

Anemia en insuficiencia renal crónica

*Dra. Sagrario Soriano
Servicio Nefrología. Hospital U. Reina Sofía de Córdoba.*

Las causas de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) son múltiples, aunque la carencia relativa de eritropoyetina (EPO) desempeña un papel fundamental. La EPO se produce en las células peritubulares renales en respuesta a la hipoxia local. En individuos no urémicos, los niveles plasmáticos de EPO son aproximadamente de 10 mU/ml y aumentan hasta 100 mU/ml cuando el hematocrito desciende hasta el 30%. En pacientes urémicos en tratamiento sustitutivo en diálisis, los niveles plasmáticos de EPO son de aproximadamente 20 mU/ml.

El inicio de la diálisis puede mejorar la anemia debido a la eliminación de toxinas urémicas que inhiben la producción de EPO endógena. Sin embargo, la administración de EPO exógena es necesaria para mantener unos niveles adecuados de hemoglobina (10g/dl)

La causa secundaria más importante de anemia en pacientes en diálisis es el déficit de hierro que acompaña al aumento de las pérdidas de sangre debidas a sangrado gastrointestinal y pérdidas frecuentes en líneas - dializador. Otras causas de anemia en pacientes en diálisis son: la hemólisis, intoxicación por aluminio infección e inflamación crónica, hiperparatiroidismo e inadecuada diálisis. Algunos autores sugieren que la hemodiálisis de alto flujo con membranas biocompatibles, puede contribuir a mejorar la respuesta a la EPO.

EVALUACIÓN DE LAS RESERVAS ORGÁNICAS DE HIERRO

Antes de iniciar tratamiento con EPO debe evaluarse el balance de hierro del individuo.

a) Medir el nivel sérico de ferritina. El nivel sérico de ferritina es un índice de las reservas de hierro. En pacientes en diálisis con reservas de hierro normales, la concentración sérica de ferritina está por encima de 100 mg/l. En pacientes en diálisis y valores de ferritina sérica menores de 100 mg/l es sugestivo de déficit de hierro y requieren tratamiento adicional.

b) Saturación de la transferrina. El porcentaje de saturación de la transferrina se calcula: $\text{Saturación \%} = 100 \times \frac{\text{hierro sérico}}{\text{TIBC}}$. El TIBC es la capacidad total de unión del hierro. Se recomienda mantener los niveles de saturación de la transferrina por encima del 20%.

c) Concentración de hemoglobina en los hematíes. Los eritrocitos en la insuficiencia renal son típicamente normocíticos y normocrómicos. Los cambios hacia microcíticos e hipocrómicos sugieren déficit de hierro, toxicidad por aluminio y con menos frecuencia talasemia.

CORRECCIÓN DEL DÉFICIT DE HIERRO

La corrección del déficit de hierro debería iniciarse antes de iniciar el tratamiento con EPO; aproximadamente un mes de tratamiento previo con hierro suele ser suficiente para que la EPO sea eficaz.

Suplementos de hierro oral. Se administra en forma de fumarato, sulfato o gluconato ferroso. La dosis es de 100-150 mg/día. Se absorbe en duodeno y yeyuno proximal y los alimentos interfieren su absorción, por lo que se debería administrar en un período de dos horas tras la ingesta de alimentos. Puede producir molestias gastrointestinales, incluyendo náuseas, dispepsia, cólicos abdominales y estreñimiento. Su absorción se reduce en la aclorhidria y en tratamiento concomitante con bloqueantes H₂

Suplementos de hierro parenteral. Los pacientes en hemodiálisis con niveles séricos de ferritina menor de 100 mg/l y en tratamiento con EPO, a veces no absorben suficiente hierro oral, por lo que debería considerarse el tratamiento con hierro parenteral desde el inicio. El producto administrado es hierro dextrano y la vía preferida es la intravenosa. Se han descrito reacciones anafilácticas al hierro intravenoso, que suelen producirse en los primeros minutos y pueden provocar hipotensión, síncope, púrpura, disnea y cianosis.

FORMA DE INFUSIÓN DEL HIERRO INTRAVENOSO

-Infusión rápida durante los últimos 30 minutos de la hemodiálisis. Causa una sobresaturación de la transferrina mayor del 100%, aumentando los niveles de hierro libre en la circulación y agravando los efectos secundarios del hierro.

-Infusión lenta durante toda la hemodiálisis. Elimina la sobresaturación de la transferrina, evitando así los efectos secundarios.

TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

Antes de iniciarlo se debería corregir el déficit de hierro y controlar la tensión arterial. Mantener la ferritina sérica mayor de 100 mg/l y la saturación de transferrina por encima del 20%.

Se puede administrar por vía intravenosa, intramuscular e intraperitoneal. La administración subcutánea es la más eficaz. Cuando se administra por vía intravenosa, suele infundirse al final de la sesión de diálisis, aunque la eliminación por diálisis es de escasa cuantía. La dosis de inicio es de 25 U/Kg tres veces a la semana.

La vida inedia del fármaco de forma intravenosa es de 8 horas y subcutánea de unas 18 horas. La respuesta a la EPO. EPO se mide utilizando el recuento de reticulocitos en sangre o una determinación semanal prediálisis del hematocrito o hemoglobina. Si después de 3-4 semanas de iniciar tratamiento con EPO, no existe un aumento en el hematocrito, la dosis podría incrementarse en 12,5 U/Kg. El hematocrito deseado prediálisis es de 30-34% en pacientes en hemodiálisis y quizás algunos puntos más en diálisis peritoneal.

EFFECTOS BENEFICIOSOS DE LA UTILIZACIÓN DE EPO

- Su amplio uso ha disminuido el número de transfusiones, con efecto beneficioso en el grado de presensibilización para el trasplante renal.
- Mejoría en la función sexual, describiéndose un aumento de testosterona en el varón y de LH y estradiol en la mujer.
- Aumento del apetito y menor cansancio.
- Cuando la tensión arterial está controlada puede producirse regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

CAUSAS DE RESISTENCIA A LA EPO

1) Infradosificación

Es necesario individualizar la dosis de EPO en cada paciente. Si no han existido cambios en los valores de hemoglobina y hematocrito después de 3-4 semanas de tratamiento, debería aumentarse la dosis o considerar otras causas contribuyentes a la anemia.

2) Déficit de hierro

Los pacientes que inician diálisis suelen tener reservas de hierro normales, que se van depleccionando después de iniciar el tratamiento con EPO. El aumento de las necesidades de hierro se debe al rápido aumento en la producción de hemoglobina, en algunos pacientes un factor contribuyente puede ser la frecuente pérdida de sangre.

3) Toxicidad por aluminio

Muy rara actualmente. El déficit de hierro puede aumentar la absorción intestinal de aluminio, sobre todo a utilizar quelantes de fósforo con aluminio.

4) Pérdidas sanguíneas

La pérdida de sangre residual en el dializador y en las líneas del circuito de diálisis o la frecuente coagulación del dializador incrementarán la dosis necesaria de EPO y pueden exacerbar el déficit de hierro. Los frecuentes análisis de sangre son otra fuente de pérdidas sanguíneas.

5) Infección-inflamación crónica

Pueden provocar una disminución en la respuesta a la EPO

6) Hiperparatiroidismo secundario

La respuesta a la EPO puede estar disminuida en los pacientes con niveles séricos elevados de hormona paratiroidea (PTH), la causa puede deberse a la fibrosis medular inducida por el hiperparatiroidismo.

EFFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA

- Hipertensión. Aproximadamente en un tercio de los pacientes en tratamiento con EPO puede empeorar la hipertensión, Algunos estudios sugieren que la EPO tiene un efecto vasoconstrictor directo sobre los vasos sanguíneos, posiblemente a través de la endotelina. Otra explicación podría ser el aumento de la viscosidad sanguínea producido al elevarse el hematocrito. El control adecuado de la tensión arterial es muy importante durante el tratamiento con EPO.
- Fenómenos trombóticos. Se ha descrito un aumento en la incidencia de episodios trombóticos en fístulas y sobre todo en injertos arteriovenosos durante el tratamiento con EPO. La EPO puede tener directa o indirectamente un aumento en la actividad procoagulante, entre los factores implicados están el aumento de hematocrito, aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la proteína C-S.

TRATAMIENTO COADYUVANTE DE LA ANEMIA

1) Dosis de diálisis adecuada

Algunos autores han apreciado un hematocrito más alto en pacientes tratados con protocolos de diálisis de alta eficacia, lo que sugiere mejor eliminación de algunos inhibidores urémicos de la eritropoyesis no identificados hasta el momento actual,

2) Minimizar las pérdidas sanguíneas

Mantener una anticoagulación adecuada durante la hemodiálisis, minimizando así el riesgo de coagulación accidental del dializador. Al final de cada sesión de diálisis se debe devolver la sangre del circuito extracorpóreo utilizando suero fisiológico para que la cantidad de sangre que quede en el dializador sea mínima.

3) Suplementos vitamínicos

Las deficiencias en vitaminas hidrosolubles de los pacientes en diálisis se debe a ingesta escasa, alteración en su absorción y pérdida en el líquido de diálisis.

- Déficit de folato-B12. Los cambios megaloblásticos sugieren la presencia de un déficit de folato o vitamina B 12, aunque también puede verse en los pacientes tratados con EPO. Se pueden medir los niveles séricos de folato B12 si la anemia es megaloblástica.

- Ácido ascórbico (vitamina C) Algunos pacientes en tratamiento con EPO y hierro han desarrollado resistencia a la EPO. En ellos se ha observado unas saturaciones de transferrina bajas y depósitos tisulares de hierro aumentados, El tratamiento con vitamina C puede favorecer la movilización de hierro de los depósitos tisulares.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Taylor J.E., Peat N, Porter C. Regular low dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Jun. 11(6): 1079-83.
- 2- Ifudu O, Chan E, Paul H, Mayers J. D. Anemia severity and missed dialysis treatments in erythropoietin treated hemodialysis patients. *ASAIO.* 1996. May-Jun. 42(3): 1469.
- 3- Beusterien K.M., Niessenson A.R., Port F.K. The erythropoietin on functional effects of recombinant human health and well-being in chronic dialysis patients. *J. Am.Soc. Nephrol.* 1996. May. 7 (5): 763-73.
- 4.- Roe D.J., Hatford A.M., Zager P.G. Iron utilization after Iron dextran administration for iron deficiency in patients with dialysis associated anemia: A prospective analysis and comparison of two agents. *Am. J. Kidney Dis.* 1996. 28 (6): 855-6.
- 5.- Thamer M., Richard C., Ray N.F. The effect of insurance status on use of recombinant erythropoietin therapy among end stage renal disease patients in three states. *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Aug. 28 (2): 235-49.
- 6.- Senger J.M., Weiss J. Hematologic and erythropoietin responses to Iron dextran in the hemodialysis environment. *Am. J.* 1996. Jun. 23 (3): 319-23.
- 7.- Phelps K.R. Diagnosis of Iron deficiency in dialysis patients. *Am. J. Kidney. Dis.* 1996. May. 27 (5): 762-4.
- 8.- Ifudu O., Felclman J., Friedman E.A. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end stage renal disease. *N. Engl. J. Med.* 1996. Feb, 15. 334 (7): 420-5.
- 9.- Silverberg D.S., Jaina A., Kaaplan E. Intravenous Iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Feb. 27 (2): 234-8.
- 10.- Muirhead N., Bargman J. Evidence based recommendations for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Aug. 26. (Suplem 2): S1-S4.
- 11.- Harnett J.D., et al. The importance of blood pressure control in dialysis patients receiving erythropoietin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. (3): 446.
- 12.- Lim, V.S. Recombinant human EPO in predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1991. 18 (Suppl 1), 34.
- 13.- Van Wyck D.B., et al. Iron status in patients receiving EPO for dialysis associated anemia. *Kidney Int.* 1989. 35: 712-716.
- 14.- Rao D., et al. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in anemia. *N. Engl. J. Med.* 1993. 328, 171.
- 15.- Mayer G., Cada E.V., Watzinger U. Hemodynamic effects of partial correction of chronic anemia by recombinant human erythropoietin in patients on dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1991. 17: 286.
- 16- Martínez-Vea A., Bardaji A., García C. Long term myocardial effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin in aged patients on hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 1992. 19: 353.

