



Documento de Consenso

Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, abordaje y derivación a Nefrología

Aleix Cases^a, M. Isabel Egocheaga^b, Salvador Tranche^c, Vicente Pallarés^d, Raquel Ojeda^a, José Luis Górriz^{a,*}, José María Portolés^a

^aGrupo de anemia de la S.E.N. (GAS), ^bSEMG, ^cSEMFyC y ^dSEMERGEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2017

Aceptado el 1 de octubre de 2017

On-line el 31 de octubre de 2017

Palabras clave:

Anemia

Enfermedad renal crónica

Ferrotterapia

Agentes estimuladores de la eritropoyesis

Atención primaria

Keywords

Anaemia

Chronic kidney disease

Iron therapy

Erythropoiesis stimulating agents

Primary care

R E S U M E N

El objetivo del protocolo es conocer que estudios deben solicitarse ante una anemia en un paciente con enfermedad renal crónica (ERC), el diagnóstico diferencial de la anemia renal, conocer y corregir otras anemias carenciales, y criterios de remisión del paciente anémico con ERC a Nefrología u otras especialidades.

© 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

Anemia in chronic kidney disease: study protocol, approach and referral to Nephrology

A B S T R A C T

The objective of this protocol is to know which test are needed to study an anaemia in a patient with chronic kidney disease (CKD), the differential diagnosis of renal anaemia, to know and correct other deficiency anaemias, and the criteria for referral to Nephrology or other specialties of the anaemic patient with CKD.

© 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlgorriz@senefro.org (J.L. Górriz).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2017.052>

2254-5506 / © 2017 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Introducción

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia a una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como a un aumento de la morbi-mortalidad y de progresión de la ERC. En pacientes con ERC, la anemia se define como la situación en la que la concentración de hemoglobina (Hb) en sangre se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo.

La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja; aunque en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a la misma, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y el aumento de los niveles de hepcidina, una vida media de los hematíes acortada, o déficits vitamínicos (vitamina B₁₂ o ácido fólico), entre otros¹.

La anemia en la ERC puede aparecer desde estadios precoces (estadios 2 y 3 de las guías KDIGO), con descensos de la Hb cuando la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) se sitúa alrededor de 70 ml/min/1,73 m² (hombres) y 50 ml/min/1,73m² (mujeres). Sin embargo, lo más habitual es que aparezca en estadio 4 (incluso antes en pacientes diabéticos) y que se agrave a medida que progresa la ERC. En estadios más avanzados y en pacientes en diálisis, alrededor de 90 % de los pacientes presenta anemia^{2,3}.

La aparición de anemia en pacientes con disminución leve-moderada del FGe puede interpretarse como de causa renal, pero es importante distinguirla de la anemia ferropénica, que es la causa más frecuente de anemia, especialmente en pacientes que reciben tratamientos antiagregantes o anticoagulantes; o de otras anemias carenciales (vitamina B₁₂ o ácido fólico). En ocasiones pueden coexistir ambos tipos de anemia, renal y ferropénica.

Objetivos de este documento

- Reconocer que en pacientes con FGe disminuido (< 60 ml/min/1,73 m²) puede existir anemia, especialmente en las fases más avanzadas (estadio ≥ 4) y, por tanto, debe solicitarse un hemograma periódicamente.
- Conocer qué estudios deben solicitarse ante una anemia en un paciente con ERC, para descartar otras causas concomitantes (especialmente la ferropenia).
- Conocer qué y cómo corregir otras carencias (especialmente la ferropenia) antes de clasificar la anemia como de causa renal y remitir a Nefrología.
- Establecer cuándo remitir el paciente anémico con ERC al nefrólogo para iniciar tratamiento con ferroterapia intravenosa y/o agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE-EPO) y cuándo remitirlo a otras especialidades (Hematología, Medicina Interna u otras).
- Conocer cuáles son los objetivos de Hb, parámetros férricos y otros en pacientes anémicos con ERC tratados o no con AEE-EPO.

Definición de anemia en la ERC⁵

- Hb < 13 g/dl en varones.
- Hb < 12 g/dl en mujeres.

Estos valores umbral sirven para definir el diagnóstico de anemia, pero no para indicar su tratamiento. En caso de Hb baja no explicada se aconseja confirmar ese valor antes de iniciar el estudio⁴.

Diagnóstico de la anemia de la ERC

Características de la anemia en la ERC

La anemia asociada a la ERC es habitualmente normocítica y normocrómica, y en ausencia de ferropenia (ferritina > 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina [IST] > 20 %). Si no es así deben sospecharse otras causas de anemia.

Debe recordarse que el diagnóstico de anemia de causa renal es un diagnóstico de exclusión; es decir, cuando un paciente presenta ERC y anemia y se han excluido otras causas de la misma.

¿Cuándo iniciar el estudio de la anemia en la ERC?

En principio debería estudiarse en cuanto se confirma el diagnóstico de anemia (Hb < 13 g/dl en varones o < 12 g/dl en mujeres)⁵, o al menos, y según el documento de consenso sobre ERC⁶:

- Cuando la cifra de Hb sea < 11 g/dl en mujeres premenopáusicas y en pacientes prepúberes.
- Cuando la cifra de Hb sea < 12 g/dl en hombres adultos y en mujeres posmenopáusicas.

¿Con qué frecuencia determinar los niveles de hemoglobina en un paciente con ERC?

Según las guías KDIGO deberían medirse los niveles de hemoglobina en pacientes con ERC⁵:

- En pacientes SIN anemia conocida los niveles de Hb deben medirse cuando esté clínicamente indicado (desarrollo de síntomas de anemia: astenia, disnea, taquicardia...) y:
 - Al menos una vez al año en pacientes con ERC estadio 3 (FGe 60-30 ml/min/1,73 m²).
 - Al menos 2 veces al año en pacientes con estadio 4-5 no en diálisis (FGe < 30 ml/min/1,73 m²).
 - Al menos cada 3 meses en pacientes con estadio 5 diálisis (ERC-5D) en hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).
- En pacientes CON anemia y no tratados con AEE-EPO deben medirse los niveles de Hb cuando esté clínicamente indicado y:
 - Al menos cada 3 meses en pacientes con ERC estadios 3-5 no en diálisis (ERC-ND) o estadio 5D en DP
 - Mensualmente en pacientes con ERC 5D en HD.
- En pacientes CON anemia y tratados con AEE-EPO deben medirse los niveles de Hb cuando este clínicamente indicado y:

- Mensualmente en la fase de corrección
- En fase de mantenimiento: en pacientes con ERC-ND al menos cada 3 meses y en pacientes con ERC-5D en HD mensualmente y cada 2 meses en pacientes con ERC-5D en DP.
- El estudio inicial de la anemia cuyo origen renal se sospecha debe incluir siempre⁵:
 - Hemograma completo, incluyendo: Hb, índices de los hematíes (VGM, HCM), recuento leucocitario (y diferencial) y recuento plaquetario.
 - Reticulocitos absolutos.
 - Parámetros del metabolismo férrico: hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina.
 - Vitamina B12 y ácido fólico.

En pacientes con ERC-5D en HD se aconseja que las muestras se obtengan inmediatamente antes de la sesión de diálisis y en el día intermedio de la semana.

Tratamiento de la anemia en la ERC

El tratamiento de la anemia asociada a la ERC se basa en la terapia con hierro y AEE-EPO.

El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC y puede causar anemia e hiporrespuesta a los AEE-EPO, por lo que debe corregirse a fin de asegurar una optimización de la eritropoyesis. La administración de hierro puede aumentar los niveles de Hb (incluso en ausencia de pruebas de ferropenia) e, incluso en algunos pacientes, permite conseguir los niveles de Hb objetivo. Si el paciente recibe AEE-EPO, también deben asegurarse estos parámetros antes y durante el tratamiento, a fin de conseguir una adecuada respuesta y reducir las dosis de AEE-EPO. Sin embargo, aunque el balance riesgo-beneficio es favorable, no debe olvidarse que la ferropenia presenta riesgos potenciales (especialmente por vía intravenosa) (Tabla 1).

Definición del déficit de Fe en la ERC

- Déficit absoluto: depleción de reservas férricas, concentración sérica de ferritina < 100 ng/ml e IST < 20 %.
- Déficit funcional: IST < 20 % y una concentración de ferritina normal/alta; en este caso, las necesidades de hierro para la eritropoyesis en la médula ósea exceden la capacidad de liberación desde el sistema retículo-endotelial (SRE).

Ferropenia: indicación del tratamiento en pacientes con ERC

- Si existe un déficit absoluto de hierro (ferritina < 100 ng/ml e IST < 20 %).
- Si se desea un aumento de la concentración de Hb sin iniciar AEE-EPO y el IST es < 25 % y ferritina < 200 ng/ml en ERC-ND (o ferritina < 300 ng/ml en ERC-5D).
- En pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE-EPO si se desea un aumento de los niveles de Hb o reducir la dosis de AEE-EPO si el IST < 30 % y ferritina < 300 ng/ml.
- Objetivos a conseguir: ferritina 200-500 ng/ml, IST alrededor 30 %.

Tabla 1 – Balance riesgo-beneficio de la ferropenia.

Beneficios
Evitar o disminuir:
<ul style="list-style-type: none"> • Transfusiones sanguíneas • Tratamiento con AEE-EPO • Síntomas relacionados con la anemia y/o ferropenia
Riesgos (especialmente del hierro IV)
Daño en pacientes individuales:
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones de hipersensibilidad y otras reacciones agudas • Sobrecarga de hierro • Aumento del estrés oxidativo • Aumento del riesgo de infección? • Riesgos desconocidos del hierro IV a largo plazo

Durante el tratamiento con hierro no deben superarse de forma intencionada el límite de IST de 30 % y una ferritina de 500 ng/ml, tanto en pacientes con ERC-ND como ERC-5D⁴.

La determinación de los parámetros férricos tras una tanda de hierro intravenoso debe ser al menos 15 días después de la última dosis de Fe intravenoso para ser fiables.

Administración de Fe oral

En pacientes con ERC no en diálisis o en diálisis peritoneal se preferirá iniciar el tratamiento con hierro oral. Las dosis prescritas en un paciente adulto serán de alrededor de 200 mg/día de hierro elemental repartido en 2-3 dosis (preferentemente sales ferrosas por su mejor absorción) y preferentemente en ayunas.

Los principales problemas asociados al tratamiento con Fe oral en la ERC son la intolerancia gastrointestinal, los problemas de absorción intestinal y/o la falta de cumplimiento, lo que puede obligar a remitir al paciente al hospital para administrar el hierro intravenoso (Tabla 2).

Administración de Fe intravenoso

En pacientes con ERC-no en diálisis la administración de hierro intravenoso está indicada si:

- No se alcanzan los objetivos de parámetros férricos con la ferropenia oral durante 3 meses o existe intolerancia y/o malabsorción de hierro oral.
- Hay anemia grave y ferropenia en pacientes en que se requiere una respuesta rápida de la Hb.
- Existen procesos inflamatorios crónicos que muestran déficit funcional de hierro (IST < 20 % con ferritina normal-elevada), especialmente si requieren AEE-EPO.
- Se trata de pacientes con ERC-5D en HD, ya que se considera improbable que alcancen el objetivo con Fe oral, dados sus elevados requerimientos, por lo que precisarán tratamiento con Fe intravenoso.
- Se trata de pacientes con ERC-5D en diálisis peritoneal que presentan déficit férrico absoluto o funcional, especialmente si reciben AEE-EPO.

Dado que la ferropenia intravenosa requiere su administración en un centro hospitalario, su indicación es motivo de remisión a Nefrología⁵.

Tabla 2. Compuestos de hierro oral disponibles.

Compuestos	Hierro elemento (mg por dosis)
Compuestos ferrosos (Fe II) vía oral	
Ferroglicina sulfato	Ferro Sanol®, Ferbisol®: 100 mg/cápsula Glutaferro Gotas®: 30 mg/mL
Hierro gluconato	Losferron®: 80 mg/comprimido
Hierro lactato	Cromatonbic Ferro®: 37,5 mg/vial bebible
Hierro sulfato	FeroGradumet®: 105 mg/ comprimido Tardyferon®: 80 mg/comprimido
Compuestos férricos (Fe III) vía oral	
Ferrimanitol ovoalbúmina	Ferroprotina®, Kilor®, Profer®, Syron® 600: 80 mg/sobre Ferroprotina®, Kilor®, Profer®, Syron® 300: 40 mg/sobre
Ferrocilinato	Podertonic adultos®: 112 mg/ sobre
Hierro succinilcaseína	Ferplex®, Ferrocur®, Lactoferrina®: 40 mg/vial bebible

Tabla 3 – Beneficios y riesgos de tratamiento con AEE-EPO.

Beneficios	Riesgos
<ul style="list-style-type: none"> • Reduce el riesgo de transfusiones • Mejora de los síntomas de anemia • Mejora de la calidad de vida 	Riesgo en el paciente individual (p.e.): <ul style="list-style-type: none"> • Ictus • Hipertensión arterial • Trombosis del acceso vascular • Progresión del cáncer

Indicación del tratamiento con AEE-EPO en la ERC

Si tras descartar y/o corregir otras causas de anemia el paciente presenta parámetros férricos adecuados y la Hb es ≤ 10 g/dl, se le remitirá a Nefrología para valorar el tratamiento con AEE-EPO (considerar Hb < 11 g/dl si el paciente es joven, activo y/o con síntomas de anemia). Los AEE-EPO están incluidos dentro del grupo de fármacos de dispensación hospitalaria para pacientes externos.

El nefrólogo deberá valorar los beneficios y riesgos del tratamiento con AEE en un paciente anémico con ERC. Como norma general, en el paciente adulto con ERC deben buscarse objetivos de Hb de 10-12 g/dl con el tratamiento con AEE, valorando síntomas y comorbilidades. No está indicada la corrección total de la anemia (Hb ≥ 13 g/dl) durante el tratamiento con AEE-EPO, por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento de efectos adversos (hipertensión arterial, ictus, trombosis del acceso vascular, progresión del cáncer...)^{4,5} (Tabla 3).

El objetivo de Hb se individualizará para cada paciente en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas, pero no deben alcanzarse valores de Hb ≥ 13 g/dl de forma intencionada.

Remisión a Nefrología por la indicación de anemia (ver algoritmo de la figura 1)

Las indicaciones para la remisión de un paciente con ERC y anemia serán:

- Indicación de ferropatología intravenosa (fallo/intolerancia de la ferropatología oral).
- Indicación de tratamiento con AEE-EPO.

- En el paciente tratado con AEE-EPO y Hb ≥ 13 g/dl o Hb ≤ 9 g/dl confirmados (para ajuste de dosis).

Puntos clave

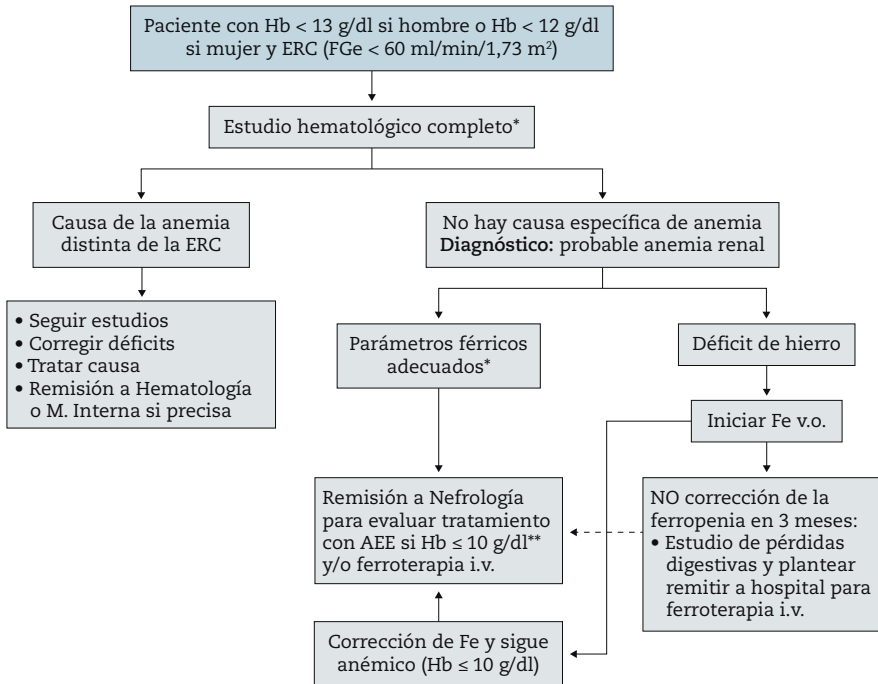
- La anemia es una complicación frecuente en pacientes con ERC (FGe < 60 ml/min/1,73 m²), especialmente en estadios de ERC ≥ 4 .
- El diagnóstico de anemia de la ERC es un diagnóstico de exclusión, por lo que se requiere descartar otras causas de anemia, especialmente la ferropatología.
- Si una vez corregidas todas las causas de anemia el paciente persiste anémico (Hb ≤ 10 g/dl) se remitirá al paciente a Nefrología para valorar el tratamiento con AEE-EPO. También se remitirá a Nefrología si existe indicación de ferropatología intravenosa o si el paciente está tratado con AEE-EPO y presenta Hb ≥ 13 g/dl o ≤ 9 g/dl para ajuste de dosis del mismo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las diferentes sociedades científicas el apoyo y la implicación en la realización del presente documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.



Fe: hierro; v.o.: vía oral; i.v.: intravenosa; AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis.

*Ver estudio hematológico completo y normalidad de los parámetros férricos en ERC en el texto.

**Plantear también si Hb entre 10 y 11 g/dl en pacientes jóvenes activos y/o con anemia sintomática.

Figura 1 – Algoritmo de estudio y remisión a Nefrología por anemia de origen renal.

BIBLIOGRAFÍA

- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1631-4.
- McFarlane SI, Chen SC, Whaley-Connell AT, Sowers JR, Vasalotti JA, Salifu MO, et al. Kidney Early Evaluation Program Investigators. Prevalence and associations of anemia of CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008; 51(suppl 2): S46-55.
- Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One.* 2014; 9: e84943.
- Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al, on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 1346-59.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología.* 2014; 34: 243-62.