



Capítulo 26

Anemia en diálisis

Juan Manuel López Gómez, Soraya Abad Estébanez

1. INTRODUCCIÓN

2. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

- 2.1. Beneficios del tratamiento
- 2.2. Ferroterapia
- 2.3. Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)
- 2.4. Otras medidas terapéuticas

3. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica, que aumenta conforme disminuye el filtrado glomerular, y precisa tratamiento en muchos casos desde los estadios 3 y 4. Suele ser de tipo normocítico y normocrómico, con un recuento normal de reticulocitos y bien tolerada hasta fases avanzadas de la enfermedad renal crónica. Una vez que se inicia el tratamiento sustitutivo con diálisis, la anemia se agrava, y es habitual que el 85-90% de los pacientes precisen tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

La causa principal de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica es la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO) por el riñón, de modo que aunque los niveles séricos de esta hormona son similares a los de la población general, están desproporcionadamente bajos para el nivel de hemoglobina que presentan.

La EPO es una glucoproteína con un peso molecular de 30.400 daltons, que se produce en las células endoteliales de los capilares peritubulares en respuesta a la hipoxia. En la médula ósea estimula la serie hematopoyética a distintos niveles del proceso de maduración del eritrocito.

Además del déficit de EPO en la enfermedad renal crónica, existen otras causas potenciales de anemia que quedan reflejadas en la **tabla 1**.

Tabla 1
Causas de anemia en la enfermedad renal crónica

- Producción inadecuada de eritropoyetina
- Deficiencia de hierro
- Hemólisis
- Pérdidas de sangre (digestivas, por hemodiálisis, en análisis, etc.)
- Deficiencias de ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina C o carnitina
- Inflamación
- Malnutrición
- Uremia *per se*
- Hiperparatiroidismo secundario
- Intoxicación aluminica
- Hiperesplenismo (rara)
- Hipotiroidismo

2. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

El tratamiento específico de la anemia renal es el empleo de AEE en asociación con ferrotterapia adecuada, sin olvidar compensar posibles deficiencias nutricionales que pueden aparecer como resultado de las restricciones dietéticas, la anorexia y las pérdidas en diálisis.

2.1. Beneficios del tratamiento

En muchos casos, la respuesta al tratamiento es tan favorable que la sola corrección de la anemia ha demostrado que muchos de los síntomas tradicionalmente achacados al estado urémico son atribuibles a la anemia y re-verten tras su corrección.

La mejoría de la anemia tras el tratamiento se asocia a beneficios cardiovasculares como la disminución de la masa del ventrículo izquierdo y del gasto cardíaco, junto con menor incidencia de angina y de episodios de insuficiencia cardíaca congestiva. La mejoría de la hipoxia favorece el aumento de las resistencias periféricas con mejor tolerancia hemodinámica en la hemodiálisis.

Los beneficios no cardiovasculares del tratamiento de la anemia quedan reflejados en la **tabla 2**.

2.2. Ferrotterapia

2.2.1. Principios

Los mecanismos más frecuentes de la ferropenia son las pérdidas sanguíneas gastrointestinales en los dializadores y líneas de diálisis, así como las

Tabla 2
Efectos beneficiosos no cardiovasculares de los agentes estimulantes de la eritropoyesis

- Mejoría de la capacidad para el ejercicio
- Mejoría de la hemostasia y de la función plaquetaria
- Mejoría del apetito y del estado nutricional
- Mejoría de la función sexual (impotencia)
- Mejor tolerancia al frío
- Mejoría de las alteraciones del sueño
- Mejoría de la calidad de vida (función cognitiva, depresión)
- Mejoría del prurito
- Mejoría del crecimiento en niños
- Mejoría de la miopatía
- Menor necesidad de transfusiones y título de anticuerpos citotóxicos

extracciones para análisis y la malabsorción intestinal de hierro relacionada con la ingesta de bloqueadores H_2 , inhibidores de la bomba de protones y quelantes de fosfatos.

La hepcidina es una proteína sintetizada por el hígado que regula la absorción intestinal de hierro y su disponibilidad. En casos de infección aguda o inflamación se estimula su síntesis hepática y aumenta su concentración sérica, que bloquea la absorción intestinal de hierro y favorece su secuestro en el sistema reticuloendotelial. Por tanto, la utilización del hierro está disminuida en casos de inflamación, y esta alteración está preferentemente mediada por la hepcidina.

El diagnóstico de ferropenia se basa fundamentalmente en la determinación de ferritina sérica y del índice de saturación de la transferrina (IST). Otros parámetros menos utilizados y su significado clínico quedan reflejados en la **tabla 3**. Sin embargo, la ferritina puede comportarse como un reactante de fase aguda, y en esas situaciones es un mal marcador de los depósitos de hierro. En aquellos casos con niveles elevados de ferritina sérica y con un IST inferior al 20% están indicados los suplementos de hierro (estudio DRIVE).

El tratamiento con AEE incrementa las necesidades de hierro, de modo que la cantidad de hierro ingerida oralmente, incluso con suplementos diarios, no es suficiente para una adecuada eritropoyesis. Por ello, con frecuencia es necesaria la administración de suplementos de hierro por vía parenteral. En la **tabla 4** se describen los preparados de hierro más empleados en administración intravenosa, así como la frecuencia de efectos adversos. La sal férrica más recientemente incorporada al arsenal terapéutico es la carboximaltosa, con la que todavía existe poca experiencia, pero que permite

Tabla 3
Parámetros de detección de ferropenia y significado

Parámetro	Significado	Ferroterapia si:
Ferritina sérica	Depósitos tisulares	<200 µg/l en hemodiálisis y <100 µg/l en diálisis peritoneal
Índice de saturación de transferrina	Hierro funcional	<20%
% de hematíes hipocrómicos	Hierro incorporado a hematíes	<10%
Otros parámetros menos utilizados: <ul style="list-style-type: none"> • Ferritina eritrocitaria • Concentración de receptores de transferrina • Protoporfirina eritrocitaria libre 		

Tabla 4
Sales de hierro para administración parenteral

Compuesto	Fe-elemento (mg/ml)	Efectos adversos/millón de dosis	Uso	Preparado
Fe-dextrano	50	3,3	i.m., i.v.	Inferón®
Fe-gluconato	12,5	0,9	i.v.	Ferlecit®
Fe-sacarato	20	0,6	i.v.	Venofer®
Fe-carboximaltosa			i.v.	Ferinject®

i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

administrar hasta 1.000 mg por vía intravenosa en una sola dosis con buena tolerancia. Tiene especial interés en pacientes en prediálisis, en diálisis peritoneal o en hemodiálisis domiciliaria.

Actualmente, la administración de hierro dextrano es excepcional por sus potenciales efectos adversos. Con el resto de los preparados los efectos adversos son mucho más raros. Sin embargo, es recomendable efectuar una administración inicial de prueba con dosis bajas y velocidad de infusión lenta para asegurar la ausencia de complicaciones.

2.2.2. Objetivos del tratamiento

Dado que la ferropenia es la causa más importante de respuesta inadecuada a los AEE, es recomendable iniciar el tratamiento con suplementos de

hierro hasta alcanzar los niveles mínimos de los depósitos férricos antes de comenzar con AEE. Los niveles adecuados para iniciar el tratamiento con AEE en pacientes en hemodiálisis quedan señalados en la **tabla 5**. Para pacientes en diálisis peritoneal o en prediálisis, la ferritina sérica debe ser superior a 100 ng/dl. Existe poca evidencia sobre los niveles máximos recomendables, pero en principio parece razonable actuar con moderación, y no superar niveles de ferritina sérica de 500 ng/ml o un IST del 50%.

2.2.3. Efectos adversos

El efecto más destacable es la reacción anafiláctica, aunque su frecuencia es muy rara con los nuevos preparados. Sin embargo, se han descrito otros efectos negativos que van asociados a la capacidad del hierro intravenoso para generar radicales libres y peroxidación lipídica. En algunos estudios se ha descrito un riesgo mayor de infección grave y mortalidad, aunque estos datos no han sido confirmados en otros estudios.

2.3. Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)

La introducción de la EPO recombinante hace más de dos décadas, la llegada de otros AEE y su uso generalizado en pacientes en diálisis ha convertido la anemia en un problema secundario, ya que su efecto es dependiente de la dosis y es posible alcanzar niveles normales de hemoglobina. Sin embargo, estudios recientes con un amplio número de pacientes y diseños adecuados están haciendo cuestionar conceptos hasta ahora aceptados en los objetivos diana de hemoglobina que alcanzar.

En la actualidad, en España se dispone de cuatro AEE, que se diferencian básicamente por su semivida de eliminación. Sus características se reflejan en la **tabla 5**. Todos los AEE son seguros e igualmente eficaces cuando se emplean con arreglo a la ficha técnica. El incorporado más recientemente al

Tabla 5			
<i>Farmacocinética de los agentes estimulantes de la eritropoyesis*</i>			
Agente	Vía intravenosa	Vía subcutánea	Administración
Epoetina α	6,8 \pm 2,7	19,4 \pm 10,7	1-3 veces/semana
Epoetina β	8,8 \pm 2,2	24,2 \pm 11,2	1-3 veces/semana
Darbepoetina α	25,3 \pm 2,2	48,8 \pm 5,2	Semanal, quincenal
CERA (epoetina- β pegilada)	133 \pm 9,8	137 \pm 21,9	Quincenal, mensual

*Semivida en horas calculada en sujetos voluntarios sanos, salvo para darbepoetina α , calculada en población en diálisis peritoneal.

mercado es el activador continuo del receptor de la eritropoyetina (CERA), una EPO- β a la que se añade un grupo polietilenglicol, que le confiere la semivida más larga y permite su empleo en dosis única mensual. La darbepoetina α es un AEE similar a la EPO a la que incorpora varias moléculas de ácido siálico, lo que modifica su farmacocinética multiplicando por tres su semivida cuando se administra por vía intravenosa. Estas características hacen posible su administración quincenal con eficacia. Las principales ventajas de los AEE de larga duración están en los pacientes en domicilio, que incluyen los que presentan una enfermedad renal crónica sin diálisis, los sometidos a diálisis peritoneal y los portadores de un trasplante renal funcionante.

2.3.1. Pautas de tratamiento

Una vez replecionados los depósitos de hierro, se inicia tratamiento con AEE cuando los niveles de hemoglobina son inferiores a 11 g/dl. No obstante, cada vez es más frecuente que el paciente en diálisis siga tratamiento para su anemia desde fases avanzadas de la enfermedad renal crónica, con lo que sólo habrá que ajustar la dosis.

En pacientes en hemodiálisis, es preferible la administración intravenosa, mientras que la vía subcutánea es de elección en pacientes con enfermedad renal crónica, en diálisis peritoneal o con trasplante renal.

En hemodiálisis, la dosis media inicial puede estimarse en 6.000-9.000 UI/semana de EPO- α o EPO- β , administradas en una, dos o tres veces. La dosis equivalente de darbepoetina α es de 30-45 μ g/semana (factor de conversión 1:200). La dosis recomendada de CERA es de 50-100 μ g cada 15 días para pasar luego a una única dosis doble mensual. En pacientes con enfermedad renal crónica, en diálisis peritoneal o en trasplantados renales, las dosis son inferiores.

El hematocrito y la hemoglobina deben ser controlados al menos mensualmente. En casos de infección o de estados inflamatorios agudos, los controles se realizan con más frecuencia. Los depósitos de hierro deben mantenerse por encima de los valores recomendados en todo momento.

Las cifras de hemoglobina diana se han reducido en los últimos años a la vista de algunos efectos cardiovasculares adversos descritos en algunos ensayos clínicos, de modo que las guías de actuación clínica recomiendan mantener concentraciones de hemoglobina de 11-12 g/dl sin pasar de 13 g/dl con carácter general. En pacientes con antecedentes cardiovasculares graves y en diabéticos es recomendable no superar los 12 g/dl.

Si la respuesta es insuficiente, se aumenta la dosis en un 25-50% hasta alcanzar las cifras de hemoglobina diana, y en caso de que los niveles sean superiores a 12 g/dl se reducirán las dosis un 25%.

Dosis de EPO mayores de 250 UI/kg/semana o sus equivalencias en otros AEE deben hacer pensar en algún tipo de resistencia.

Una vez alcanzadas las cifras de hemoglobina diana, las dosis se ajustarán según la evolución de la anemia.

2.3.2. Efectos adversos

La experiencia clínica acumulada con el uso de los AEE ha dado lugar a que los efectos indeseables sean muy escasos. La **tabla 6** resume los más relevantes. El aumento del hematocrito da lugar a una disminución del agua plasmática, y ello ocasiona una disminución de la eficacia depurativa de la hemodiálisis. Por otro lado, provoca un aumento de la viscosidad sanguínea, lo que puede contribuir a incrementar la coagulación de los dializadores, especialmente cuando se emplean técnicas de hemodiafiltración en posdilución.

En casos aislados, se ha descrito un incremento de la presión arterial en relación con un incremento rápido de los niveles de hemoglobina. No está claro cuál puede ser el mecanismo implicado, aunque se acepta la existencia de un efecto directo de los AEE sobre la célula endotelial. En casos de hipertensión arterial incontrolada no estaría indicado el empleo de AEE.

En la actualidad, la aplasia pura de células rojas es una complicación excepcional, que se produce por la aparición de anticuerpos tipo IgG específicos frente a los AEE. El resultado es una anemia grave hiporregenerativa, con niveles muy bajos de reticulocitos y ausencia casi completa de precursores de glóbulos rojos en la médula ósea. A finales de la década de 1990, se produjo un aumento brusco de su incidencia, que se relacionó con algunos de los cambios efectuados en el proceso de fabricación de una EPO- α , y que fue especialmente llamativo cuando se administraba por vía subcutánea.

2.3.3. Hiporrespuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis

En general, la respuesta a los distintos AEE es muy variable de unos pacientes a otros, pero cuando la hemoglobina no aumenta con arreglo a lo espe-

Tabla 6

Efectos adversos potenciales del tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

- Disminución de la eficacia en hemodiálisis
- Hemoconcentración intradializador en hemodiafiltración (mayor presión transmembrana)
- Trombosis del acceso vascular (rara)
- Empeoramiento de la hipertensión (rara)
- Convulsiones (raras)
- Aplasia pura de células rojas (rara)

rado tras el tratamiento con un AEE, debe sospecharse un proceso intercurrente o alguna deficiencia nutricional que esté alterando la respuesta eritropoyética. Las causas más frecuentes de respuesta insuficiente a los AEE quedan recogidas en la **tabla 7**.

En la actualidad, no existe una definición precisa de hiporrespuesta a los AEE. Sin embargo, con el fin de establecer un criterio objetivo de dosis/respuesta, se ha venido empleando el cociente entre la dosis de EPO (en UI/kg/semana) o el equivalente para otros AEE y la concentración de hemoglobina (en g/dl), conocido como índice de resistencia eritropoyético. Esta relación permite identificar aquellos pacientes con pobre respuesta, cuando es superior a 25 UI semanales de EPO/kg de peso/g/dl.

En ocasiones, la causa de la hiporrespuesta puede ser totalmente asintomática y es preciso investigar factores de comorbilidad asociada que puedan estar condicionando el empeoramiento de la respuesta eritropoyética. No obstante, la deficiencia de hierro continúa siendo la causa más frecuente de respuesta insuficiente, seguida de estados de inflamación de origen múltiple.

2.4. Otras medidas terapéuticas

- **Vitamina C.** Se ha recomendado como coadyuvante al tratamiento con AEE, por su capacidad para movilizar el hierro desde sus depósitos

Tabla 7

Causas de hiporrespuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis

- Deficiencia de hierro
- Sangrado activo (más frecuente digestivo y ginecológico)
- Inflamación
- Infección/sepsis
- Neoplasias malignas
- Hiperparatiroidismo secundario (mejora tras paratiroidectomía)
- Intoxicación alumínica
- Malnutrición y deficiencias vitamínicas
- Interacción por fármacos (teofilina, IECA, ARA II, inmunosupresores)
- Materiales bioincompatibles en hemodiálisis
- Mala calidad del agua para hemodiálisis
- Hipotiroidismo
- Dosis insuficiente de diálisis
- Síndrome de intolerancia al injerto renal no funcionante
- Desarrollo de aplasia pura de células rojas (rara)
- Oxalosis
- Hospitalización

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

y como agente antioxidante. La dosis recomendada es de 300 mg por vía intravenosa poshemodiálisis infundida.

- **Andrógenos.** Fueron muy utilizados en la era pre-EPO, pero en la actualidad su empleo no está justificado por los potenciales efectos secundarios.
- **L-carnitina.** Algunos estudios no controlados han sugerido que su empleo por vía intravenosa puede disminuir las necesidades de AEE, pero no existen evidencias suficientes para recomendar su uso rutinario.
- El empleo de **agua ultrapura** en diálisis, **materiales biocompatibles**, dosis adecuadas de **heparina** para evitar que los dializadores queden repetidamente con restos hemáticos, así como la minimización de flebotomías para análisis sanguíneos pueden ayudar a optimizar el efecto de los AEE.

3. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;27:339:584-90.
- Bradbury BD, Wang O, Critchlow CW, Rothman KJ, Heagerty P, Keen M, et al. Exploring relative mortality and epoetin alfa dose among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2008;51:62-70.
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
- Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1274-82.
- Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:726-33.
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. 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.
- Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, Jofre R, Valderrábano 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;11:335-42.
- NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2006;47(Suppl 4):S1.

- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:474.
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:94-111.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
- Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:3154-65.