</sup>, por lo que el tratamiento con hierro puede hacerse por vía oral ó IV. En casos de insuficiente respuesta o intolerancia digestiva, es precisa su administración IV. Entre los preparados férricos para administración IV, las sales formadas por gluconato o sacarato tienen pocos casos de intolerancia y son más seguras que el hierro-dextrano<sup>16</sup>.

### TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

#### Dosis

La dosis inicial de AEE y sus ajustes dependerán de la situación clínica del paciente, de los niveles basales de Hb, del objetivo de Hb y de la tasa de incremento de los niveles de Hb observada. Se establece en 40-80 UI/kg/semana de epoetina alfa o beta y de 0,2-0,4 µg/kg/semana de darbepoetina alfa. El objetivo del tratamiento inicial es conseguir aumentar el nivel de Hb en 1-2 g/dl/mes.

La dosis de mantenimiento depende de la tasa de aumento y de los niveles de Hb alcanzados. En caso de aumentar < 1 g/dl, es preciso aumentar dosis y disminuirla en caso de que el aumento sea > 2 g/dl. Es aconsejable no suspender totalmente los AEE para evitar oscilaciones cíclicas en la concentración de Hb.

Inicialmente, la dosis semanal total de epoetina debe administrarse repartida entre 1-3 veces y la de darbepoetina en dosis única semanal. Para la fase de mantenimiento en pacientes con ERC, epoetina se puede administrar en dosis única semanal y darbepoetina en dosis semanal o quincenal.

### Vía de administración

En todos los casos y para todos los AEE, la vía de administración aconsejada para pacientes con ERC es la subcutánea. La vía subcutánea (SC) permite obtener una relación dosis/efecto más favorable cuando se emplea epoetina alfa o beta<sup>17</sup>. Con darbepoetina alfa no existen diferencias. La vía SC es más fácil para la autoadministración por parte del paciente con ERC en su domicilio y evita punciones venosas repetidas, que pueden influir en la realización de futuros accesos vasculares para hemodiálisis.

**RESISTENCIA A LOS AEE**

Se considera hiporrespuesta a los AEE cuando no se alcanzan 11 g/dl con dosis de epoetina >300 UI/kg/semana o dosis de darbepoetina alfa > 1,5 µg/kg/semana (*Fuerza de Recomendación B*).

En casos de hiporrespuesta, deben investigarse los factores posiblemente implicados en el caso. Las causas más importantes quedan reflejadas en la tabla I.

**TRATAMIENTOS COADYUVANTES**

No existen evidencias suficientes en pacientes con ERC para justificar el empleo rutinario de tratamientos coadyuvantes. En casos seleccionados, pueden recomendarse el empleo de algunos tratamientos. En pacientes con feroterapia oral, es preciso tener en cuenta que su absorción es mejor en ayunas y asociada a vitamina C. Las deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico son raras en la ERC, pero en caso de documentarse, están justificados los suplementos. Cuando se dispone de AEE, el uso de andrógenos está contraindicado por el riesgo de potenciales efectos adversos graves, como daño hepático o neoplasias, priapismo en varones y virilización e hirsutismo en mujeres.

**ABREVIATURAS**

AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis

DE: desviación estándar

EPO: eritropoyetina

ERC: enfermedad renal crónica

Hb: hemoglobina

IECA: inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina

IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo

IST: índice de saturación de la transferrina

IV: intravenoso

KDOQI: kidney Disease Outcomes Quality Initiative

OMS: Organización Mundial de la Salud

SC: subcutáneo

%HH: porcentaje de hematíes hipocromos

**BIBLIOGRAFÍA**

- Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, MacDougal IC, MacLeod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19 (Supl. 2): 1-47.
- 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: 504-10.
- KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (Supl. 3): S11-145.
- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-84.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 16; 355 (20): 2085-98.
- Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 309-312.
- Rossert J, Levin A, Roger SD, Horl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan WM. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 738-50.
- Silverberg DS, Iaina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, Steinbruch S, Blum M. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 234-8.
- Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, Zazra JJ, Anandan JV, Gupta A. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-8.
- Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 41-6.
- Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, Van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 82-8.
- Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM. A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1879-84.
- Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (Supl. 2): S12-7.
- Van Wyck DB, Roppolo M, Martínez CO, Mazey RM, McMurray S; for the United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68: 2846-56.
- Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 16: 967-74.
- Baillie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1443-49.
- Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, Vaamonde CA. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* 1998; 339: 578-83.