



1er Consenso latinoamericano

de Diagnóstico
y Tratamiento
de la Anemia en
Pacientes con
Enfermedad Renal
Crónica en Todos los
Estadíos



AWGLA

Anemia
Working
Group
Latin
America

Aprobado y Recomendado por el Comité Científico del AWGLA

Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA)

Editores:

Dr. Álvaro García G
Dr. Arbey Aristizábal A
Dr. Jorge E. Toblli
Dr. Edwin Quintero H

Consultores internacionales:

Dr. Hugo Abensur (Brasil)
Dr. Raúl Plata (Bolivia)
Dr. Silvio Franco (Paraguay)
Dr. Patrick Wagner (Perú)
Dr. Pablo Amair (Venezuela)

Grupo de trabajo:

Dr. Javier Arango
Dr. Cristóbal Buitrago
Dr. Rafael Gómez
Dr. Hildebrando Leguizamón
Dr. Javier Martínez
Dr. Iván Nieto
Dr. Mauricio Osorio
Dr. Adolfo Pertuz
Dr. César Restrepo
Dra. Adriana Robayo
Dr. Konniew Rodríguez
Dr. Rafael Rodríguez
Dr. Juan Diego Romero
Dr. Carlos Roselli
Dr. Rodolfo Torres
Dr. Juan Carlos Villar

Organización de las guías

El presente documento de consenso del grupo de trabajo de Anemia Working Group LA considera todos los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) en adultos mayores de 18 años, desde la fase predialítica hasta la fase dialítica, tanto diálisis peritoneal como hemodiálisis, y el trasplante renal. Muchas de las recomendaciones son comunes a todas las fases pero otras pueden ser aplicables sólo a una fase en particular, esto se especificará en su momento.

La guía se divide en las siguientes partes:

1. Importancia e implicaciones de la anemia en la ERC
2. Diagnóstico de anemia
3. Estudio de la anemia de origen renal
4. Rango de Hb a obtener
5. Frecuencia de seguimiento de los parámetros hemáticos
6. Diagnóstico de ferropenia
7. Tratamiento de la ferropenia
8. Uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis
9. Uso de otros agentes adyuvantes
10. Terapia transfusional
11. Anemia en trasplante renal

ABREVIATURAS UTILIZADAS:

ERC:	Enfermedad renal crónica
ERC-T:	Enfermedad renal crónica en estadio terminal
Hb:	Hemoglobina
Hcto:	Hematocrito
TFG:	Tasa de filtración glomerular
HVI:	Hipertrofia ventricular izquierda
HTA:	Hipertensión arterial
OMS:	Organización mundial de la salud
ESAs:	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
TSAT:	Porcentaje de saturación de la transferrina
ICC:	Insuficiencia cardíaca congestiva
ECV:	Enfermedad cerebrovascular
IAM:	Infarto agudo de miocardio
DP:	Diálisis peritoneal
CAPD:	Diálisis peritoneal ambulatoria continua

Contenido

Guía

Prefacio	5
1. Importancia e implicaciones de la anemia en la ERC	8
2. Diagnóstico de anemia	13
3. Estudio de la anemia de origen renal	16
4. Nivel óptimo de Hb recomendado en pacientes con ERC	20
5. Frecuencia de seguimiento de los parámetros hemáticos diagnóstico de ferropenia	26
6. Tratamiento de la ferropenia	28
7. Tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs)	32
8. Uso de agentes adyuvantes al tratamiento con ESAs	44
9. Transfusiones en pacientes con ERC	55
10. Recomendaciones para el manejo de la anemia en el paciente con trasplante renal	59
11. Recomendaciones para el manejo de la anemia en el paciente con trasplante renal	65

Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA)

Prefacio

Latinoamérica es un vasto territorio que comprende desde México hasta la Patagonia, los territorios insulares, Brasil y la gran colonia de habla hispana en USA y Canadá. El registro latinoamericano de diálisis y trasplante, en cuanto a prevalencia, incidencia y su relación, después de recolectar datos en 20 países (Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Venezuela, Uruguay) informó para el 2006 (1), una población de 544.233.817 habitantes, lo cual representa el 97.6% de la población latinoamericana, con una prevalencia de 478 ppm en terapia de reemplazo renal (TRR) distribuida de la siguiente manera: 59.2% en hemodiálisis, 20.4% en diálisis peritoneal y un 20.4 % con trasplante renal.

Teniendo en cuenta que la ANEMIA es un factor determinante en la calidad de vida de los pacientes con TRR, además de contribuir en forma significativa como cofactor de la principal causa de morbi-mortalidad de eventos cardiovasculares tan frecuentes en

pacientes con ERC, la Anemia Working Group Latin America (AWGLA) junto con las sociedades nacionales de Nefrología, consideraron como una verdadera necesidad y deber a la vez, actualizar la información y revisar las últimas evidencias sobre el enfoque y manejo de la ANEMIA en la ERC. Para ello se efectuó una búsqueda intensiva en la literatura mundial sobre este tema y se convocó a un grupo de especialistas de los diferentes países de Latinoamérica para revisar y discutir en conjunto dicha literatura y adaptar recomendaciones propias a nuestra población con el mayor rigor científico.

Se tuvieron como base las: KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease (2), Best practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure (3), JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica (4). En primera instancia cada integrante del equipo revisó detalladamente la literatura. Luego se efectuó una reunión de consenso en la ciudad de Medellín (Colombia) entre el 12 y 13 de septiembre de 2008.

Las recomendaciones generadas a lo largo de este documento integran, siempre que sea posible la calidad de la evidencia disponible (alta, moderada, baja o muy baja) con la fortaleza de la recomendación (fuerte o débil), adhiriendo al sistema GRADE (5-7). Esta metodología, adoptada por un creciente número de asociaciones científicas, resulta en cuatro posibles escenarios, según si se la recomendación es a favor o en contra y si esta recomendación es fuerte o débil.

Así, utilizaremos la siguiente simbología para denotar la dirección y la fortaleza de las recomendaciones

- ➔ Recomendación fuerte a favor
- Recomendación débil a favor
- ← Recomendación débil en contra
- ⬅ Recomendación fuerte en contra

A continuación se elaboró un primer borrador el cual se corrigió en varias ocasiones, y las principales conclusiones son presentadas en este documento final, el cual esperamos sea material de consulta para

médicos generales, nefrólogos, enfermeras, estudiantes del área de la salud y de todo aquel que de una u otra manera tenga la responsabilidad de tratar pacientes con anemia y ERC, los cuales habitan en un amplio territorio caracterizado por diferentes altitudes y realidades socioculturales propias de nuestras regiones.

Álvaro García García
Nefrólogo
Profesor Universidad de Antioquia
Presidente AWG Colombia

Jorge E. Toblli
Profesor Regular Titular de Medicina Interna
Universidad de Buenos Aires.
Nefrólogo
Presidente AWG Latin America

Bibliografía

1. Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal (RLDTR). Prevalencia, Incidencia y su relación con el nivel de ingreso. Informe 2006 Autores: Cusumano A, Gonzalez Bedat C, García García G, Duro García V. en representación del RLDTR y del Registro de Trasplantes de Latinoamérica y el Caribe.
2. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2006; 47(5 suppl 3):S1-S145.
3. Working Party for European Best practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic failure. Nephrol Dial Transplant 2004;19(suppl 2):S1-S50.
4. Jornal Brasileiro de Nefrologia. JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica 2007;29 (suppl 4) 1-32.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-26.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336:995-98.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336:1049-51.

Guía 1

IMPORTANCIA E IMPLICACIONES DE LA ANEMIA EN LA ERC

1.1 La anemia es una complicación común de la ERC y está asociada con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, morbilidad y mortalidad, particularmente en poblaciones de alto riesgo, es por ello que todo paciente con ERC debe ser evaluado en búsqueda de anemia independiente del estadio de su enfermedad.

➔ Recomendación fuerte a favor

1.2 El tratamiento de la anemia pudiera retrasar la progresión de la enfermedad renal y disminuir la hipertrofia ventricular izquierda y eventos cardiovasculares, así como mejorar la capacidad cognitiva, capacidad de ejercicio y calidad de vida.

➔ Recomendación fuerte a favor

Comentario:

Es conocido que existe una relación dependiente entre disminución de la TFG y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización como lo demostraron Go y colaboradores (1). Se conoce también la asociación de la Hb con la sobrevida en cualquier nivel de función renal, después de ajuste para múltiples variables (2).

Además está plenamente establecido que la expectativa de vida en los pacientes que inician diálisis es de una cuarta parte en relación con la de una persona de edad similar (3) y que cerca de la mitad de muertes en diálisis son de origen cardíaco (4). La posible razón para ésto es que los pacientes inician diálisis con enfermedad cardiovascular avanzada:

- 31% a 41% de los pacientes presentan falla cardíaca crónica
- Mas del 41% de los pacientes poseen enfermedad coronaria
- 74% de los pacientes tienen evidencia ecocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (5).

Entre las múltiples causas de enfermedad cardíaca (HTA, dislipidemia, homocisteinemia, hiperparatiroidismo, etc.), la presencia de anemia se ha relacionado directamente con HVI. Este hecho ha recibido especial atención en los últimos años ya que se ha visto que juega un papel importante en el pronóstico en pacientes en diálisis. Esto se evidenció en varios estudios que mostraron que:

- Una disminución en la hemoglobina de 1 g/dl puede incrementar el riesgo de mortalidad 18-25% y de HVI en un 50% (6).
- Una mejoría en la supervivencia se asocia con incrementos sostenidos en el hematocrito (7)

En pacientes con enfermedad renal temprana (prediálisis) también la anemia es un factor de riesgo cardíaco, como lo sugieren los siguientes estudios:

- En una cohorte canadiense de pacientes en prediálisis, una disminución de 0.5 g/dl en la hemoglobina se asoció con 32 % de aumento en el riesgo de crecimiento del ventrículo izquierdo (8).
- Con el progreso de la falla renal la incidencia de HVI aumenta paralelamente con la disminución del nivel de hemoglobina, a pesar de un buen control de la hipertensión (9).
- Recientes observaciones indican una clara asociación entre anemia y mayor mortalidad en pacientes en prediálisis (10)

Demostrando el papel de la anemia en la HVI varios estudios evidenciaron que la corrección de la anemia llevó a regresión parcial de la HVI en pacientes en diálisis, sin que la masa ventricular alcanzara valores normales en ninguno de los estudios. Entre las posibles causas de sólo regresión parcial de la HVI están:

- El origen multifactorial de la HVI (influencia sobre un solo factor).
- Incompleta corrección de la anemia.
- Presencia de fibrosis miocárdica por un tratamiento tardío de la anemia (11).

Por tanto, ya que la normalización de la HVI no puede ser lograda con el tratamiento en estadios tardíos, en años recientes los esfuerzos se han enfocado en el tratamiento de la anemia en estadios tempranos de la ERC.

Los beneficios cardiovasculares de una intervención temprana han sido demostrados en varios estudios. Uno de ellos mostró que el tratamiento de la anemia con eritropoyetina en pacientes en prediálisis luego de 3 meses se asoció a una disminución del gasto cardíaco, y a los 6 meses, con reducción del índice de masa ventricular izquierda, esto se logró sin afectar adversamente la función renal y sin mayores cambios en la presión arterial (12). Esta regresión obtenida sin mejoría en el control de la presión arterial confirma el papel de la anemia en la génesis de la HVI. Otro estudio en 102 pacientes anémicos prediálisis, confirma la regresión parcial del índice de masa ventricular izquierda en pacientes con HVI basal después de la corrección parcial de la anemia. Además, en pacientes sin HVI, el índice de masa ventricular izquierda permaneció estable durante tratamiento con eritropoyetina, por el contrario, en ausencia de eritropoyetina éste se vio incrementado.

Estos resultados fueron obtenidos sin cambios en la presión arterial media o terapia antihipertensiva y sugieren que una temprana corrección de la anemia puede aún proteger contra el desarrollo de hipertrofia en pacientes con anemia (13).

Aunque los anteriores estudios mostraron regresión parcial de la HVI después de la corrección de la anemia, estos fueron estudios pequeños no controlados. Cabe señalar que dos estudios aleatorizados más recientes no confirmaron este efecto (14, 15). Sin embargo, en el primer estudio de Roger y col. (14) hubo mucha similitud en los valores de Hb en los dos grupos aleatorizados y en el segundo estudio de Levin (15), se encontró una relación inversa entre la disminución del nivel de Hb y el índice de masa ventricular izquierda en los pacientes cuyo nivel de Hb disminuyó más de 1 g/dl durante el seguimiento sin importar el brazo del estudio.

En otros aspectos, la corrección de la anemia se ha asociado con mejorías estadísticamente significativas en varios aspectos de la calidad de vida relacionados con la salud, incluyendo el funcionamiento físico y la fatiga (16, 17).

Ha habido controversia sobre si la corrección completa de la anemia tenga beneficio en la reducción de la progresión de la ERC, con excepción de un estudio pequeño (18), los demás han fallado para mostrar algún beneficio. En el estudio CHOIR (19),

el desenlace secundario fue el tiempo de progresión a ERC terminal. No hubo diferencia en la proporción de pacientes que progresaron a ERC terminal y requirieron diálisis entre grupos de Hb de 13-13.5 ó 10.5-11 g/dl.

En el estudio CREATE (20), uno de los desenlaces secundarios también fue progresión a ERC y aunque no hubo una disminución significativa en la TFG media estimada, más pacientes en el grupo de Hb normal-alta progresaron a ERC terminal y el tiempo para llegar a ERC terminal fue más corto en este grupo comparado con el grupo de tratamiento tardío

Bibliografía

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
2. Levin A, Djurdjev O. Hemoglobin at time of referral, prior to dialysis predicts survival: evidence for an independent effect of hemoglobin on long term outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 370-377.
3. US Renal Data System: Patient mortality and survival. *Am J Kidney Dis* 1995; 96 (suppl 2):68-84.
4. US Renal Data System: causes of death. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (suppl):93-102.
5. Silverberg D, Blue M, Anemia during the predialysis period: a key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998; 80:1-5.
6. Foley RN y cols. The impact of anemia on Cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
7. Ma JZ y cols, Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:610-619
8. Levin A y cols. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 125-134.
9. Levin A et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-354.
10. Kovesdy CP et al. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006; 69: 560-567.
11. Portoles J. The beneficial effects of intervention en early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 2):12-15
12. Portoles J et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in prediálisis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29: 541-548.
13. Valderrábano F. Improvement and prevention of left ventricular hypertrophy in predialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: (Abstr. A0424).
14. Roger SD. Effects of early and late intervention with epoietin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148-56.



15. Levin A. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 799-811.
16. Locatelli F. Treating anemia at different stages of renal disease. *J Nephrol* 2007; 20 (suppl 12) S33-S38.
17. Alexander M, Kewalramani R, Agodoa I, Globe D. Association of anemia correction with health related quality of life in patients not on dialysis. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12):2997-3008.
18. Gouva C et al. Treating anemia early in renal failure patients slow the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66: 753-760.
19. Singh AK et al. CHOIR investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-2098.
20. Drueke TB et al. Create Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.



Guía 2

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA

2.1 El diagnóstico de anemia en los estadios 1 y 2 de la ERC sigue los mismo parámetros del diagnóstico de la anemia en la población general adulta, es decir, una Hb menor de 13.5 g/dl en hombres y <12.0 g/dl en Mujeres

➔ **Recomendación débil a favor**

2.2 En pacientes en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC el diagnóstico se efectúa con una Hb <11.0 g/dl

➔ **Recomendación fuerte a favor**

2.3 Todo paciente anémico con ERC y con niveles de Hb diferentes al que corresponde de acuerdo a su estadio, debe ser investigado

➔ **Recomendación fuerte a favor**

Comentario

Para una correcta evaluación de la anemia es necesario tener en cuenta el estadio de la ERC (tabla sobre estadios). El estudio NHANES III, demostró una asociación entre hemoglobina y nivel de TFG, con un incremento significativo en la prevalencia de anemia en niveles de TFG menores de 60 ml/min/1.73 m² mientras que sólo encontró un 1% de pacientes con anemia con niveles de TFG mayores de 60 ml/min/1.73 m² (1).

TABLA SOBRE ESTADIOS DE LA ERC:

Estadio 1: TFG mayor de 90 ml/min acompañado de marcadores de daño renal.

Estadio 2: Leve disminución de la TFG de 60 a 89 ml/min

Estadio 3: Moderada disminución de la TFG de 30 a 59 ml/min

Estadio 4: Severa disminución de la TFG de 15-29 ml/min

Estadio 5: Falla renal en estadio terminal con TFG menor de 15 ml/min.

Para la definición de anemia en los estadios 1 y 2 de ERC se pueden considerar los mismos rangos de Hb



que en la población general pero en estadios más avanzados se considera anemia cuando hay una Hb inferior a 11.0 g/dl

Nuestra definición tiene algunas diferencias con las definiciones de otras guías sobre anemia como se menciona a continuación:

- Los valores establecidos por la OMS para definir anemia (2) son:
 - Mujeres premenopáusicas y niñas: Hemoglobina menor de 12 g/dl
 - Mujeres posmenopáusicas: Hemoglobina menor de 13 g/dl
 - Hombres: Hemoglobina menor de 13 g/dl

Sin embargo, se debe mencionar que esta definición está basada en escasos datos obtenidos antes de 1968.

- Las guías europeas de manejo de la anemia en pacientes con ERC (3) la definen de acuerdo a los siguientes parámetros:
 - Mujeres adultas: Hemoglobina menor de 11.5 g/dl
 - Hombres adultos: Hemoglobina menor de 13.5 g/dl
 - Adultos mayores de 70 años: Hemoglobina menor de 12 g/dl

Según las nuevas guías de KDOQI de mayo/06 (4) se deben efectuar diagnósticos de anemia e iniciar su evaluación con concentraciones de Hb menor de 13.0 g/dl en hombres adultos y menos de 12.0 g/dl en mujeres adultas.

- Las guías NICE de 2006 (National Institute for Health and Clinical Excellence, del Reino Unido) (5) mencionan en el apartado del valor diagnóstico de los niveles de Hb, que el manejo de la anemia debería ser considerado en las personas con anemia de la ERC cuando su nivel de Hb es menor o igual a 11 g/dl.

Aunque en las guías anteriores se consideran los valores mencionados como criterios diagnósticos y no de intervención, nuestro consenso de AWGLA recomienda que desde el punto de vista práctico, y con el objetivo de evitar confusiones, es mejor adoptar el valor de Hb de 11.0 g/dl, tanto de diagnóstico como de intervención, como el límite infe-

rior para definir anemia en los pacientes con ERC estadios 3 en adelante.

La definición actual de anemia refleja los resultados en pacientes adultos de más de 18 años, de todas las razas y grupos étnicos y que viven en baja altitud relativamente (menos de 1000 m). Sin embargo, la geografía de los países latinoamericanos es diversa, lo que hace que muchos individuos vivan a diversas altitudes sobre el nivel del mar. Ya que la altitud tiene un impacto en el número de glóbulos rojos, masa y volumen, este hecho debe ser valorado en los casos correspondientes. Se debe destacar que la concentración de Hb aumenta en 0.6 g/dl en mujeres y 0.9 g/dl en hombres por cada 1000 m de altitud por encima del nivel del mar (6), este incremento parece ser causado al menos en parte por incremento en la producción de eritropoyetina. El umbral de nivel de Hb que define la anemia en pacientes que viven en altitudes debe ser ajustado en forma ascendente con el grado de elevación, ésto debe ser tenido en cuenta para ajustar los límites de Hb recomendados según la altura sobre el nivel del mar.

Bibliografía

1. Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ: Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207-1216.
2. World Health Organization: Nutritional Anemia. Report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland, WHO, 1968.
3. European Best Practice Guidelines II Working Group. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (Suppl 2) ii2-ii5.
4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S1-S145.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anemia management in chronic kidney disease. National clinical guideline for management in adults and children. London (UK): Royal College of Physicians; 2006. 172 p.
6. Beall CM, Goldstein MC and the Tibetan Academy of social Sciences. Hemoglobin concentration of pastoral nomads permanently resident at 4850-5450 meters in Tibet. *Am J Phys Anthropol* 1987; 73: 433-438.



Guía 3

ESTUDIO DE LA ANEMIA DE ORIGEN RENAL

3.1 El estudio de la anemia debe incluir hemograma completo con: leucocitos, plaquetas, hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), ferritina sérica, porcentaje de saturación de la transferrina y recuento de reticulocitos.

➔ **Recomendación débil a favor**

3.2 Otros estudios como contenido de Hb de los reticulocitos, porcentaje de GR hipocrómicos, niveles de ácido fólico, niveles de B12, marcadores de hemólisis, receptor soluble de la transferrina, etc, se pueden requerir según resultados de estudios iniciales y criterio clínico

➔ **Recomendación débil a favor**

Comentario

El hemograma aporta información acerca de la severidad de la anemia, adecuación de los nutrientes (folato, vitamina B12, hierro) y adecuación de la función de la médula ósea. La severidad de la anemia es mejor valorada con la concentración de Hb que con el hematocrito debido a que la Hb es un valor estable medido directamente, está estandarizado y no está influenciado por diferencias en la instrumentación (1). En pacientes en prediálisis y en diálisis peritoneal, el momento de toma de la muestra no es tan importante debido a que el volumen plasmático en estos pacientes permanece relativamente constante. Por el contrario, esto no ocurre en pacientes en hemodiálisis, por lo que en ellos una muestra a mitad de la semana, antes de la diálisis es lo recomendable (2,3)

El estudio de la anemia se puede basar en los índices eritrocitarios como el volumen corpuscular medio (VCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM). De esta manera se clasifican las anemias como microcíticas si el VCM es

menor de 80 femtolitros (fl), normocíticas si el valor está en el rango normal (80-98 fl) y macrocítica si es superior a 98 femtolitros (4). De igual manera serán hipocrómicas si la CHCM es menor a 32 g/dl y normocrómica si está en rango normal (32 a 36 g/dl) e hiperocrómicas si es > 36 g/dl.

La anemia del paciente con ERC se clasifica como normocítica normocrómica y es atribuida a una deficiencia absoluta o relativa de los niveles de eritropoyetina (Epo) circulante, pero puede tener otros factores agravantes como deficiencia de hierro, presencia de fenómenos inflamatorios y otras causas no relacionadas, como se puede ver en la siguiente tabla:

Tabla 1. Otras causas de anemia en ERC.

Deficiencia absoluta o funcional de hierro
Deficiencia de vitamina B12
Deficiencia de ácido fólico
Desnutrición
Hiperparatiroidismo – Osteítis fibrosa
Sangrado crónico
Hemoglobinopatías
Infección
Inflamación crónica
Mieloma múltiple
Neoplasias en general
Intoxicación por aluminio
Hemólisis
Efectos adversos de algunos medicamentos
Diálisis inadecuada
Pérdida de sangre en el circuito extracorpóreo en diálisis
Aloinjerto renal no funcionante
Aumento de la Hepsidina
Parasitosis intestinal (uncinarias, Ancylostomas)

Como ya se mencionó, la anemia de la ERC es normocítica y normocrómica y es morfológicamente indistinguible de la anemia de enfermedad crónica. Además, es característicamente hipoproliferativa, lo cual se puede evaluar con el conteo absoluto de

reticulocitos, el índice de reticulocitos y el índice de producción de reticulocitos.

El conteo absoluto de reticulocitos varía de 40.000 a 50.000 células/ μ l de sangre total, también se puede expresar como un valor relativo o porcentual (número de reticulocitos por 100 células rojas). Valores de referencia del valor relativo: Hombres 0.6 – 2.6 %. Mujeres 0.4 – 2.4 %.

El índice de reticulocitos es calculado de la relación entre el recuento de reticulocitos observado/ recuento de reticulocitos normales.

Tiene por objeto establecer los reticulocitos reales teniendo en cuenta la concentración de células rojas en sangre periférica ya que la volemia del paciente afecta su número. En otras palabras, esta corrección debe hacerse cuando se encuentra un Hcto por debajo del nivel establecido como normal, donde la masa eritroide se encuentra disminuida y el recuento de reticulocitos en porcentaje dentro de los límites de referencia nunca es normal para un individuo anémico. Este porcentaje se obtiene de la siguiente manera:

$\% \text{ reticulocitos corregido} = \% \text{ reticulocitos} \times \text{Hto del paciente} / \text{Hto normal}$

- Hematocrito normal: Hombres 45%, Mujeres 42%

El índice de producción de reticulocitos se calcula dividiendo el índice de reticulocitos entre el tiempo esperado de maduración que normalmente es 1 día, pero aumenta a 1.5 días cuando hay Hb entre 10 y 13 g/dl, 2 días con valores entre 7 y 10 g/dl y 2.5 días con valores entre 3 y 7 g/dl. Por lo anterior en un paciente anémico, un índice de producción de reticulocitos mayor de 3 indica una respuesta proliferativa normal a la anemia, mientras un índice de 2 o menos indica hipoproliferación.

La utilidad del índice de producción de reticulocitos para el diagnóstico y manejo de la anemia de la ERC no ha sido evaluada, sin embargo, esta prueba sirve como un marcador semicuantitativo de la actividad eritropoyética (1).

Por otra parte, los niveles de Epo no son útiles para distinguir entre las anemias ocasionadas por este factor y otras anemias de causa diferente en la práctica clínica (5).

Cuando se encuentra una anemia con características morfológicas diferentes a las mencionadas o la anemia es desproporcionada al estadio de la ERC o hay evidencia de leucopenia o trombocitopenia, es necesario evaluar otras causas de anemia, como se mencionó en la tabla previa y pueden ser necesarios estudios adicionales.

En casos de **anemia microcítica** se debe buscar déficit de hierro, condiciones talasémicas, intoxicación por aluminio y anemia sideroblástica (4). Por lo tanto son útiles exámenes completos de ferrocínética (además de ferritina y saturación de transferrina puede requerirse concentración de Hb de los reticulocitos, porcentaje de eritrocitos hipocrómicos), electroforesis de hemoglobina, medición de niveles séricos de aluminio.

En casos de **anemia macrocítica** se debe sospechar déficit de vitamina B12 y folatos, efectos de medicamentos, hemólisis o sangrado, disfunción hepática, mielodisplasia e hipotiroidismo (4), por tanto se deberá medir las concentraciones séricas de B12 y folatos. Si se sospecha hemólisis se efectuarán las pruebas confirmatorias (LDH, bilirrubinas, prueba de Coombs y nivel de haptoglobina), puede requerirse pruebas tiroideas y hepáticas.

En casos muy seleccionados el examen de médula ósea servirá para confirmar los hallazgos de los test previos en caso que no se haya podido confirmar plenamente el diagnóstico sospechado mediante esos exámenes.

Bibliografía

1. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al: Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; (suppl 2)19:Sii1-Sii47.
2. Movilli E, Pertica N et al: Predialysis versus postdialysis hematocrit evaluation during erythropoietin therapy, *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 850-853.
3. Bellizi V, Minutolo R et al: Influence of the cyclic variation of hydration status on hemoglobin levels in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:549-555.
4. Humphries JE. Anemia of renal failure. Use of erythropoietin. *Med Clin North Am.* 1992 May;76(3):711-25.
5. Fehr T, Ammann P et al: Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int* 2004; 66:1206-1211.



Guía 4

NIVEL ÓPTIMO DE Hb RECOMENDADO EN PACIENTES CON ERC

- 4.1 En los estadios 1 y 2 de la ERC, el nivel de la Hb debe ser igual al de la población general, es decir ≥ 13.5 g/dl en hombres y ≥ 12 g/dl en mujeres

➔ **Recomendación débil a favor**

- 4.2 En los estadios 3, 4, y 5, la hemoglobina debe ser mayor de 11 g/dl

➔ **Recomendación fuerte a favor**

- 4.3 El valor ideal de la Hb en los pacientes tratados con ESAs es de 12 g/dl (\geq de 11 y \leq de 13)

➔ **Recomendación fuerte a favor**

- 4.4 No se recomiendan niveles de Hb ≥ 13 g/dl en paciente con ERC y uso de ESAs

➔ **Recomendación fuerte a favor**

Comentario:

El objetivo de la Hb y el Hcto en pacientes con ERC debe ser definido como el valor que es clínicamente óptimo para cada paciente teniendo en cuenta sus circunstancias especiales tales como su nivel de función y desempeño, altura donde vive, comorbilidades tales como enfermedad coronaria y falla cardíaca, es por esto que algunas guías consideran que el rango recomendado de Hb depende del estado del paciente respecto a la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular (1).

Para el tratamiento de la anemia en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC y en pacientes en diálisis, un rango de Hb entre 11.0 y 12 g/dl permite un balance entre los beneficios potenciales en calidad de vida y reducción en la necesidad de transfusiones que se logra con las terapias con ESA contra los riesgos potenciales de una Hb mayor a 13 g/dl como son hipertensión arterial, aumento del riesgo de problemas con el acceso vascular y aumento del riesgo

de mortalidad (2). Una serie de estudios demuestra que la corrección de la anemia en la ERC a niveles por encima de 11 g/dl se asocia a una mejoría en la calidad de vida y en la capacidad física (3, 4, 5, 6). Igualmente, una Hb menor a 11 g/dl se asocia a mayor prevalencia de alteraciones cardiovasculares (especialmente relacionadas con hipertrofia del ventrículo izquierdo), mayor tasa de hospitalizaciones y mayor mortalidad.

La recomendación que la hemoglobina no debe ser superior a 13 g/dl esta basada en el análisis en varios estudios de todas las causas de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos en pacientes con ERC que tienen niveles de Hb mayores de 13 g/dl comparados con rangos más bajos (6, 7, 8, 9, 10, 11). En dichos estudios, no hubo beneficio en eventos cardiovasculares fatales y no fatales ni en todas las causas de mortalidad en pacientes con niveles de Hb mayores a 13 g/dl, tampoco hubo evidencia que valores de Hb más altos tuvieran efecto benéfico en disminuir las dimensiones del ventrículo izquierdo, y con la excepción de un pequeño estudio (12), los demás ensayos aleatorizados no pudieron demostrar un beneficio de un nivel mayor de Hb en reducir la progresión de la ERC.

En los pacientes con ERC no dependientes de diálisis (principalmente estadios 3 y 4) algunos estudios mostraron un riesgo relativo de mortalidad de 1.01 en niveles más altos de Hb. Entre ellos, los estudios CHOIR y CREATE reportaron la mayor parte de casos de muerte (10, 11) contribuyendo en un 87% al valor estadístico en relación a esta variable.

Además, en pacientes con ERC no dependientes de diálisis (principalmente estadios 3 y 4) varios estudios mostraron riesgo relativo de eventos cardiovasculares adversos de 1.24 en los pacientes con niveles de Hb más altos. En este punto nuevamente la mayoría de los eventos derivan de los estudios CHOIR y CREATE, los cuales contribuyen al 94% del peso estadístico.

En el estudio CHOIR se incluyeron 1432 pacientes con ERC con TFG entre 15 y 50 ml/min, y se asignaron aleatoriamente para alcanzar niveles de Hb ya sea de 13.5 g/dl y 11.3 g/dl; se evaluó mortalidad total, infarto de miocardio, ECV, y hospitalización por ICC, los pacientes con el mayor rango alcanzaron niveles de 12.6 g/dl, el estudio se terminó a

los 16 meses porque no se demostraba beneficio cardiovascular en el grupo con nivel de Hb más alto, presentando por el contrario mayor número de complicaciones en el brazo del estudio con niveles de Hb mayores.

En el estudio CREATE, se tomaron 603 pacientes con TFG entre 15 y 35 ml/min y anemia, quienes fueron asignados aleatoriamente para alcanzar niveles de Hb normal (13 a 15 g/dl) o por debajo (10.5 a 11.5 g/dl). Los puntos finales a evaluar fueron muerte súbita, IAM, ICC, accidente isquémico transitorio, hospitalización por angina o arritmia, o complicaciones debidas a enfermedad vascular periférica. Durante el estudio los niveles de Hb fueron aproximadamente de 13.5 vs. 11.5 g/dl. Al finalizar tres años de seguimiento no hubo diferencias en los puntos finales a evaluar, y de igual manera una mejoría similar en la calidad de vida se observó en ambos grupos.

En los pacientes con ERC en diálisis los resultados de cuatro estudios (4, 5, 6, 7) mostraron un riesgo relativo de mortalidad de 1.12 en los pacientes con niveles más altos de Hb.

En los pacientes con ERC en diálisis los resultados de tres estudios (5, 6, 7) mostraron un riesgo relativo de eventos cardiovasculares adversos de 1.14 en pacientes con niveles más altos de Hb

Un meta-análisis recientemente publicado confirmó los hallazgos anteriores y sugiere que el objetivo de Hb probablemente debe ser 11 a 12.5 g/dl (13). Interesantemente, hallazgos similares han sido reportados en pacientes tratados con ESAs con anemia del cáncer o quimioterapia del cáncer. La corrección de la hemoglobina a niveles de menos de 10 hacia 12 g/dl mejora la calidad de vida y disminuye las necesidades de transfusión en estos pacientes (14, 15). Recientes estudios han sugerido que incrementar los niveles de Hb hacia el rango normal podría ser deletéreo, particularmente en pacientes que no reciben quimioterapia concomitante (16, 17).

Este efecto adverso no se ha visto en pacientes en quienes los niveles de Hb son mantenidos en el rango de 11 a 12 g/dl. Por otra parte, en algunos estudios, se sugiere que hay mejoría en la expectativa de vida cuando se los compara con aquellos pacientes más anémicos (18).

¿Cuáles son los posibles mecanismos por los cuales la normalización de los niveles de Hb lleva a excesiva mortalidad en pacientes con ERC? Un metanálisis (13) mostró que el incremento relativo en todas las causas de mortalidad fue aproximadamente 20% en pacientes con un alto nivel de Hb, con un incremento en la trombosis del acceso arteriovenoso e hipertensión arterial de un 30%. El exceso en la mortalidad puede ser atribuido a un incremento en los eventos cardiovasculares. Las posibles explicaciones previamente han incluido un incremento en la viscosidad a través de un incremento en el hematocrito, efectos adversos de la HTA y también efectos directos de los ESAs.

En el estudio por Streja y col. (19) sólo aquellos pacientes con trombocitosis tuvieron un mayor riesgo de mortalidad con una concentración de Hb mayor a 13g/dl, sugiriendo que el incremento en el hematocrito per se no es suficiente explicación para justificar el riesgo aumentado de muerte. Los pacientes con ERC quienes reciben un ESA, tienen una tasa más baja de mortalidad que los que no reciben ESAs, pero la mortalidad aumenta con la administración de mayores dosis mensuales. Dos posibles explicaciones podrían justificar la mayor mortalidad en pacientes con dosis mayores de ESAs. En primer lugar, los pacientes que necesitan más dosis son aquellos que tienen infecciones concomitantes, condiciones inflamatorias o malignas que resultan en una relativa resistencia al ESA, y que pueden contribuir a un mayor riesgo de mortalidad. Segundo, mayores dosis de ESAs podrían ser deletéreas debido al incremento excesivo en niveles de Hb o a través de sus efectos no hematopoyéticos. Se ha reportado que los ESAs incrementan el riesgo trombótico a través de un aumento en la inflamación y la actividad antifibrinolítica pero no hay datos concluyentes que los efectos no hematopoyéticos de los ESAs son los responsables del incrementado riesgo de mortalidad. En el estudio de Streja y col. se sugiere que el incrementado riesgo de mortalidad es causado por trombocitosis como resultado de una deficiencia de hierro real o funcional inducido por el tratamiento con ESA. Aunque el aumentado conteo de plaquetas es probablemente secundario a la deficiencia de hierro, es posible que otros factores que pueden causar trombocitosis (infección, inflamación, pérdidas sanguíneas) estén en juego en esta situación. No es claro si el modesto incremento en las plaquetas pueda ser responsable de un

20% de aumento en la mortalidad, particularmente cuando la función plaquetaria es anormal en los pacientes con ERC. No obstante, es posible que en un grupo de pacientes con ERC, con alta prevalencia de enfermedad cardiovascular, aún un pequeño incremento en el número de plaquetas pueda influir en el aumento en la mortalidad

Bibliografía

1. Pollock C, McMahon L; Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Biochemical and haematological targets guidelines. *Haemoglobin. Nephrology*, 2005;10 (suppl 4); S108-S115.
2. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease. 2007 Update of Hemoglobin Target *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 479-51.
3. Drueke TB, Locatelli F et al: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney diseases and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-2084.
4. Furuland H, Linde T et al: Randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:353-361.
5. Foley RN, Parfrey PS et al: Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1325-1335.
6. Besarab A, Bolton WK 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; 339:584-590.
7. Parfrey PS, Foley RN et al: Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2180-2189.
8. Canadian Erythropoietin Study Group: Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. Canadian Erythropoietin Study Group. *Am J Nephrol* 1991; 11: 23-26.
9. Furuland H, Linde T et al: Reduced hemodialysis adequacy after hemoglobin normalization with epoetin. *J Nephrol* 2005; 18:80-85.
10. Drueke TB, Locatelli F et al: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084.
11. Singh AK, Szczech L et al: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085-2098.
12. Gouva C, Nikolopoulos P et al. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66:753-760.
13. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388.
14. Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW, et al: 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; 19:2865-2874.

15. Hedenus M, Adriansson M, SanMiguel J, et al: Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: A randomized, double blind, placebo-controlled study. *Br J Haematol* 2003; 122: 394-403.
16. Henke M, Laszig R, Rube C, et al: Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1255-1260.
17. Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki M, et al. maintaining normal haemoglobin levels with epoetin alfa in mainly non-anemic patients with metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy: A survival study. *J Clin Oncol* 2005; 23:5960-5972.
18. Littlewood TJ Normalization of hemoglobin in patients with CKD may cause harm: But what is the mechanism? *Am J Kidney Dis* 2008; 52:642-644.
19. Streja E, Kovesdy CP, Greenland S, et al. Erythropoietin, iron depletion, and relative thrombocytosis: A possible explanation for hemoglobin-survival paradox in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 727-736.



Cuando se presente una caída abrupta de la Hb se debe descartar inicialmente pérdidas sanguíneas, y si éstas se descartan, se requiere un estudio completo de la anemia (3).

Bibliografía

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S1-S145.
2. European best practice guidelines (EBPG) for management of anemia in patients with chronic renal failure. Section I. Anemia evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii2-ii5.
3. Diretriz para o tratamento da anemia no paciente com doença renal crônica. *Journal Brasileiro de Nefrologia*. 2007; 29 (suppl 4): 1-32.



Guía 6

DIAGNÓSTICO DE FERROPENIA

6.1. Para un óptimo manejo de la anemia de la enfermedad renal crónica se debe valorar el estado del hierro (depósitos y disponibilidad) regularmente y ésto se puede efectuar con:

- Ferritina sérica
- Porcentaje de saturación de la transferrina
- Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos
- Contenido de hemoglobina de los reticulocitos

➔ **Recomendación débil a favor**

6.2. Los depósitos de hierro deben ser valorados con la ferritina sérica

➔ **Recomendación débil a favor**

6.3. La disponibilidad del hierro se debe evaluar con el porcentaje de saturación de la transferrina, porcentaje de GR hipocrómicos, o contenido de Hb de los reticulocitos.

➔ **Recomendación débil a favor**

6.4- El déficit de hierro en los estadios 1 y 2 de la ERC se define igual que el déficit de hierro en la población general:

- Ferritina menor de 12 ng/ml.
- Porcentaje de saturación de transferrina (TSAT) menor del 16%

➔ **Recomendación débil a favor**

6.5 El déficit de hierro en pacientes en los estadios 3, 4 y 5 se define como:

- Ferritina menor de 100 ng/ml;
- TSAT menor del 20%

➔ **Recomendación fuerte a favor**

6.6 En pacientes con TSAT menor a 20% y ferritina mayor de 500 ng/ml, se recomienda la realización de las pruebas adicionales para evaluar la disponibilidad del hierro debido a la posibilidad de que este subgrupo de pacientes presenten un déficit funcional de hierro

➔ **Recomendación débil a favor**

Comentario

La ferritina sérica es la determinación estándar para la medición de las reservas de hierro. En pacientes que no están recibiendo terapias con hierro o transfusiones sanguíneas, la concentración de ferritina sérica es un reflejo indirecto del nivel de depósitos de hierro. En pacientes con ERC que reciben ESAs la ferritina sérica puede ser utilizada para monitorizar las reservas de hierro, a pesar de que la relación entre la ferritina sérica y reservas de hierro puede estar alterada. Un valor de ferritina de 100 ng/ml debe ser considerado el límite inferior para las reservas de hierro en pacientes con estadios (1,2).

Es importante reconocer que la ferritina es un reactante de fase aguda y sus niveles se pueden incrementar hasta 2 a 4 veces en procesos inflamatorios, enfermedades hepáticas o neoplasias; sin que ésto refleje una alteración en las reservas de hierro (2). La disponibilidad del hierro se determina utilizando el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos circulantes, la saturación de transferrina o el contenido de hemoglobina de los reticulocitos. Estas pruebas se usan comúnmente asociadas a un indicador de inflamación (PCR) debido a que la inflamación afecta el estado del hierro (4-6).

La medida de la disponibilidad de hierro sirve para definir la deficiencia funcional de hierro en la cual éste está presente en suficiente cantidad en los tejidos de almacenamiento pero hay incapacidad de los precursores eritroides para tener acceso al hierro de manera eficiente (7-10). La medición de los glóbulos rojos (GR) hipocrómicos indica directamente la proporción de células con concentración deficiente de Hb y por ende refleja los niveles de hierro disponible; Un porcentaje de GR hipocrómicos menor de 2.5% es normal, si es de 2.5% a 10% es un estado indeterminado y si es mayor al 10% indica una deficiencia funcional de hierro. Esta prueba debe hacerse en una muestra fresca con menos de 4 horas de recolección y requiere equipos especiales.

La saturación de transferrina puede ser utilizada como alternativa pero su variación diaria es alta y está influida por los niveles de albúmina, citoquinas, y estados inflamatorios agudos o crónicos. La saturación de transferrina se calcula con el hierro sérico x 100 dividido por la capacidad de captación de hierro

(TIBC) o del hierro sérico ($\mu\text{g}/\text{dl}$) x 70.9, dividido por la concentración de la transferrina (mg/dl) (6-8,11).

La concentración de Hb de los reticulocitos se deriva de una medición simultánea del volumen y concentración de Hb de reticulocitos reflejando el nivel de eritropoyesis efectiva (su medición requiere de equipos especiales y según el equipo utilizado, un valor menor de 26 pg o menor de 29 pg, indica deficiencia funcional de hierro). (12-13)

Entre otros métodos para valorar la disponibilidad del hierro se obtiene al medir la concentración de protoporfirina zinc (ZPP), o el receptor circulante de la transferrina (TrcF). Dichas determinaciones no aportan información adicional y son costosas por lo que no se recomiendan de rutina en pacientes con ERC (14)

Las mediciones de estos parámetros en los pacientes que han recibido hierro se deben realizar al menos una semana después de haber recibido una dosis mayor de 100 mg de cualquier forma de hierro parenteral. No se recomienda que el nivel de ferritina sérica exceda el nivel de 800 ng/ml (15)

Bibliografía

1. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al: Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-538.
2. DeVita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF: Targeting higher ferritine concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 60:335-340.
3. Chang CH, Chang CC, Chiang SS: Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57:136-141.
4. Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK: Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52:217-222.
5. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK: The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2654-2657.
6. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, et al: Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:508-513.
7. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC: Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:292-299.
8. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al: The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemo-

- dialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1416-1423.
9. Mittman N, Sreedhara R, Mushnick R, et al: Reticulocyte hemoglobin content predicts functional iron deficiency in hemodialysis patients receiving rHuEPO. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:912-922.
 10. 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; 26:41-46.
 11. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, Gejyo F, Suzuki M: Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:1086-1093.
 12. Mitsui K, Harada A, Miyata Y: Assessment of iron deficiency in chronic hemodialysis patients: Investigation of cutoff values for reticulocyte hemoglobin content. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7:52-57.
 13. Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte. Groupe de travail de l'Agence française de sécurité sanitaire e des produits de santé. *Néphrologie et Thérapeutique* 1 (2005) S1.
 14. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, Macdougall IC. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Trasplant* 2004; 9 (suppl 2): ii1-ii47.
 15. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(suppl 3):S11-S145.



Guía 7

TRATAMIENTO DE LA FERROPENIA

7.1 Para alcanzar y mantener la concentración objetivo de Hb, se debe administrar suficiente hierro para obtener los siguientes niveles:

- En estadios 1 y 2 de ERC: ferritina sérica mayor a 12??? ng/ml y saturación de transferrina mayor a 16%
- En estadios 3, 4 y 5 de ERC y en pacientes en diálisis peritoneal: ferritina mayor a 100 ng/ml y saturación de transferrina mayor al 20%
- En pacientes en hemodiálisis: ferritina mayor a 200 ng/ml, saturación de transferrina mayor al 20%, GR hipocrómicos menor del 10% o contenido de Hb de reticulocitos mayor a 29 pg/célula

→ **Recomendación débil a favor**

7.2. El límite superior de ferritina recomendado es de 500 ng/ml evitando alcanzar valores mayores de 800 ng/ml

← **Recomendación débil en contra**

7.3 Los pacientes en los estadios 1, 2, de la ERC; con ferritina y % de saturación por debajo de los valores recomendados deben recibir suplementación de hierro. Inicialmente por vía oral

→ **Recomendación débil a favor**

7.4 En los estadios, 3, 4 y 5 y en los pacientes en diálisis peritoneal con ferritina < de 100 ng/ml y % de saturación de la transferrina < 20%, la administración de hierro por vía oral se debe iniciar como primera alternativa

→ **Recomendación débil a favor**

7.5 Los pacientes en programa de hemodiálisis y/o con ESAs deben recibir suplementación de hierro por vía intravenosa (IV)

→ **Recomendación débil a favor**

- 7.6 La administración de hierro debe ser interrumpida cuando la ferritina es $>$ de 500 ng/ml y con una saturación de la transferrina $>$ de 45%

← Recomendación débil en contra

- 7.7 Dosis inicial de hierro y de mantenimiento

- 7.7.1 La dosis de carga será de 1 gramo de hierro IV, con dosificación óptima de 25-150 mg/semana durante los primeros seis meses de terapia con ESAs

→ Recomendación fuerte a favor

- 7.7.2 La dosis de mantenimiento con hierro debe ser entre 100-200 mg/mes.

→ Recomendación débil a favor

- 7.8 Administración del hierro IV

- 7.8.1 Debe ser supervisada por personal capacitado

→ Recomendación fuerte a favor

- 7.8.2 La infusión del hierro debe ser con solución fisiológica (suero salino 0.9%), o siguiendo estrictamente las recomendaciones del fabricante del producto.

→ Recomendación fuerte a favor

- 7.9. Seguimiento de la terapia con hierro:

- 7.9.1 Los niveles de ferritina se deben utilizar para medir las reservas de hierro

→ Recomendación débil a favor

- 7.9.2 El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos es la mejor medida para evaluar el hierro funcional. Si no está disponible utilizar la saturación de transferrina (TSAT). El contenido de Hb de los reticulocitos es la tercera opción. (Evidencia nivel B)

→ Recomendación débil a favor

- 7.9.3 Las reservas de hierro se deben evaluar cada 2-6 meses en pacientes sin ESAs

→ Recomendación débil a favor

- 7.9.4 En los pacientes tratados con ESAs, el estado del hierro (ferritina y TSAT) se debe evaluar cada 4 a 12 semanas si reciben hierro IV y cada 4 a 6 semanas si no lo reciben, hasta alcanzar la meta de Hb propuesta.

→ **Recomendación débil a favor**

- 7.9.5 Una vez lograda la meta, evaluar el estado de hierro cada 4-12 semanas

→ **Recomendación débil a favor**

- 7.9.6 La terapia con hierro IV debe suspenderse por lo menos una semana antes de realizar las mediciones de laboratorio.

→ **Recomendación débil a favor**

- 7.10 Situaciones en las cuales se debe medir más frecuentemente la ferrocinética: Inicio de terapia con ESAs, sangrado reciente, posterior a hospitalización o cirugía, respuesta al uso de hierro en carga, hiporespuesta a los ESAs.

→ **Recomendación débil a favor**

- 7.11 ¿Cuándo suspender la terapia con hierro?

- 7.11.1 Se recomienda suspender el tratamiento con hierro IV, en todo paciente que tenga un estado inflamatorio o infeccioso establecido.

← **Recomendación débil en contra**

- 7.11.2 La administración de hierro debe ser interrumpida cuando la ferritina sea $>$ de 500 ng/ml y con una saturación de la transferrina $>$ de 45%

← **Recomendación débil en contra**

Comentario:

Es una terapia frecuente el uso del hierro en paciente con ERC la cual trata de mantener unos niveles óptimos y adecuados de hemoglobina; con unos depósitos de hierro los cuales aseguren una adecuada funcionalidad de la hematopoyesis. Los niveles óptimos de depósitos de hierro minimizan la dosis de mantenimiento de hierro al igual que la dosis de los agentes estimuladores de la eritropoyesis.

El objetivo de la terapia con hierro en pacientes con ERC es lograr y mantener un rango adecuado de

Hb, puede servir como terapia primaria (sobre todo en los estadios iniciales de la ERC) o como terapia adyuvante en pacientes con ESAs. En pacientes que reciben terapia con ESAs, el hierro sirve para minimizar la dosis requerida. En los que no reciben esta terapia, el hierro sirve para maximizar el nivel de Hb y minimizar la necesidad de iniciar ESAs (1).

En pacientes con ERC sin TRR o, en diálisis peritoneal, no hay evidencia contundente con estudios aleatorizados sobre cuál debe ser el valor objetivo de la terapia con hierro, pero se recomienda un valor de hierro el cual refleje un balance entre la eficacia y seguridad; es por ello que se recomienda una ferritina mayor de 100 ng/ml, y una saturación de la transferrina mayor del 20%.

Para pacientes con ERC en TRR (hemodiálisis) la evidencia sugiere una mayor eficacia en obtener la Hb propuesta con valores de ferritina $>$ de 200 ng/ml y con una saturación de transferrina $>$ del 20% (1-2).

Hay suficiente evidencia que sugiere que los depósitos de hierro con ferritina cercana a 500 ng/ml son normales o incluso superiores a lo normal, además, no hay información de estudios de intervención sobre la seguridad de niveles objetivo de ferritina $>$ de 500 ng/ml, es por ello que no se recomienda tratamiento rutinario con hierro IV en pacientes con ferritinas con este valor.

La presencia de una saturación de transferrina $<$ de 20% asociada a un nivel de ferritina $>$ de 500 ng/ml representa un problema difícil para el profesional que debe tomar una decisión. Esta situación puede ser causada por una variabilidad en los resultados de los estudios realizados sobre el hierro, resultados de una saturación de transferrina falsamente bajos, por inflamación o bloqueo de hierro reticuloendotelial. No hay evidencia sobre riesgos y beneficios de terapia con hierro IV en estos pacientes. No obstante no poseer actualmente evidencia para recomendar la administración rutinaria de hierro IV, si la ferritina se encuentra en valores superiores a 500 ng/ml, esta afirmación no prohíbe la administración de hierro IV en pacientes seleccionados, cuando a juicio del médico tratante, se requiere un intento de terapia con hierro, para alcanzar la Hb propuesta, especialmente si se sospecha una deficiencia funcional de hierro (3)

Respecto a la ruta de administración del hierro, la evidencia científica disponible en la actualidad, indica que en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC se les puede iniciar el tratamiento con hierro por vía oral o intravenosa (IV) indistintamente. Esto se basa en el análisis de cuatro estudios aleatorizados (4, 5, 7, 8) en los cuales se comparó el tratamiento con hierro oral versus el IV en los estadios 3, 4, 5 sin diálisis.

Dichos estudios no evidenciaron superioridad en la utilización en alguna de las vías; esto quizás debido a la variabilidad del diseño de los mismos. Por otra parte, queda a criterio del profesional tratante la decisión de cambiar la terapia con hierro de la vía oral a la IV si por diversos motivos (intolerancia digestiva, pobre acatamiento de la toma del fármaco, malos resultados en ascenso de hemoglobina, etc) el paciente no alcanza y/ o mantiene los objetivos propuestos de nivel de hemoglobina.

A pesar que no hay estudios aleatorizados disponibles que comparen hierro IV con hierro oral en pacientes en diálisis peritoneal (DP); es importante reconocer que pacientes en esta modalidad de TRR no presentan pérdidas sanguíneas frecuentes similares a la hemodiálisis. Se asume que los pacientes en DP se asemejan a los pacientes no dependientes de diálisis en los estadios del 3 al 5 de la ERC, y por ello pueden recibir los suplementos de hierro por vía oral o IV.

La terapia con hierro por vía oral está recomendada principalmente en los pacientes ferropénicos asintomáticos y que no tienen requerimiento de ESAs; en estos casos se prefieren las presentaciones de hierro con máxima absorción y durante un período de prueba de 3 meses; si no hay adecuada respuesta se puede iniciar terapia con hierro endovenoso. En la prescripción de hierro por vía oral se recomienda las sales de hierro no iónico (semejantes al hierro polimaltosado) porque teniendo absorción similar a la del sulfato ferroso posee una mejor tolerancia y menos toxicidad. Cuando se indica el uso del hierro oral, éste se recomienda administrarlo lejos de comidas y de otros medicamentos para mejorar la absorción (esta medida es pertinente en el caso de las sales con hierro divalente como el sulfato ferroso y no para las de hierro trivalente como es el caso de hierro polimaltosado, el cual no presenta mayores interacciones con alimentos y fármacos).

Tres estudios aleatorizados en hemodiálisis compararon la administración de hierro IV y la vía oral. En ellos se demostró la superioridad de la vía intravenosa posiblemente secundario a la baja adherencia de la vía oral ocasionados por los efectos gastrointestinales indeseables, favorecidos por la necesidad de administrar el medicamento con el estómago vacío; además de una absorción errática por factores que disminuyen su absorción como es la utilización de presentaciones de hierro oral recubiertos con capa entérica (se debe recordar que la absorción se realiza a nivel del duodeno o yeyuno proximal); la polifarmacia propia de estos pacientes, con el uso de medicamentos que reducen la acidez gástrica, el consumo de quelantes del fósforo los cuales disminuyen su absorción.

Otro punto importante a tener en cuenta son los niveles altos de hepcidina propios de los estados inflamatorios crónicos como es la HD. La hepcidina es un péptido que regula a nivel intestinal la absorción de hierro y en macrófagos su movilización a través de la membrana plasmática). Por todo lo anterior, el hierro intravenoso es la ruta de administración indicada en la mayoría de pacientes con ERC y particularmente si están en hemodiálisis. Sin embargo, existe una nueva presentación del hierro oral, el polipéptido de hierro Hem, el cual fue evaluado en un solo estudio y por fallas metodológicas en su diseño hace difícil su interpretación (1, 2, 9-11).

En anemia ferropénica absoluta, la dosis promedio de carga de 1 gramo de hierro ha sido usada ampliamente teniendo en cuenta: a) el promedio del peso y el área de superficie corporal y b) según el déficit de hierro. Esta dosis puede ser distribuida en 5 a 10 administraciones a través de las sesiones de diálisis.

En pacientes con DP esta dosis puede estar distribuida semanalmente, quincenal o mensualmente con valores que fluctúan entre 200-300mg/mes, aplicando los protocolos establecidos por cada institución y el tipo de hierro utilizado (12).

Respecto al hierro parenteral, existen actualmente tres presentaciones: hierro dextran, hierro sacarato y hierro gluconato. El hierro sacarato es considerado la forma de hierro IV mas segura, seguido por el hierro gluconato. El hierro dextran puede ocasionar reacciones adversas que pueden amenazar la vida por

lo que no se recomienda de rutina, si se va a usar tiene que aplicarse una dosis de prueba y evaluar previamente ventajas y riesgos (2).

Existen varios protocolos para la administración del hierro, Agarwal y col. administraron 100 mg de sacarato de hierro en 5 minutos, mientras Macdougall y col., encontraron que la administración de 200 mg de hierro sacarato como un bolo intravenoso en 2 minutos es un régimen práctico en pacientes con ERC; con este esquema 7 pacientes presentaron hipotensión. Algunos autores recomiendan la infusión de 200 a 500 mg de hierro sacarato en un período de 1 a 4 h. En Europa, la dosis superior de hierro gluconato es 62.5 mg por inyección. En los Estados Unidos, la mayoría de los estudios se han efectuado usando 125 mg de hierro gluconato inyectado en 10 minutos. Leehey y col., infundieron 125 mg de hierro gluconato en una hora y 250 mg en 2 horas. De otra parte una dosis de 20 mg/kg de peso de hierro dextran puede ser administrado en una sola dosis. Todos estos datos indican una enorme flexibilidad en el régimen de dosis actual. Esquemas de tres veces por semana, semanalmente, cada 2 semanas, una vez al mes o incluso menos frecuente pueden ser usados con el objetivo de administrar 25 a 125 mg por semana o 100 a 1000 mg de hierro intravenoso en 12 a 16 semanas, dependiendo de las necesidades(13-23).

- La dosis de mantenimiento de hierro puede guiarse mediante el control de hemoglobina, porcentaje de saturación de transferrina y/o niveles séricos de ferritina
- Si no se logran las cifras de hemoglobina (>11 g/dl), porcentaje de saturación de transferrina (>20%) y un nivel de ferritina sérica deseado una vez terminada la terapia con hierro, se puede administrar un segundo régimen de hierro endovenoso a dosis de 100 mg dos veces por semana o de 100 mg cada semana por diez dosis consecutivas
- Una vez que los niveles de hemoglobina, hematocrito y los depósitos de hierro se hayan logrado, la dosis requerida para mantenimiento de hierro IV puede variar entre 50 y 100 mg/mes; con esta dosis se aspira a mantener la hemoglobina y el hematocrito dentro del rango recomendado.



- El mantenimiento del estado del hierro debe ser monitoreado con medición de la TSAT y ferritina sérica cada 3 meses
- Se recomienda que el nivel máximo de ferritina sérica esté alrededor de 500 ng/ml

Niveles de ferritina en HD entre 200-500ng/ml y en DP 100-300ng/ml con una TSAT entre 20-40%, están bien establecidos por estudios previos aleatorizados; valores superiores a éstos pueden causar intoxicación crónica con hierro aumentando los efectos tóxicos propios de este metal. Hay condiciones en las que se pueden alterar los niveles de ferritina sérica como son la infección y la inflamación; en estos casos se pueden utilizar otras herramientas para su diagnóstico: porcentaje de eritrocitos hipocrómicos < del 10% o, una concentración de hemoglobina en los reticulocitos (CHR), >29pg/célula, para el diagnóstico de déficit funcional de hierro. Otras propuestas con la administración de 40-50 mg/semanales de hierro en pacientes con TSAT <20% y con ferritina superior a 500 ng/ml (1-2), para evaluar su déficit funcional.

La dosis de hierro necesaria para mantener unos depósitos adecuados de hierro sin incrementar los niveles de ferritina por encima de los valores establecidos se fija entre 22-65 mg/semanal. En pacientes en hemodiálisis esta dosis puede fijarse entre 40-50 mg/semanal. Estas dosis pueden ser administradas de acuerdo a protocolos establecidos por cada institución entre 100-200mg/mes repartidas al igual semanal, quincenal o mensualmente. En pacientes en DP, el hierro puede ser administrado vía oral, o IV a una dosis de 100-200mg/mes, quincenalmente o en la consulta del mes (24).

El uso de hierro dextran puede aumentar los riesgos de complicaciones durante la infusión como son las reacciones anafilácticas, mientras que las complicaciones atribuidas al hierro libre después de saturar rápidamente la transferrina, son más frecuentemente con los hierros no dextran, por este motivo las recomendaciones por el fabricante de los hierros no dextran (sacarato y gluconato) son explícitos en recomendar infusiones lentas y con el uso exclusivo de soluciones isotónicas 0.9 %. (17), ver tabla 2 (24).

Un punto de discusión a evaluar es el suministro de hierro en la inflamación aguda. Es prudente sus-

penden el suplemento con hierro en todos los pacientes que tengan un episodio intercurrente infeccioso o inflamatorio, hasta su resolución completa. Hay datos de aumento de la mortalidad en este escenario específico.

Por otra parte, todos los pacientes con ERC tienen un alto riesgo de entrar en balance negativo de hierro si se compara con individuos no urémicos. Las pérdidas gastrointestinales están aumentadas en estos pacientes, como también tienen una absorción intestinal disminuida por incrementos de la hepcidina, como ya se ha mencionado en párrafos anteriores (25).

La demanda de hierro se encuentra incrementada en los pacientes que reciben ESAs. Durante los tres primeros meses de terapia con ESAs, el paciente puede requerir aproximadamente 1.000 mg de hierro suplementario. Este hierro maximiza los efectos benéficos de las terapias con ESAs, evidenciando una sinergia entre ambas terapias. En conclusión, la gran mayoría de pacientes con ERC se beneficiarían de terapia suplementaria con hierro, especialmente si están con ESAs. (26-27). Estudios aleatorizados han demostrado que una dosis de 25-150 mg/semana de hierro, después de una dosis de carga de 400-600 mg en dos semanas es suficiente para mantener un adecuado balance de hierro en pacientes con terapia con ESAs. Otros estudios han evaluado la eficacia de administrar dosis de 200 mg semanales durante cinco semanas en pacientes en pre-diálisis. La utilización de dosis más altas por vía IV puede tener mejor eficacia, sin embargo hay preocupación por los posibles efectos colaterales, aunque esto sólo se ha demostrado *in vitro* (32) y no hay estudios clínicos que confirmen esto. Es prudente monitorizar los niveles de ferritina sérica y evitar exceder el valor de 800 ng/ml (26,28-30).

Tabla 2. Dilución y velocidad de la infusión del hierro Sacarato.

DOSIS de hierro (mg)	100	200	300
Solución salina 0.9% (ml)	100	200	300
Tiempo mínimo de infusión (min.)	30	60	90

La administración de hierro trae consigo un potencial de efectos adversos derivados de la posibilidad

de generar hierro libre, el cual puede estar relacionado con:

- Incremento del estrés oxidativo y sus consecuencias a nivel cardiovascular
- Mayor susceptibilidad a infecciones.

En la literatura no existe evidencia concluyente que demuestre en forma clara una relación de causalidad directa entre la utilización de las presentaciones parenterales de hierro y el mayor riesgo de infección (31-33). La ferritina es un reactante de fase aguda que se incrementa en ciertos estados infecciosos y/o inflamatorios sin que pueda establecerse una relación causal con la infección. Además de formar parte del grupo HEM de la hemoglobina, una de las principales funciones del hierro es la de catalizar una gran cantidad de reacciones de óxido-reducción. Una de estas reacciones está directamente involucrada con la generación de radicales libres: luego de la reacción del hierro férrico con el anión superóxido y la posterior dismutación a radicales de hidroxilo se puede inducir la peroxidación de lípidos con daño a nivel de ácidos nucleicos. Algunos estudios experimentales en animales y seres humanos han demostrado la generación de radicales libres con la administración parenteral de hierro, sin embargo, la importancia clínica de este hecho no está aún determinada.

Bibliografía

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5 Suppl 3):S11-S145.
2. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall 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 (Suppl 2): ii1-47.
3. Lin JL, Chang MY, Tan DT, Leu ML: Short-term small-dose intravenous iron trial to detect functional iron deficiency in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2001; 21:91-97.
4. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S: A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68:2846-2856.
5. Agarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G: Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India* 2003; 51:170-174.
6. Devita MV, Frumkin D, Mittal S, Kamran A, Fishbane S, Michelis MF: Targeting higher ferritin concentrations with in-



- travenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;60:335-40.
7. 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* 2001; 16:967-974.
 8. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR: Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract* 2005; 100:c55-c62.
 9. Besarab A, Kaiser JW, Frinak, S: A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;34:21-8.
 10. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert, J: A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60:2406-11.
 11. Fishbane S, Frei G, Maesaka J: Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:41-6.
 12. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L: Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: A prospective study. *Nephron* 1998; 79:299-305.
 13. Novey HS, Pahl M, Haydik I, Vaziri ND: Immunologic studies of anaphylaxis to iron dextran in patients on renal dialysis. *Ann Allergy* 1994; 72: 224-228.
 14. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S: Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65:2279-2289.
 15. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, et al: Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: Adverse reactions compared to placebo and iron dextran *Kidney Int* 2002; 61:1830-1839.
 16. Walters BA, Van Wyck DB: Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1438-1442.
 17. Fletes R, Lazarus JM, Gage J, Chertow GM: Suspected iron dextran-related adverse drug events in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:743-749.
 18. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL: Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980; 243:1726-1731.
 19. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J: The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:529-534.
 20. Faich G, Strobos J: Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:464-470.
 21. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL: Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1443-1449.
 22. Stang PE, Fox JL: Adverse drug events and the Freedom of Information Act: An apple in Eden. *Ann Pharmacother* 1992; 26:238-243.
 23. Coyne DW, Kapoian T, Suki , Singh AK, Moran J.E, Dahl NV,Rizkala AR: the DRIVE Study Group: Ferric Gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin an low transferrin saturation: results of the dialysis patients' response to IV iron with elevated ferritin (DRIVE) study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:975-984.

24. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica 2007;29 (suppl 4) 1-32.
25. Coban E, Timuragaoglu A, Meric M: Iron deficiency anemia in the elderly: Prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol* 2003; 110:25-28.
26. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L: Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: A prospective study. *Nephron* 1998; 79:299-305.
27. Brimble KS, Rabbat CG, McKenna P, Lambert K, Carlisle EJ: Protocolized anemia management with erythropoietin in hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2654-2661.
28. Cervelli MJ, Gray N, McDonald S, Gentgall MG, Disney AP: Randomized cross-over comparison of intravenous and subcutaneous darbepoetin dosing efficiency in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:129-135.
29. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI: An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol* 1997; 48:34-40.
30. Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, et al: Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int* 2004; 66:1193-1198.
31. Blaustein DA, Schwenk MH, Chattopadhyay J, et al: The safety and efficacy of an accelerated iron sucrose dosing regimen in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64 (suppl 87): S72-S77.
32. Charytan C, Schwenk MH, Al-Saloum MM, Spinowitz BS: Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products. *Nephron Clin Pract* 2004; 96:c63-c66.
33. Aronoff GR: Safety of intravenous iron in clinical practice: Implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (suppl 2): S99-S106.

Guía 8

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (ESAs)

- 8.1 Se recomienda iniciar la terapia con ESAs cuando la concentración de Hb sea menor de 11.0 g/dl en todos los pacientes con ERC en cualquier estadio de su evolución, en quienes se haya excluido otras causas de anemia, y con niveles de hierro adecuados.

→ Recomendación fuerte a favor

- 8.2 La frecuencia, dosis, vía de administración de los ESAs en la etapa de corrección de la anemia de origen renal, depende: de los niveles iniciales de Hb, de las características clínicas del paciente, del tiempo a emplear para conseguir la Hb propuesta y finalmente del tipo de ESAs

→ Recomendación débil a favor

- 8.3. La vía subcutánea (SC) es la ideal para el suministro de ESAs; reservándose la intravenosa (IV) para casos y terapias especiales.

→ Recomendación fuerte a favor

- 8.4. Seguimiento del uso de ESAs, etapa de corrección y seguimiento de la anemia renal

- Durante la fase de corrección con ESAs es recomendable controlar la concentración de Hb cada dos a cuatro semanas y se espera aumentar 1 –2 g/dl mes el valor previo

→ Recomendación débil a favor

- Si no se logra un aumento de Hb > 1g/dl mes se recomienda incrementar la dosis en un 25% al 50%

→ Recomendación débil a favor

- Si hay un aumento en la concentración de Hb > 2g/dl mes se sugiere disminuir la dosis en un 25% al 50%

→ Recomendación débil a favor

- La dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración deben ser ajustadas para evitar fluctuaciones abruptas de la Hb obtenida.

➔ **Recomendación débil a favor**

8.5 Durante el uso de ESAs se recomienda vigilar la presión arterial por el riesgo de hipertensión arterial no controlada y disfunción de la Fístula Arteriovenosa (FAV); en estos casos es necesario reajustar la terapia para controlar la presión arterial y evitar problemas con el acceso vascular

➔ **Recomendación fuerte a favor**

8.6 La resistencia al uso de ESAs se debe tener como diagnóstico cuando no se puede llegar a la Hb propuesta, a pesar de contar con niveles de ferritina y TSAT aceptables y con dosis de EPO de 300UI/kg/semana (20.000 UI/semana) o dosis crecientes de ESAs para mantener la Hb

➔ **Recomendación débil a favor**

Comentario

El descubrimiento y clonación del primer agente estimulante de la eritropoyesis, la eritropoyetina humana Epo (1), y su ingreso terapéutico en 1989, modificó en forma significativa el tratamiento de la anemia en los pacientes con ERC. Rápidamente se puso de manifiesto que el uso protocolizado de ESAs disminuye en forma dramática los requerimientos de transfusiones en dichos pacientes, mejora su calidad de vida (2,3), la capacidad cognitiva (4,5), la actividad física (6,7), la función sexual (8,9), disminuye la hipertrofia del ventrículo izquierdo (10,11), los días de hospitalización y la mortalidad (12,13) etc. Durante más de 10 años se ha recolectado evidencia clínica y de buenas prácticas médicas para el uso sistematizado de ESAs en USA (14, 15), Canadá (16) y Europa (17), lo cual ha permitido un manejo adecuado de la anemia del paciente con ERC.

Actualmente, no existe duda alguna al recomendar el uso de ESAs en todo paciente con Hb < 11 g/dl, y niveles previos de hierro y TSAT adecuados para su estadio de ERC (15), en quienes se descartó otras causas de anemia (tabla 1).

Esta medida está asociada a una disminución del número de hospitalizaciones y de la mortalidad (24). El KDOQI 2006, utilizó los datos más re-



cientes del NHANES, y determina el límite inferior del hierro en pacientes con ERC. Se acepta como mínimo una concentración de ferritina sérica de 100 ng/ml sin TRR (Terapia de Reemplazo Renal) y de 200 ng/ml en TRR y una TSAT > 20 %. Sin embargo, son deseables valores superiores de ferritina sérica (200 a 500) y porcentaje de saturación de transferrina (30 al 40%) en pacientes con TRR (15).

El uso de ESAs sin suplementación adecuada de hierro incrementa su dosis en forma significativa; por ejemplo es necesaria una dosis de 10.000 UI/sem de Epo. No obstante, en terapia combinada con hierro, las necesidades de estos agentes disminuyen en forma significativa, tal como lo demostró Silverberg y col. el cual encontró que la administración combinada de dosis bajas de Epo (2.000 UI/sem) y hierro IV corregía rápidamente la anemia de pacientes en prediálisis (18)

Tabla 3. Otras causas de anemia en ERC.

Deficiencia absoluta o funcional de hierro

Deficiencia de vitamina B12

Deficiencia de ácido fólico

Desnutrición

Hiperparatiroidismo – Osteítis fibrosa

Sangrado crónico

Hemoglobinopatías

Infección

Inflamación crónica

Mieloma múltiple

Neoplasias en general

Intoxicación por aluminio

Hemólisis

Efectos adversos de algunos medicamentos

Diálisis inadecuada

Pérdida de sangre en el circuito extracorpóreo en diálisis

Aloinjerto renal no funcionando

Aumento de la Hepsidina

Parasitosis intestinal (uncinarias, ancylostomas)

Por otra parte varios estudios mostraron que los ESAs son efectivos en corregir la anemia en prediálisis. Inicialmente se presentaron dudas por un posible incremento de progresión de la ERC al corregir la anemia basado en estudios preliminares realizados en animales, lo cual se asociaba con esclerosis glomerular acelerada e hipertensión en ratas (19). Contrariamente, diferentes estudios en seres humanos mostraron no solamente una disminución del número de transfusiones, sino una mejor calidad y retardo en la progresión de la ERC con el uso de ESAs tal como lo demuestra un estudio multicéntrico aleatorizado con 83 pacientes anémicos y con niveles de creatinina sérica de 3 a 8 mg/dl. Este se dividió en 2 brazos; el grupo tratado con Hematocrito del 35 %, después de 40 meses no mostró incremento en el daño renal al compararlo con el no tratado (20). Un segundo estudio evidenció que la corrección de la anemia con ESAs puede retardar la progresión de la ERC en pacientes no diabéticos (21). Finalmente una revisión de 12 ensayos clínicos aleatorizados con 232 pacientes mostró marcada mejoría en los niveles de hemoglobina y hematocrito, disminución del número de transfusiones, mejoría en la calidad de vida y de la capacidad de ejercicio (22,23).

Se debe conocer con cierto detalle los ESAs a utilizar, ésto permite determinar rápidamente la vía, la dosis, frecuencia, respuesta, limitaciones, y equivalencias entre los diferentes agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Hace más de 20 años, mediante ingeniería recombinante se sintetizó la primera eritropoyetina humana (Epo). Las dos moléculas resultantes, alfa y beta, similares en su poder eritropoyético; debido a su vida media corta de 6 a 8 h por vía IV y de 16 a 18 h SC, requieren de 2 a 3 aplicaciones semanales para estimular en forma efectiva la eritropoyesis (25, 26, 27).

El desarrollo de la darbepoyetina alfa, a partir de la Epo al incrementar el número de residuos de ácido siálico, creó una nueva molécula, más potente y con más estabilidad metabólica, lo cual le confiere una vida media de 24 h cuando se utiliza la vía IV o de 48 h en forma SC, facilitando su aplicación cada 7 días o cada 2 semanas (25, 27, 28,



29). El CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) hace parte de una tercera generación de ESAs el cual resulta al incorporar una nueva cadena de un polímero (Methoxy-Polyethyleneglycol) a la molécula de Epo. Este hecho le confiere una vida media de 130 h, pudiendo ser utilizada cada 2 a 4 semanas (27,29,30).

En la actualidad existen nuevas moléculas en proceso de investigación las cuales permitirán un control más estable de la anemia de origen renal y con menos problemas secundarios (27). Por otra parte, la dosis inicial de los ESAs depende de varios factores como son: intensidad de la anemia, tiempo a emplear para recuperar el hematocrito, tipo de ESAs, etc.

Se recomienda un incremento progresivo y continuo de la Hb, ideal de 1.5 gramos por mes, ello evitaría incrementos abruptos de la presión arterial, disfunción de la FAV, disminución de la dializancia del filtro, entre otras, las cuales se comentarán después. La dosis de Epo inicial es de 50 a 100 UI/kg/semana repartido en 3 veces por semana en la etapa de corrección de la anemia y con una dosis de sostenimiento de 25 a 50 UI/kg/sem (15, 34); la dosis de darbepoyetina por vía IV o SC es de 0.45 $\mu\text{g}/\text{kg}$ una vez por semana o 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 semanas (15, 28,29). La dosis inicial de CERA IV o SC es de 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 2 a 4 semanas (30, 31,39). En la tabla 4 se puede ver la dosis en las diferentes etapas del tratamiento.

La frecuencia y vía de administración dependen del agente estimulante de la eritropoyesis administrado; la eritropoyetina α o β puede usarse por vía IV o SC, ésta última vía sólo permite utilizar dosis menores (15) y dado su vida media corta, debe ser administrada 3 veces por semana (15, 32, 33,39). Hay alguna evidencia que respalda la idea que la eritropoyetina beta podría indicarse una vez a la semana pero faltan estudios.

Se ha descrito la aplasia pura de células rojas con el uso de la eritropoyetina alfa marca Eprex[®] aplicada por vía SC, posiblemente relacionada con la remoción de albúmina humana del producto y reemplazo con Polysorbato 80 y glicina, con presencia de anticuerpos neutralizantes contra la Epo; posiblemente este efecto se deba a una reacción



con el material empleado para clausurar la ampolla, vale decir con la goma utilizada, secundario a ello su uso es recomendado solamente por vía IV (35). La darbepoyetina por vía SC, disminuye la dosis y costos (15, 36), pero la ruta IV está ampliamente sustentada (28,29). Con respecto al CERA en los primeros trabajos se utilizó la vía IV, trabajos recientes exploran la vía SC, sus limitaciones y beneficios; los resultados demuestran que su eficacia es independiente de la vía utilizada. (27, 30, 31,34). A pesar que la vía clásica es la SC en los pacientes en diálisis (15, 33, 39), no se descarta la vía IV en pacientes especiales, niños, poca tolerancia o miedo a las inyecciones etc. (39,40). De otra parte la vía peritoneal en los pacientes en esta modalidad TRR es segura pero poco efectiva (40); finalmente podemos argumentar que la vía SC es la ruta inicial e ideal para el tratamiento de la anemia de origen renal con ESAs (15) en todos los estadios de la ERC.

Durante la fase de corrección con los agentes estimulantes de la eritropoyesis es recomendable controlar la Hb cada cuatro semanas y se espera aumentar 1 –2 g/dl/mes su valor anterior; si no se logra un aumento en la concentración de hemoglobina >1g/dl/mes se recomienda aumentar la dosis de ESAs en un 25% al 50%, pero si el aumento de la Hb es >2g/dl/mes se recomienda disminuir la dosis en un 25% a 50%.

Si durante la fase de mantenimiento se reduce la concentración de Hb >1 g/dl/mes se recomienda aumentar la dosis de ESAs en un 25%. Además no es conveniente en esta fase permitir incrementos de la Hb >2g/dl/mes; en estos casos se recomienda disminuir la dosis de eritropoyetina en un 25%, o reducir la frecuencia de aplicación de la eritropoyetina (15).

Recientemente se vienen observando períodos de fluctuación de la Hb alcanzada de 0.5 a 1 gramo (41, 42,43) en los pacientes en tratamiento con ESAs; en ese momento no se le dio mayor importancia a este hecho, pero en estudios observacionales y controlados se pudo demostrar una relación directa entre un número mayor de morbilidades y días de hospitalización de estos pacientes, en esos períodos (44,45). Otra complicación frecuente con ESAs es el incremento de las cifras



tensionales y disfunción del acceso vascular. Un 25% de los pacientes en TRR incrementan sus cifras tensionales o requerimientos de hipotensores (15, 39), el mecanismo establecido es un efecto vasoconstrictor de estos agentes. A una corrección de la disfunción plaquetaria del paciente con ERC o un incremento en el número de plaquetas se le atribuye el fenómeno trombótico (46), no hay claridad en el momento de una asociación estricta del uso de los ESAs y la trombosis; parece indicar que la deficiencia funcional o absoluta de hierro conlleva a un incremento del recuento plaquetario, este incremento plaquetario aumenta el riesgo de fenómenos trombóticos principalmente en aquellos pacientes con ERC y alguna patología neoplásica. En un reciente metanálisis de 57 estudios que incluyó 9353 pacientes con cáncer, el tratamiento con eritropoyetina incrementó el riesgo en un 67% de eventos trombóticos, principalmente en pacientes no anémicos, es decir, en aquellos en los cuales se incrementó el nivel de Hb más allá de las recomendaciones (47). Cabe destacar que se han utilizado los ESAs como tratamiento en pacientes con trombocitopenia asociada a enfermedad hepática y en algunas neoplasias sólidas sin compromiso de la función renal (48).

Otro hecho observado después de llegar a la Hb propuesta, son las alteraciones reológicas de la sangre al aumentar el número de eritrocitos, esto puede disminuir la dializancia en los filtros, incrementar el potasio y la necesidad de una dosis más alta de heparina (15). No existen estudios contundentes en humanos y riesgo fetal, con los usos de ESAs y embarazo, es por ello que son considerados como categoría "C" (39,49, 50)

Finalmente, es frecuente que se presente una resistencia absoluta o relativa, al no llegar o no poder sostener la Hb propuesta u obtenida, las causas más frecuentes son la deficiencia funcional o absoluta de hierro; otras causas son los procesos inflamatorios o el sangrado oculto (15,39). Una vez se descarten otras causas de resistencia al uso de ESAs, (ver cuadro 4), podemos determinarla cuando la dosis de Epo es continuamente elevada 300 UI/kg/semana o >20.000 UI/semana, o la dosis de Darbepoyetina es >1.5µg/kg ó >100µg/semana. La dosis máxima de CERA no está determinada en nivel de su resistencia (15,17, 39).

Tabla 4. Uso de ESAs y dosis recomendadas (28).

Medicamento	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Eritropoyetina	50 a 150 UI/kg/ sem repartido en 3 dosis/sem	20 a 30% menos de la utilizada en la fase inicial
Darbepoyetina	0.45 ug/kg/ sem, o 0.75ug/ kg/ cada 2 sem	20 a 30% menos de la utilizada en la fase inicial
Cera	0.6ug/kg, cada 2/sem	60-80ug cada 2 sem, ó 120- 360ug cada mes

Tabla 5. Causas de resistencia al uso de ESAs (28).

Pérdida crónica de sangre

Hiperparatiroidismo

Toxicidad por aluminio

Hemoglobinopatías (talasemia alfa, beta, anemia SS, o SC)

Deficiencia de vitaminas tipo ácido fólico o B₁₂

Mieloma múltiple

Mielofibrosis

Neoplasias en general

Desnutrición

Diálisis inadecuada

Medicamentos tipo inmunosupresores, citotóxicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Bibliografía

1. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kufman RJ, Mufson A, sehra J, Jones SS, Hewick R, fritsch EF, Kawakita M, Shimisu T, Miyake T: Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. Nature 1985; 313: 806-810.
2. McMahon LP, Dawborn JK: Subjective quality of life assessment in hemodialysis patients at different levels of hemoglobin following the use of recombinant human erythropoietin. Am J Nephrol 1992; 12: 162-169.



3. Moreno F, Sanz-Guajardo D, Lopez-Gomez JM, Jofre R, Valderabano F: Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative renal patients quality of life study group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:335-342.
4. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeitlhofer J, Scheneider B: Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38: 480-486.
5. Metry G, Wikstrom B, Valind S, et al: Effect of normalization of hematocrit on brain circulation and metabolism in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:854-863.
6. Ludin AP, akerman MJ, Chesler RM, et al: Exercise in Hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1991; 58:315-319.
7. Painter P, Moore GE: The impact of recombinant human erythropoietin on exercise capacity in hemodialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1994; 1:55-65.
8. Bommer J, Kugel M, Schwobel B, Ritz E, Barth HP, Seelig R, Improved sexual function during recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:204-207.
9. Wu SC, Lin SL, Jeng FR: Influence of erythropoietin treatment on gonadotropic hormone levels and sexual function in male uremic patients. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 136-140.
10. Jeren-strujić B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S: Morphologic and functional changes of left ventricle in dialyzed patients after treatment with recombinant human erythropoietin (r-huEPO): *Angiology* 2000; 51:131-139.
11. Macdougall IC, Ritz E: The normal haematocrit trial in dialysis patients with cardiac disease: Are we any the less confused about target Hemoglobin?. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3030-3033.
12. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ: Hematocrit, levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 10: 1999; 1309-1316.
13. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ: hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:610-619.
14. Eckardt KU; Cardiovascular risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta (CREATE) Trial. The CREATE trial—building the evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16 Suppl 2:16-8.
15. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47 (5 suppl 3):S1-S145.
16. Barret BJ, Fenton SS, Ferguson B, et al: Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (suppl 13): S292-S296.
17. Working Party for European Best practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure: European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 (suppl 2)19: S1 –S50.
18. Silverberg DS, Blum M, Agbaria Z et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period. *Clin Nephrol* 2001; 55: 212-219.

19. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 85:6142-6146.
20. Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. The use of recombinant human erythropoietin in the correction of anemia in predialysis patients and its effect on renal function: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 1989; 14(6):486-95.
21. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77:176-185.
22. Austrian Multicenter Study Group of rHuEPO in predialysis patients: Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Nephron* 1992; 61:399-403.
23. Arialocco MV, Frakenfield DL, Hopson SD, McClellan WM: Relationship between clinical performance measures and outcomes patients receiving long term hemodialysis. *Ann Intern Med* 2006; 145:512-519.
24. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ* 1990; 300:573.
25. Allon, M, Kleinman, K, Walczyk, M, et al. The pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) following intravenous administration is time- and dose-linear. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:A1308.
26. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, Egrie J. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2392-5.
27. Macdougall IC. Novel Erythropoiesis – Stimulating Agents: A new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 200-207.
28. Vanrenterghen Y, Barany P, Manm JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, Gray SJ. European/Australian NESP 970200 study group. Randomized trial of darbepoietin alfa for the treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with Epo in dialysis patients. *Kidney Int* 2002, 62: 2167-75.
29. Locatelli F, Canaud B, Giancardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoietin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:362-9.
30. Macdougall IC, Recent advances in erythropoietic agents in renal anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26:313-8.
31. Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, Bansal V, Fishbane S, Dougherty FC, Beyer U; Ba16285 Study Investigators. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. *Clin Ther* 2007; 29 : 626-39.
32. García A., Arbeláez M., Mejía G., Henao JE., Arango JL., Montoya F., Villegas I.: Dosis pequeñas subcutáneas de eritropoyetina en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Nefrología* 1997;17(6): 497-502.



33. Eschbach, JW. Current concepts of anemia management in chronic renal failure: impact of NKF-DOQI. *Semin Nephrol* 2000; 20:320-9.
34. Macdougall, IC, Gray, SJ, Elston, O, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2392-95.
35. Gershon SK, luksenburg H, Cote TR, Braun MM, Pure red cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002, 346.1548 -6.
36. Estudio alemán con el uso de darbopoyetina *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:4002-4008.
37. Francisco AL, Sulowicz W, Klinger M, et al. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (CERA) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: A randomized multicentre, multiple dose, phase II study. *Int J Clin Pract* 2006, 60:1687-96.
38. Monique P. Curran and Paul L. McCormack. Methoxy Polihethylene Glycol – Epoetin Beta. A review of its use in the management of anaemia associated with Chronic Kidney Disease. *Adis Drug Evaluation Drugs* 2008; 68: 1139-1156.
39. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica;29 (suppl 4) 1-32.
40. Brahm M. Subcutaneous treatment with recombinant human erythropoien. The influence of injection frequency and skin-fold thickness. *Scand J Urol Nephrol* 1999, 33.192-6.
41. Reddingius RE, Schroder CH, Koster AM, Monnens LAH: Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in children treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Eur J Pediatr* 1994, 153:850-4.
42. Lacson E, Ofsthun N, Lasarus JM.Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J kidney Dis* 2003; 41:111-24.
43. Fishbane S and Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 2005; 68:1337 -1343.
44. Ebben JP, Gilbertson DT, foley RN, Collins AJ. Hemoglobin levels variability: Associations with comorbidity intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1:1205-10.
45. Regidor DL, koppel JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoietin stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1181-91.
46. Roth DA, Ciampaglia SK, Benjamin J. Effects of hemoglobin and erythropoietin dosage on prosthetic arteriovenous access graft survival. *J Am Soc Nephrol* 1997;8.170A.
47. Bohilius J, Wilson J, Piper M, Hyde C, : Recombinant human erythropoietin and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:708-714.
48. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW. Thrombosis with Erythropoietic Stimulating Agents – Does Iron-Deficient Erythropoiesis Play role? *Semin Dial* 2008; 21: 210-1.
49. Hou S. pregnancy in dialysis patients: where do we go from here? *Semin Dial* 2003, 16:376-8.
50. Ghosh a, Ayers KJ, Darbepoetin alfa for treatment of anemia in case of chronic renal failure during pregnancy. *Clin Exp Obst Gynecol* 2007,34:193-4.

Guía 9

USO DE AGENTES ADYUVANTES AL TRATAMIENTO CON ESAs

- 9.1 La administración de ácido fólico y vitamina B12 está recomendada cuando sus niveles sanguíneos estén por debajo de lo establecido pero la rutinaria suplementación no es necesaria cuando el paciente recibe una dieta adecuada

➔ **Recomendación débil a favor**

- 9.2 La administración de vitaminas C, E, B6, L carnitina, estatinas, pentoxifilina, y andrógenos no requiere ser usada de forma rutinaria como tratamiento adyuvante

➔ **Recomendación débil en contra**

- 9.3 La optimización de la diálisis puede maximizar los efectos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis

➔ **Recomendación débil a favor**

Comentario

Se define terapia adyuvante como un tratamiento o intervención que puede aumentar la respuesta a los ESAs y a la administración de hierro (1, 2, 3, 4). Una respuesta positiva a dicho tratamiento puede consistir en un incremento en el nivel de Hb a una dosis dada de ESA o el mantenimiento de un nivel específico de Hb a una dosis mas baja de ESA (1).

Se han evaluado varios agentes farmacológicos e intervenciones no farmacológicas en pacientes en hemodiálisis como potenciales adyuvantes al tratamiento con ESAs. Por el momento, no hay estudios sobre adyuvantes al tratamiento con ESAs en pacientes no dependientes de diálisis y en pacientes en diálisis peritoneal (1).

En situaciones de déficit comprobado se debe administrar dosis farmacológicas de vitaminas.

El déficit de vitamina B12 y ácido fólico causa ane-



mia con macrocitosis, y la suplementación es necesaria en pacientes con respuesta disminuida a los ESAs (1,2). No obstante encontrarse en la bibliografía un estudio (2), en donde la suplementación con piridoxina (vitamina B6) se asoció con más altos niveles de Hb en pacientes en hemodiálisis con anemia microcítica, la evidencia no es concluyente para recomendar el uso rutinario de suplementación de vitamina B o folato en pacientes en diálisis que reciben ESA y una dieta balanceada (5).

Otros agentes que han sido estudiados incluyen:

Carnitina: Es una molécula que participa en varias vías metabólicas, en especial en el metabolismo de la mitocondria (6), pero el papel del déficit de carnitina en la patogénesis de la anemia de la ERC es poco claro. La L- carnitina ha sido estudiada durante administración venosa a pacientes en hemodiálisis y se ha postulado que tiene efectos benéficos en la anemia con poca respuesta a EPO, en hipotensión asociada a la diálisis, disfunción miocárdica, intolerancia al ejercicio, síntomas musculares y mal estado nutricional. Sin embargo, el mecanismo por el cual la administración de L-carnitina podría mejorar la anemia o aumentar la respuesta a la EPO no ha sido determinado (7, 8). Basado en el análisis de 6 estudios aleatorizados sobre el uso de L-carnitina IV en pacientes en hemodiálisis, se concluye que hay insuficiente evidencia para recomendar el uso de L-carnitina en el manejo de la anemia de pacientes con ERC (1).

Vitamina C: Se ha reportado que la vitamina C incrementa la liberación del hierro desde la ferritina y el sistema reticuloendotelial e incrementa la utilización del hierro durante la síntesis del hem (9). De los 4 estudios aleatorizados (10, 11,12,13) de vitamina C en pacientes de hemodiálisis tratados con ESAs algunos se enfocaron en el papel de la vitamina C IV pero sólo uno incluyó pacientes con déficit funcional de hierro (13). Estos estudios no mostraron un beneficio consistente de la vitamina C (1). La vitamina C oral, que puede aumentar la absorción del hierro del TGI, también se ha evaluado y comparado con la vitamina C IV y tampoco se ha encontrado diferencia significativa (14). Tampoco se ha evaluado a largo plazo la seguridad de la vitamina C IV y la principal preocupación es el desarrollo de oxalosis (15). En conclusión, hay poca evidencia para recomendar el uso de vitamina C en el manejo de la anemia en pacientes con ERC (1)

Vitamina E: se ha considerado como un adyuvante a la terapia con ESA debido a sus propiedades antioxidantes que pueden prolongar la vida de las células rojas en pacientes con ERC y anemia. Se debe mencionar que la vitamina E oral no se ha evaluado en estudios controlados de pacientes tratados con ESA (1). Dializadores recubiertos con vitamina E han sido asociados con mejor control de la anemia y fueron evaluados en un estudio aleatorizado enfocado en sus efectos en la aterosclerosis carotídea y propiedades reológicas de los eritrocitos pero no se reportaron los niveles de Hb a pesar que la dosis media de ESA disminuyó luego de 1 año (16). Tampoco se ha evaluado la seguridad de la vitamina E, un metanálisis en población no renal sugirió que dosis de vitamina E de 400 U o más se asociaba con aumento de la mortalidad (17).

Andrógenos: Los andrógenos fueron usados para el tratamiento de la anemia renal antes de la introducción de los ESAs (2), el mecanismo de acción propuesto incluye: aumento de la producción de eritropoyetina en sitios renales o no renales, mayor sensibilidad de los progenitores eritroides a los efectos de la eritropoyetina y aumento de la supervivencia de la célula roja (1). Sin embargo, debido a que no hay claridad que los beneficios clínicos superen sus efectos adversos (acné, virilización, priapismo, riesgo de carcinoma hepatocelular) y que los estudios son inconsistentes y escasos, se concluye que los andrógenos no deben ser usados como terapia adyuvante al tratamiento con ESAs en pacientes anémicos con ERC (1)

Otros medicamentos como **estatinas** y **pentoxifilina**, que por sus propiedades antiinflamatorias pueden tener un papel en la anemia de la ERC, no tienen evidencia que justifique su recomendación (1)

La **optimización de la diálisis** puede ayudar a un tratamiento efectivo de la anemia renal pero hay insuficiente evidencia para recomendar modificaciones en la prescripción de hemodiálisis o en varios componentes del tratamiento de hemodiálisis para aumentar la respuesta a los ESAs (1), excepto quizás por el uso de dializado ultra-puro el cual ha mostrado en varios estudios que reduce las dosis de ESAs al reducir el estímulo inflamatorio de la contaminación bacteriana del dializado (18, 19, 20).



Bibliografía

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S1-S145.
2. European best practice guidelines (EBPG) for management of anemia in patients with chronic renal failure. Section I. Anemia evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (suppl 2): ii2-ii5.
3. Diretriz para o tratamento da anemia no paciente com doença renal crônica. *Journal Brasileiro de Nefrologia* 2007; 2 (suppl 4) :1-3.
4. Horl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin?. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (suppl 2):50-60.
5. Ono K, Hisasue Y. Is folate supplementation necessary in hemodialysis patients on erythropoietin therapy. *Clin Nephrol* 1992;38:290-292.
6. Hoppel C. The role of carnitine in normal and altered fatty acid metabolism. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (suppl 4): S4-S12.
7. Gopler TA, Goral S et al: L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (suppl 4): S27-S32.
8. Berns JS, Mosenkis A. Pharmacological adjuvants to epoetin in the treatment of anemia in patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2005; 9:7-22.
9. Lipschitz DA, Bothwell TH et al: The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol* 1971; 20:155-163.
10. Deira J, Diego J et al: Comparative study of intravenous ascorbic acid versus low dose desferrioxamine in patients in hemodialysis with hyperferritinemia. *J Nephrol* 2003; 16:703-709.
11. Taji Y, Morimoto T et al: Effects of intravenous ascorbic acid on erythropoiesis and quality of life in unselected hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004; 17: 537-543.
12. Keven K, Kutlay S et al: Randomized crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1233-1239.
13. Giancaspro V, Nuzziello M et al: Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: A clinical trial. *J Nephrol* 2000; 13: 444-449.
14. Chan D, Irish A, Dogra G: Efficacy and safety of oral versus intravenous ascorbic acid for anaemia in haemodialysis patients. *Nephrolgy (Carlton)* 2005; 10:336-340.
15. Pru C, Eaton J, Kjellstrand C: Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1985; 39:112-116.
16. Kobayashi S, Moriya H et al: Vitamin E-bonded hemodialyzers improves atherosclerosis associated with a rheological improvement of circulating red blood cells. *Kidney Int* 2003; 63:1881-1887.
17. Miller ER III, Pastor-Barrisuso R et al: Meta-analysis: High dose vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
18. Hsu PY, Lin CL et al: Ultrapure dialysate improves iron utilization and erythropoietin response in chronic hemodialysis patients-A prospective cross-over study. *J Nephrol* 2004; 17:693-700.
19. Schiffl H, Lang SM et al: Ultrapure dialysate reduce dose of recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1999; 83:278-279.
20. Sitter T, Bergner A et al: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1207-1211.

Guía 10

TRANSFUSIONES EN PACIENTES CON ERC

- 10.1 La transfusión de eritrocitos debe evitarse en lo posible, especialmente en los pacientes en lista de espera para trasplante

← **Recomendación débil en contra**

- 10.2 La transfusión de glóbulos rojos esta indicada siempre que el paciente tenga síntomas de anemia (fatiga fácil, disnea, taquicardia) independiente del nivel de Hb.

→ **Recomendación fuerte a favor**

- 10.3 En ausencia de manifestaciones clínicas de la anemia, la transfusión de glóbulos rojos está indicada siempre que la Hb esté por debajo de 7g/dl.

→ **Recomendación fuerte a favor**

- 10.4 Cuando los valores de Hb se encuentran entre 7g/dl y 10g/dl, sin síntomas de anemia, la indicación de transfusión de glóbulos rojos no está bien determinada.

→ **Recomendación débil a favor**

- 10.5 Si la Hb es mayor de 10g/dl, la transfusión de glóbulos rojos no está indicada.

← **Recomendación fuerte en contra**

- 10.6 Los pacientes mayores de 65 años y/o con patologías cardiovasculares o pulmonares quienes pueden tolerar pobremente la anemia, pueden ser transfundidos con Hb menor de 8 g/dl.

→ **Recomendación débil a favor**

- 10.7 En pacientes que van a ser llevados a procedimientos quirúrgicos la transfusión está indicada cuando la Hb está por debajo de 7g/dl (recomendación 10.4), y está contraindicada si la Hb es mayor de 10g/dl.

← **Recomendación débil en contra**

- 10.8 Se prefieren los preparados sanguíneos leucoreducidos en pacientes crónicamente

transfundidos, receptores potenciales de trasplante, pacientes con reacciones transfusionales previas, pacientes seronegativos para CMV o en quienes no estén disponibles componentes seronegativos.

→ **Recomendación débil a favor**

10.9 La cantidad de hemocomponentes debe ser individualizada de acuerdo a cada paciente y teniendo en cuenta el riesgo de hipervolemia

→ **Recomendación débil a favor**

10.10 A los pacientes que están en lista de espera para trasplante y son transfundidos, se les debe repetir los anticuerpos citotóxicos (cross match) 3 semanas después y repetir pruebas serológicas para CMV u otras si el caso lo amerita.

→ **Recomendación débil a favor**

Comentario

Aún en la actualidad todavía se encuentran opiniones controvertidas acerca de cuándo transfundir glóbulos rojos en algunas situaciones particulares, como son aquellas en pacientes con patología cardiovascular, o con pacientes con valores de Hb entre 7 y 10 g/dl. La tendencia de las transfusiones ha cambiado considerablemente desde 1988 con la reunión de consenso del instituto nacional de salud de Estados Unidos (NIH) sobre transfusión de glóbulos rojos, hasta ese entonces y por casi 40 años la indicación fue transfundir para mantener un valor de Hb de 10 g/dl y Hcto de 30%. No obstante, esta estrategia liberal no solo traía un mayor número de complicaciones sino un incremento importante en los costos.

Hoy consideramos que no hay un criterio único para indicar la transfusión de glóbulos rojos, varios factores relacionados con el estado clínico del paciente y la oxigenación deben ser tenidos en cuenta (1). La decisión de transfundir glóbulos rojos debe ser tomada evaluando el riesgo de la anemia frente al beneficio de la transfusión (1, 2, 3). Varios estudios se han realizado para evaluar la morbi-mortalidad teniendo en cuenta los valores de Hb. Los mismos nos han indicado que una estrategia restrictiva en las transfusiones es tan efectiva y quizá superior a una estrategia liberal.

Los principales efectos deletéreos de la anemia se presentan en la medida en que se afecte la oxigenación tisular y los mecanismos compensadores de la misma. Cabe destacar que en pacientes sanos a quienes se les sometió a una reducción isovolémica de la Hb hasta un valor de 5 g/dl, no se evidenció una inadecuada oxigenación tisular en la medida en que los mecanismos compensatorios no se afectaron (4).

En un estudio retrospectivo con una cifra cercana a 9000 pacientes, en el que se encontró gran adherencia a las recomendaciones del consenso sobre transfusión peri - operatoria de eritrocitos, se sugiere transfundir cuando los valores de Hb sean menores a 7g/dl, y no transfundir cuando la Hb sea mayor de 10g/dl (1).

En dicho estudio, se registró que las transfusiones fueron realizadas en el 95% de los pacientes con Hb menor a 7g/dl, y el 6,6 % con Hb mayor a 10g/dl; pero se presentó gran variabilidad con concentraciones de la Hb entre 7 y 9,9 g/dl, transfundiéndose el 56% de estos pacientes. Finalmente, los autores concluyeron que la transfusión de eritrocitos no se asoció con reducción en la mortalidad con concentraciones de Hb > 8 g/dl (5).

Coincidentemente, en un estudio multicéntrico con 838 pacientes críticamente enfermos se encontró que no hay diferencias en la mortalidad entre los pacientes asignados a transfundir para mantener una Hb entre 7 a 9 g/dl y 10 a 12g/dl (6). Por otra parte, dos estudios aleatorizados, uno de ellos con un grupo de 418 pacientes a los que se les indicó transfundir con Hb de menos de 7g/dl y mantener Hb entre 7 y 9 g/dl, y el otro grupo con 420 pacientes en los que se debía mantener una Hb entre 10 y 12 g/dl. Se encontró que la mortalidad fue menor en el primer grupo, excepto en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa (6). En el segundo estudio la transfusión se indicaba cuando la Hb era menor de 8g/dl en un grupo y en el otro con valor de 9 g/dl por protocolos de la institución, no encontrándose diferencias en morbi-mortalidad (7).

Otro estudio con 300 pacientes, diseñado para determinar la mortalidad relacionada con anemia peri-operatoria, evidenció un claro riesgo de muerte cuando la Hb era menor de 7 g/dl. Del mismo se puede concluir que la mortalidad se relaciona más con la reducción

intraoperatoria de la Hb que con el valor de la Hb al momento de realizar la cirugía (19,24).

Una transfusión es un procedimiento de alto riesgo de transmisión de infecciones virales, bacterianas y micóticas, reacciones hemolíticas, alérgicas, alo-inmunización, inmunosupresión e injuria pulmonar aguda, y además las transfusiones repetidas pueden llevar a sobrecarga de hierro (10).

La única guía de transfusión generalmente disponible fue publicada en el 2001 por The Blood Transfusion Task Force of the British Committee for Standards in Hematology, la cual no se ha actualizado pero proporciona algunos lineamientos, generalmente aceptados sobre la decisión de transfundir, quedando aún algunos vacíos acerca de cuándo transfundir como ya los mencionamos inicialmente, principalmente en pacientes con enfermedad cardiovascular (11).

No hay unas guías específicas para los pacientes con ERC y en general aplican los mismos principios en casos de sangrado agudo y anemia crónica por otras causas. Debiéndose evitar en lo posible la transfusión de sangre, especialmente en pacientes que están en lista de espera para trasplante (12).

Sin ninguna duda, el uso de los ESAs es uno de los principales avances en el manejo de la anemia en la ERC en los últimos 20 años (13). Los ESAs constituyen la terapia estándar para el manejo de la anemia de la ERC y su uso disminuyó marcadamente la necesidad de transfusión de eritrocitos en este grupo de pacientes (14). Así mismo disminuyó las complicaciones infecciosas y no infecciosas asociadas a las transfusiones (15,16).

Los pacientes con anemia crónica que requieren ser politransfundidos pueden presentar sobrecarga de hierro, aproximadamente 200mg de hierro son liberados por cada unidad de glóbulos rojos. Cada unidad de glóbulos rojos empacados (GRE) con un volumen de 300ml contiene aproximadamente 200ml de células rojas y en un adulto elevaran el Hcto en 3 a 4% y la Hb en 1g/dl.

Se ha demostrado que los niveles de Hb tomados 15 minutos post- transfusional no son significativamente diferentes de los tomados a la hora, 2 horas o 24 horas post transfusional (11).

En cuanto al componente sanguíneo a transfundir, en un paciente con anemia crónica por ERC debe ser con GRE por contener mínimas cantidades de plasma, dado que el reemplazo de volumen no es requerido. Los productos leucoreducidos aún cuando son más costosos se prefieren en pacientes crónicamente transfundidos, receptores potenciales de trasplante, pacientes con reacciones transfusionales previas, pacientes seronegativos para CMV en quienes componentes seronegativos no estén disponibles.

Bibliografía

1. Consensus conference: Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988; 260:2700-2703.
2. Proceedings of the Blood Management Practice Guidelines Conference. *Am J Surg* 1995; 170(Suppl):6A.
3. Survival after transfusión as assessed in a large multistate US cohort. Kleinman S; Marshall D; AuBuchon J, Patton M. *Transfusion* 2004; 44: 386-90.
4. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human Cardiovascular and metabolic response to acute severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998; 279:217-21.
5. Carson JL, Duff A, Berlin JA, Lawrence UA; Poses, RM Huber, EC; O'Hara, DA; Noveck,H; Strom, BL. Perioperative blood transfusión and postoperative mortality. *JAMA* 1998; 279:199-205.
6. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusión requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, Canadian critical care trial group. Hebert PC, Wells G; Blajchman MA; Marshall J; Martin C; Yetiser E. *N Eng J Med* 1999; 340: 409-17.
7. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures; effect on patient outcome. Bracey AW; Radovancevic R; Riggs SA; Houston SA; Cooley DA. *Transfusion* 1999;39 :1070-7.
8. The Influence of baseline hemoglobin concentration on tolerance of anemia in cardiac surgery. Karkouti K; Wijesunders DN; Yau TM, Mc Cluskey SA; Van Rensburg A, Beattie WS. *Transfussion*. 2008; 48: 666-72.
9. Zuckerman KS, Approach to the anemias. In Goldman L (et al) *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia, Saunders, 2004; ISBN 07216-9652-X-P:967-968.
10. Fishbane. S Nissenon AR. The new FDA label for erythropoietin treatment: How does it affect hemoglobin target? *Kidney international* 2007; 72:806-13.
11. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, Boulton F, Bruce M, Cohen H, Duguid J, Knowles SM, Poole G, Williamson LM; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Br J Haematol*. 2001;113: 24-31.
12. Guías para el manejo de la enfermedad renal crónica – ERC – Basada en la Evidencia. Fundación para la investigación y desarrollo de la salud y la Seguridad Social. Ministerio de la Protección Social- Colombia, Bogota, 2005, 59-74.



13. Eschbach JW. Anemia in Chronic renal failure. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 905-11.
14. Erythropoiesis, erythropoietin, and iron metabolism in elective surgery: preoperative strategies for avoiding allogeneic blood exposure. Goldberg MA. *Am Surg* 1995; 170 (suppl 6): 37S-43S.
15. Kleinman S, Chan P, Robillard P. Risk associated with transfusion of cellular. Blood components in Canada. *Transf Med Rev* 2003; 17:120-62.
16. Dodd RY, Notari EP, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion* 20; 42:975-9.
17. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. Wiesen AR; Hospenthal DR; Byrd JC; Glass KL; Diehl LF. *Am Int Med*. 1994; 121: 278-30.



Guía 11

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL

- 11.1 Para el diagnóstico de anemia en los pacientes con trasplante renal rigen los mismos criterios aplicados en el diagnóstico de anemia en cualquier estadio de la ERC

➔ **Recomendación débil a favor**

- 11.2 El diagnóstico de anemia en los pacientes con trasplante renal en los estadios 1 y 2 de la ERC, sigue los mismos parámetros del diagnóstico de la anemia en la población general adulta, es decir, una Hb <13.5 g/dl en hombres y <12.0 g/dl en Mujeres

➔ **Recomendación débil a favor**

- 11.3 En los pacientes con trasplante renal en los estadios 3, 4 y 5 de la ERC el diagnóstico se efectúa con una Hb <11.0 g/dl

➔ **Recomendación débil a favor**

- 11.4 Se considera anémico todo paciente con trasplante renal, que después de 12 semanas no hayan recuperado los niveles de Hb propios de su función renal (estadio), o no los pueda sostener

➔ **Recomendación débil a favor**

- 11.5 Todo paciente trasplantado y anémico, con niveles de Hb diferentes al que le corresponde de acuerdo a su función renal (estadio), debe ser evaluado (por clínica y laboratorio), determinando su depuración renal, niveles de hierro, de ácido fólico, B12, inmunosupresores y otros factores propios del trasplante, antes de iniciar ESAs

➔ **Recomendación fuerte a favor**

- 11.6 El tratamiento con hierro y/o ESAs, en los pacientes con trasplante renal debe seguir el mismo esquema utilizado en los pacientes con ERC.

➔ **Recomendación débil a favor**

Comentario:

La anemia del paciente con trasplante renal implica en ocasiones un reto diagnóstico, porque además de los factores que intervienen en el desarrollo de la anemia de la ERC; tiene además características especiales de acuerdo a su depuración (estadio), tiempo de presentación después del trasplante, tipo de inmunosupresores y otros factores propios del trasplante. Pero a pesar de todos estos condicionantes, su enfoque debe ser similar al de cualquier paciente con ERC.

La prevalencia de la anemia en el post – trasplante (APT) varía del 20% al 80% (1), este rango tan amplio es dado por el nivel de Hb aceptado como diagnóstico. En un estudio retrospectivo con 92 pacientes con función renal estable al año, con una definición de anemia en hombres de una Hb <13 g/dl y en mujeres <12 g/dl, la prevalencia encontrada fue del 35.5% y 25 % a los 6 y 12 meses respectivamente (2). Los grandes estudios incluyendo el EUROPEO, TRESAM, con 4263 pacientes, definen la APT como una Hb <12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres. Sin embargo estudios adicionales con menor número de pacientes definen la APT, a partir de un nivel de Hb <11.5 g/dl en mujeres y <12 g/dl en Hombres (3, 4).

Por otra parte, el diagnóstico de APT debe hacerse 12 semanas después del trasplante, tiempo establecido para la recuperación de la función renal y la eliminación de varios factores relacionados con el post operatorio los cuales pueden disminuir en forma significativa los niveles de Hb. Se recomienda como primera opción, medir o estimar la tasa de filtración glomerular por un método confiable, ya sea de forma directa como el aclaramiento de creatinina en 24 horas, filtración glomerular isotópica (medicina nuclear) o de forma indirecta a través de las formulas de estimación, derivadas de la creatinina sérica y determinar finalmente el estadio de la ERC alcanzado. De acuerdo a estos parámetros, se define la APT de la siguiente manera: con niveles de Hb en los estadios 1, 2, similar al de la población general, es decir menor de 12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres; para los estadios 3, 4 y 5, el nivel no sólo para diagnóstico sino para su intervención se hace con Hb <11g/dl (4,5).

Es importante considerar que la mayoría de pacientes con trasplante renal tiene algún grado de

disfunción del injerto, aproximadamente el 70% de los pacientes a los 5 años tiene ERC estadio 3 o más; concomitantemente la APT está relacionada con el grado de disfunción del injerto. El estudio EUROPEO demostró que pacientes con creatinina sérica superior a 2 mg/dl tienen una prevalencia de APT del 68%, mientras que la prevalencia de APT es del 30% en pacientes con creatinina inferior a 2 mg/dl, con diferencias estadísticamente significativas, $p < 0.001$ (6-9).

La disfunción del injerto renal es un factor determinante en el desarrollo de APT. Los cambios en cuanto donante óptimo, o con criterios expandidos, las comorbidades del receptor y la inmunosupresión entre otras cosas, condicionan la función renal obtenida después del trasplante así (7):

- ESTADIO 1: 2.2%
- ESTADIO 2: 22.4%
- ESTADIO 3: 59,4%
- ESTADIO 4: 14.4%
- ESTADIO 5: 1.3%

El estudio EUROPEO, nos muestra claramente la asociación de la caída de la depuración renal y la presencia de APT (3):

- ESTADIO 1 (0%)
- ESTADIO 2 (2.9%)
- ESTADIO 3 (6.6%)
- ESTADIO 4 (27%)
- ESTADIO 5 (33%)

Otros factores implicados en el desarrollo de la APT son específicos de la población trasplantada y están en relación con factores como inmunosupresión, infecciones, malignidad, recaída de enfermedad glomerular o aparición de novo en el injerto, otras causas la podemos analizar en la tabla 6 (9).

La APT debe ser evaluada de acuerdo a los criterios utilizados en la ERC; es por ello que se clasifica como normocítica normocrómica y es atribuida a una deficiencia absoluta o relativa de los niveles de Epo circulante, pero puede tener otros factores agravantes como deficiencia de hierro, presencia de fenómenos inflamatorios y otras causas relacionadas con el trasplante. En su evaluación se debe incluir un hemograma completo el cual contenga: leucocitos, plaquetas, Hb, volumen corpuscular me-



Tabla 6. Factores implicados en la etiología de la APT

Drogas inmunosupresoras:
1. Inhibidores de la síntesis de las purinas: Azatioprina y Micofenolatos
2. Inhibidores de la mTOR: Sirolimus, Everolimus
Otros Medicamentos:
1. Inhibidores de la enzima convertidora o del receptor de la Angiotensina II
2. Otros: antivirales, antimicrobianos, etc.
Anemias hemolíticas:
1. Síndrome hemolítico urémico
2. Anemia hemolítica alo-inmune
Infecciones virales: Citomegalovirus, Parvovirus B19
Neoplasias: Enfermedad linfoproliferativa post trasplante, otras neoplasias

dio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), ferritina serica , porcentaje de saturación de la transferrina y recuento de reticulocitos . Otros estudios como contenido de la Hb de los reticulocitos, porcentaje de GR hipocrómicos, niveles de ácido fólico, niveles de B12, marcadores de hemólisis, receptor soluble de la transferrina, etc, se pueden requerir según resultado de estudios iniciales y al criterio clínico

El déficit de hierro es un factor importante en el desarrollo de APT. La prevalencia de ferropenia depende del método usado para definirla; cuando se emplea en los estudios niveles de ferritina inferior a 100 ng/ml, y una saturación de transferrina menor del 20%, la prevalencia varía entre el 25 -40%.

La prevalencia de ferropenia es mayor durante los 6 primeros meses del trasplante renal debido al aumento en el uso de los depósitos endógenos de hierro por el aumento en la eritropoyesis en la medida en que aparece función del injerto, es por ello que se recomienda el estudio ferrocinético en los pacientes con APT persistente en fases tempranas (10,11).

La inmunosupresión, principalmente los medicamentos antiproliferativos como Azatriopina y Micofenolato (MMF), y los inhibidores de la señal de proliferación (inhibidores m-TOR), se han asociado con aumento en la frecuencia de APT, principalmente cuando se combinan o cuando se usan en pacientes con disfunción del injerto renal (12).

Un estudio retrospectivo con una muestra de más de 200 pacientes trasplantados en los que se utilizó Sirolimus como parte del tratamiento inmunosupresor, se encontró APT en un 60%, Este porcentaje fue el doble que el presentado por aquellos que utilizaron MMF (12). Cabe señalar que es un hecho conocido que el Sirolimus inhibe la eritropoyesis al bloquear el receptor de la eritropoyetina, (13). El uso de terapias de inducción basadas en depleción de linfocitos (timoglobulina, alemtuzumab), se asocia con un aumento en la prevalencia de APT durante los primeros meses post-trasplante. Algunos medicamentos como los IECAs y ARA II a dosis altas se asociaron en el estudio EUROPEO a aumento en el riesgo de APT (3,10, 14).

Otras causas a considerar relacionadas con el desarrollo de APT, específicas de esta población, son el uso de terapia antiviral para citomegalovirus, como ganciclovir o valganciclovir; infecciones por citomegalovirus, parvovirus B19 (15) y otros herpesvirus; así mismo el desarrollo de síndrome hemolítico urémico (SHU) de novo (16) o el rechazo del injerto (17).

La APT se ha asociado a aumento en la mortalidad cardiovascular y falla del injerto renal durante el seguimiento. Un estudio de cohorte prospectivo con 938 pacientes de trasplante renal, encontró en el análisis multivariado que la presencia de APT se asocia con un riesgo relativo (RR) de 1.69 de mortalidad por causas cardiovasculares y de un RR de 2.69 para falla tardía del injerto renal (18). Por otra parte, en un análisis multivariado del trasplante renal o renal -páncreas, Djamaali y col. (19), encontró que los pacientes con Hto. >30 % tuvieron menos eventos cardiovasculares (IM, Muerte cardiovascular, ICC) al compararlos con los paciente con Hto <30 el cual se asoció con más eventos cardiovasculares a los 6 meses (RR =0.65, p=0.22). Imoagene-Oyedeki y col. (20), observaron que pacientes con una Hb <12 g/dl, tuvieron una supervivencia inferior (p=0.02) y una proporción más alta de muerte por eventos car-

diovasculares (6.3 5 versus 2.25, $p = 0.017$), comparados con pacientes con Hb normal. Finalmente Winkelmayer y col. (21) reportaron una asociación de niveles de Hb < 10 g/dl con mayor riesgo de muerte y pérdida de los injertos.

La deficiencia de hierro es un factor importante como agente etiológico de la APT. Los parámetros e indicaciones para iniciar terapia sustitutiva con hierro, son similares a los utilizados en los pacientes con alguno grado de ERC: La suplementación con hierro debe iniciarse en los estadios 1 y 2 cuando la ferritina sea inferior a 20 ng/ml con TSAT $< 15\%$; y en los estadios 3 y 4 con ferritina < 100 ng/ml y TSAT $< 20\%$. En los pacientes con estadio 5 de la ERC, se debe seguir los protocolos de manejo previamente establecidos en esta guía, en los capítulos iniciales.

En pacientes con ferritina > 200 ng/ml y TSAT inferior a 20%, se deben realizar estudios adicionales como porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (CHR) o, proteína C reactiva (ultrasensible), debido a la posibilidad de que en este subgrupo exista un déficit funcional de hierro o inflamación crónica.

Es importante destacar que un estudio reciente con 438 pacientes con APT, en el cual se evaluó la correlación de los diferentes índices ferrocinéticos y el grado de anemia, se encontró que el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos mayor al 2.5% fue el índice que más se correlacionó con el grado de anemia en esta población, por encima de la TSAT y niveles de ferritina, en una población de pacientes con función renal normal o cercana a lo normal (estadio 1 y 2)

En cuanto a la vía de administración de hierro en la población trasplantada la recomendación es semejante al de la población con ERC en fase predialítica. En este caso la evidencia demuestra que puede iniciarse el tratamiento con la administración de hierro oral y ante la mala complacencia del paciente, intolerancia digestiva o fallo en obtener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda indicar la vía intravenosa.

El uso de ESAs en el período post trasplante temprano para lograr corrección del nivel de Hb no tiene estudios grandes que lo respalden. Dos estudios prospectivos, con pequeño número de pacientes, demostraron que el uso de ESAs en

las fases iniciales del trasplante se asocia con una mayor velocidad de corrección en el grupo que recibió ESAs, logrando metas en el primer mes; sin embargo al 3° mes post trasplante los dos grupos presentaron igual nivel de Hb. Este aumento en la velocidad de corrección no se asoció con cambios en los desenlaces cardiovasculares o con la función del injerto renal.

En situación de APT después del tercer mes del trasplante, una vez efectuado el estudio ferrocínico y corrección de la ferropenia si ésta estuviera presente, así como de otras posibles causas de anemia, la utilización de ESAs mostró un beneficio.

Es necesario tener en cuenta que un subgrupo de pacientes requiere dosis mayores de ESAs que las usualmente recomendadas debido a algún grado de resistencia a la eritropoyetina por factores relacionados directamente con el trasplante.

La mayoría de estudios con ESAs en pacientes con APT inician con dosis de eritropoyetina entre 100-150 UI/kg/semana, con ajustes cada 4-6 semanas de acuerdo a la respuesta. La mayoría de los estudios en esta población son con eritropoyetina de vida media-corta. No existen en la actualidad estudios disponibles con el empleo de ESAs de vida mediana-larga. Por lo tanto se deja a juicio del médico tratante el uso de otras formas de ESAs en este subgrupo de pacientes (9, 22, 23).

Bibliografía

1. Afzali B, Al-khoury S, Shah N, et al. Anemia after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:519-36.
2. Turkowski-Duhen A, Kamar N, Cointault O, et al. Predictive factors of anemia within the first year post renal transplant. *Transplantation* 2005; 80:903-9.
3. Vanrenterghem Y, Ponticelli C, Morales JM, Abramowicz D, Baboolal K, Eklund B, Kliem V, Legendre C, Morais Sarmento AL, Vincenti F. Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey. *Am J Transplant*. 2003;3(7):835-45.
4. Miles A M, Markel M, Daskalakis P, Sunrani N, Hong J, Sommer Bruce, Friedman E. Anemia following renal transplantation: Erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant* 1997; 11: 313-15.
5. NICE (2006) Anaemia Management in People with Chronic Kidney Disease. London: NICE.
6. Shibagaki Y, and Shetty A. Anaemia is common after kidney transplantation, especially among African Americans. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2368-73.

7. Shah N, Al-Khoury S, Afzal B, Covic A, Roche A, Marsh J, Macdougall L, Goldsmith D. Posttransplantation anemia in adult renalallograft recipients: Prevalence and predictors. *Transplantation* 2006; 81: 1112-8.
8. Winkelmayer WC, Chandraker A, Brookhart MA, Kramar RH, Sunder P. A prospective study of anaemia and long-term outcomes in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:3559-66.
9. *Jornal Brasileiro de Nefrologia. JBN Diretriz para o Tratamento da Anemia no Paciente com doença Renal Crônica* 2007;29 (supl 4) 1-32.
10. Nampoory MRN, Johnny KV, Al-Hilali N, Seshadri MS, and Kanasabhapathy. Erythropoietin deficiency and relative resistance cause anaemia in post-renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:177-181.
11. Lorenz M, et al. Anemia and iron deficiencies among long term renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 794 - 7.
12. Augustine JJ, Knauss TC, Schulak JA, Bodziak K A, Siegel CH, Hricik DE. Comparative effects of sirolimus and mycophenolate mofetil on erythropoiesis in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 2001-6.
13. Jaster R, Bittorf T, Klinken SP, et al. Inhibition of proliferation but not erythroid differentiation of j2E cells by rapamycin. *Biochem Pharmacol* 1996; 51:1181-5.
14. Heinze et al. Angiotensin – converting enzyme inhibitor or angiotensin II type 1 receptor antagonist therapy is associated with prolonged patient and graft survival after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:889-99.
15. Egbuna et al. A cluster of parvovirus B19 infections in renal transplant recipients: a prospective case series and review of the literature. *Am J Transplant* 2006; 6: 225 -31.
16. Pontecelli et al. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. *Transpl Int* 2006; 19:789-94.
17. Van Biesen W, Vanholder R, Veys NC, Verbeke F, Lameire N. Efficacy of erythropoietin administration in the treatment of anemia immediately after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 367 - 368.
18. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, Rosivall L, Remport A, Novak M, Mucsi I. Anemia is associated with mortality in kidney – Transplanted patients –A prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7: 818-824
19. Djamali A, Becker YT, Simmons WD, et al. Increasing Hematocrit reduces early posttransplant cardiovascular risk in diabetic transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76:816-20.
20. Imoagene-Oyedeji AE, Rosas SE, Doyle AM, et al. Posttransplantation anemia at 12 months in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil: risk factors and implications for mortality. *J Am Soc Nephrol*, 2006; 17:3240-7.
21. Winkelmayer WC, Lorenz M, Kramar R, et al. Percentage of hypochromic red blood cell is an independent risk factor for mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4:2075-81.
22. Muirhead N. Erythropoietin and renal Transplantation. *Kidney Int Supp.* 1999; 69:S86-92.
23. Miles AM, Markell MS, Daskalakis P, Sumrani NB, Hong J, Sommer BG, Friedman EA. Anemia following renal transplantation: erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant.* 1997;11(4):313-5.