

RECOMENDACIONES. CAPÍTULO 8

## Capítulo 8: Calcio-fósforo y anemia en diferentes estadios de la enfermedad renal crónica

### Chapter 8: Calcium-phosphorus and anemia in different stages of chronic kidney disease

Jimena Soutelo<sup>1</sup>, Elisa del Valle<sup>2</sup>, Liliana Andrade<sup>3</sup>, Gustavo Laham<sup>4</sup>, Daniela Wojtowicz<sup>5</sup>, Andrea Sanmartino<sup>6</sup>, Marcelo Serrano<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Médica especialista en Endocrinología, Médica de Planta, Servicio de Endocrinología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Médica especialista en Nefrología y Osteología, Médica del Instituto de Investigaciones Metabólicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Médica especialista en Clínica Médica y Nefrología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Médico especialista en Nefrología, Sección Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Centro de Educación Médica e investigaciones Clínicas (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Médica especialista en Nefrología y Medio Interno, Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce Dr. Néstor Carlos Kirchner, S.A.M.I.C., Servicio de Trasplante de Órganos Sólidos, Centro de Enfermedades Renales e Hipertensión (CEREHA S.A.), Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>6</sup> Médica especialista en Nefrología, Directora Médica de la Unidad de Diálisis, staff Fundación Favaloro, Consultorio externos Swiss Medical, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>7</sup> Médico especialista en Nefrología, Médico de Planta, Servicio de Nefrología, Hospital Churrucá Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: Jimena Soutelo

E-mail: mjimenasoutelo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 20/3/24

Fecha de trabajo aceptado: 12/4/24

**Conflictos de interés:** La Dra. Andrea Sanmartino es miembro del board de speakers de los laboratorios Astra-Zeneca y Bayer. Los demás autores declaran que no existe conflicto de interés.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol. 58 (44-53)

#### A) ¿Cuáles son las metas de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la ERC? ¿Cómo lograrlas? Realizar algoritmo diagnóstico y de tratamiento

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral (MOM) comienzan desde las primeras etapas de la enfermedad renal crónica (ERC) y favorecen no solo el desarrollo de la enfermedad ósea, sino también predispone a la aparición de calcificaciones vasculares (CVa) y de tejidos blandos, enfermedad CV y fracturas óseas, por lo que prevenir o retrasar la progresión de las complicaciones MOM relacionadas con la ERC es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes<sup>1</sup>. Los cambios en los parámetros bioquímicos del MOM deberían evaluarse a partir del estadio (E) 3 ajustando la frecuencia según la progresión a E más avanzados<sup>2</sup> (Tabla 1).

El diagnóstico de laboratorio de MOM-ERC incluye la cuantificación del calcio sérico (Ca), fos-

fato (P), paratohormona (PTH), calcidiol, fosfatasa alcalina (FA) (total e isoenzima ósea) y el estado ácido-base, junto con otros parámetros séricos y urinarios utilizados de forma rutinaria en el seguimiento de pacientes con ERC. Aunque se ha avanzado mucho en los mecanismos implicados en el rol de FGF23/Klotho, su utilidad en la práctica clínica habitual aún es muy limitada.

No se recomienda la medición de la densidad mineral ósea (DMO) de forma rutinaria y solo debería indicarse en casos individualizados.

La interpretación de los resultados requiere un análisis cuidadoso e individualizado. La importancia de un solo valor anormal de cualquiera de los marcadores bioquímicos no debe ser determinante. El diagnóstico y manejo del MOM-ERC debe basarse principalmente en la tendencia de los cambios en estos marcadores. Este concepto juega un rol clave en la interpretación de los valores de la PTH<sup>3</sup>.

Estadio ERC	Calcio		Fósforo		PTH		25(OH) vitamina D	
	Niveles (mg/dL)	Frecuencia	Niveles (mg/dL)	Frecuencia	Niveles (pg/mL)	Frecuencia	Niveles (pg/mL)	Frecuencia
3A-3B	8,4-9,5	3-6 meses	2,7-4,5	3-6 meses	<5	6-12 meses	>30	1-2 al año
4	8,4-9,5	3 meses	2,7-4,5	3 meses	65-110	3,6 meses	>30	1-2 al año
5 no diálisis	8,4-9,5	Mensual	2,7-5	Mensual	65-110	3 meses	>30	1-2 al año
5 diálisis	8,4-9,5	Mensual	3,4-5,2	Mensual	2-9 veces VN	3 meses	>30	1-2 al año

ERC: enfermedad renal crónica.

**Tabla 1:** Objetivo de calcio-fósforo-PTH y vitamina 25(OH)D, y seguimiento según estadio de la enfermedad renal crónica.

## Manejo de las alteraciones MOM en ERC

Es importante implementar medidas necesarias para mantener los parámetros bioquímicos dentro de rangos objetivos, dado que puede tener un impacto positivo en la supervivencia.

El estudio COSMOS demostró que la mejoría en los marcadores del MOM se asoció con una reducción significativa de la mortalidad<sup>4</sup>. Los niveles y frecuencia de los controles varían en función del estadio de la ERC (Tabla 1)<sup>5</sup>:

### Fósforo

La hiperfosfatemia es “un factor tóxico” en múltiples niveles y se ha convertido en un importante factor de riesgo asociado con el envejecimiento acelerado y el aumento de la mortalidad. La evidencia clínica disponible sobre los niveles óptimos de P sérico en la ERC se basa principalmente en estudios observacionales que indican que debe mantenerse lo más cerca posible del rango normal<sup>5,6</sup>.

En la práctica, los enfoques para lograr este objetivo incluyen tres niveles de acción: reducción de la ingesta dietética de P, uso de agentes quelantes, y en los pacientes en diálisis aumentar la eliminación incrementando los tiempos dialíticos<sup>7,8,9</sup>.

- **Dieta: ERC E 3-5:** desde estadios tempranos de la ERC se recomienda el control en los aportes dietéticos de P manteniendo una adecuada nutrición para lograr un buen balance. Esto constituye el primer paso para el control de la hiperfosfatemia.

- **Dieta en ERC E5 diálisis (E5D):** la ingesta de P debe ser de 800-1000 mg/día ajustado a las necesidades proteicas. Se debe considerar la fuente (animal, vegetal, aditivos) cuando se realizan las recomendaciones dietéticas, enfatizando en la restricción de los aditivos, dado que en estos se presenta como sal inorgánica y por lo tanto es absorbido más fácilmente en el intestino (más del 90%) en oposición al 40-60% de absorción del P orgánico, presente en alimentos como proteínas de origen animal y vegetal. Cabe aclarar que las proteínas vegetales se absorben 30% menos que las animales<sup>10</sup>.

- **Quelantes o captadores de P en ERC E 3-5D:** indicarlos en hiperfosfatemia progresiva o persistente, a pesar de la prescripción de una dieta restringida en P. No indicar quelantes para prevenir la hiperfosfatemia<sup>5</sup>.

La elección del quelante no depende solamente de los valores de P, sino también de los de Ca, PTHi, los tratamientos que está recibiendo el paciente y la presencia o no de CVa<sup>5</sup>.

En pacientes con tendencia a la hipercalcemia, CVa, bajo recambio óseo y niveles de PTH persistentemente bajos, se recomienda el uso de quelantes no cálcicos<sup>8,9</sup>.

### Calcio

Los niveles de Ca reflejan el balance del mismo en los pacientes con ERC. La alta carga de Ca o su balance marcadamente positivo son responsables inmediatos de efectos deletéreos<sup>11</sup>.

Lamentablemente los estudios para investigar el balance de Ca en la ERC son escasos, probablemente porque son muy laboriosos y dificultosos. Sin embargo, *The Spiegel-Brady Study* y *The Hill Study* realizados en pacientes con ERC E 3-4 sugieren que el aporte total de Ca elemento debería estar entre 800-1200 mg/día para prevenir tanto deficiencia como sobrecarga<sup>12,13</sup>.

Las guías de MOM en ERC de la Sociedad Argentina de Nefrología (SAN), de acuerdo a dichos estudios, sugieren: la dosis total de Ca elemento provista, incluyendo la ingesta alimentaria, no debe superar 1000 mg/día<sup>8,9</sup>.

La guía KDIGO y la de la SAN aconsejan evitar la hipercalcemia en pacientes con ERC E3-5D<sup>5,8,9</sup>.

### Vitamina D

En todos los estadios de ERC los niveles de 25(OH)D se sugiere mantenerlos superiores a 30 ng/ml<sup>9</sup>. Administrar ergocalciferol o colecalciferol<sup>14</sup> (Tabla 2).

Clasificación	Recomendaciones
Deficiencia: 25(OH)Vit D: <20 ng/ml	50000UI semanales de colecalciferol por 8 semanas 1 frasco de Vit D3 cada 2 semanas 21 gotas/semana de Vit D2 por 2 meses
Insuficiencia: 25(OH)Vit D: 21-29 ng/ml	25000UI cada 15 días de colecalciferil por 8 semanas 1 frasco de Vit D3 por mes 10 gotas/semana de Vit D2 por 2 meses
Mantenimiento: 25(OH)Vit D: ≥30 ng/ml	800-4000 UI de Vit D3 1 frasco de 100000 UI Vit D3 cada 1-3 meses

**Tabla 2:** Clasificación y recomendaciones de vitamina D 25(OH).

### Tratamiento de los niveles alterados de PTH en ERC E 3-5

- En pacientes con ERC E 3a-5 (no diálisis), el nivel óptimo de PTH no se conoce. Evaluar factores modificables, como la hiperfosfatemia, hipocalcemia y la deficiencia de vitamina D (2C)<sup>5</sup>.
- No se recomienda el uso rutinario de calcitriol o análogos de vitamina D en E 3-5. El riesgo/beneficioso de tratar elevaciones leves de PTH probablemente no es favorable.
- Considerarlo en pacientes con aumento progresivo de la PTH.
- Si se inicia tratamiento, comenzar con dosis bajas y evitar hipercalcemia.

El incremento en la PTH puede representar una respuesta adaptativa adecuada a la disminución de la función renal.

### Estrategias terapéuticas para el manejo del hiperparatiroidismo secundario en ERC E 5D

- Rango aconsejable de PTH en ERC estadio 5D: 2 a 9 veces el valor máximo normal (130-585 pg/ml) (electroquimioluminiscencia)<sup>5</sup>.
- Evitar niveles de PTH por debajo de dos veces el valor máximo del ensayo de PTH utilizado, dado que favorece bajo recambio óseo. Valores superiores a 9 veces el valor máximo favorecen el alto recambio óseo. Ambos valores extremos

representan riesgo para CVa y evento CV aumentando la morbimortalidad.

Las opciones terapéuticas para descender o mantener en rango los valores de PTH intacta (PTHi) en Argentina incluyen<sup>9</sup>.

- Calcimiméticos (cinacalcet y etelcalcetida).
- Calcitriol y sus análogos (paricalcitol y doxercalciferol).
- Combinación de calcimiméticos con calcitriol o sus análogos.

Es importante en el manejo del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) tener presente la interacción y cooperación entre calcimiméticos y calcitriol para regular (+) el receptor sensor de calcio (CaSR) y el receptor de vitamina D (VDR).

En relación a los factores de riesgo, en el desarrollo de niveles bajos de PTH se destacan: el tratamiento excesivo con quelantes de fósforo en base a Ca, el uso excesivo de calcitriol o análogos de la vitamina D, Ca elevado en el dializado, DM, malnutrición y edad avanzada.

La DM se asocia con hipoparatiroidismo relativo, en parte porque los productos finales de la glicación avanzada demostraron inhibir la actividad osteoblástica por aumento de la apoptosis osteoblástica y, además de afectar la formación ósea, disminuye la secreción de PTHi en respuesta a la hipocalcemia (Tabla 3).

Agente	Dosis
Calcitriol	De acuerdo a PTHi, Ca y P: 0,25/2 ug por día
Análogos Vit D (paricalcitol)	De acuerdo a PTHi, Ca y P: 5-15 ug PD VEV o 1-2 ug cada 24 a 48 h VO
Calcimiméticos	De acuerdo a PTHi: cinacalcet 30-180 mg/día VO Etelcalcetida: 5-15 mg VEV posdiálisis

**Tabla 3:** Dosis para tratamiento hiperparatiroidismo secundario.

## Calcificación vascular

La CVa es un factor de riesgo bien reconocido de ECV y mortalidad en la población general, pero particularmente en pacientes con ERC.

Los pacientes con ERC tienen una prevalencia muy elevada de CVa y algunos estudios muestran que pueden duplicar el porcentaje a lo observado en la población general de la misma edad, sexo y región<sup>15</sup>.

La CVa conduce a ECV y aumento de la mortalidad, incluso en los primeros estadios de la ERC. La calcificación de las válvulas cardíacas implica un alto riesgo de disfunción CV.

En pacientes en hemodiálisis crónica (HD) o diálisis peritoneal (DP), las CVa son muy prevalentes e incluso en pacientes jóvenes progresan a un

ritmo rápido. Las consecuencias clínicas pueden surgir de un flujo sanguíneo deficiente a través de arterias o válvulas cardíacas calcificadas, pero particularmente de una vasculatura más rígida con un aumento de la poscarga cardíaca<sup>3</sup>.

Los pacientes con ERC, además de los factores de riesgo tradicionales, presentan factores no tradicionales (Cuadro).

El tiempo en HD se ha asociado a mayor incidencia de CVa, particularmente en arterias de mediano calibre. Se ha estimado que cada año, en diálisis, aumenta un 15% el riesgo de desarrollarla.

En la ERC, además de los niveles alterados del P y Ca, hay una reducción de las defensas fisiológicas contra la CVa, en particular una deficiencia relativa de vitamina K y magnesio.

Tradicionales	No tradicionales
Edad	Hiper e hipoparatiroidismo
Hipertensión arterial	Hiperfosfatemia
Diabetes mellitus	Hipercalcemia
Hiperlipidemia	Inflamación
Tabaquismo	Estrés oxidativo
Sedentarismo	Tiempo en diálisis
Inhibidores de vitamina K	Malnutrición
Enfermedad coronaria prematura	Baja fetuina A
	Hiperhomocisteinemia

**Cuadro:** Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales.

## Estudio y manejo del paciente con CVa

Los métodos de diagnóstico para determinar la presencia de CVa son semicuantitativos y cuantitativos. Dentro de los semicuantitativos se encuentran la radiografía simple (Score Adragao, score Kaupilla) y ecografía con Doppler. Los cuantitativos incluyen la tomografía por haz de electrones y tomografía *multislice*.

La evaluación mediante cualquiera de los métodos antes mencionados se sugiere efectuarla al inicio de terapia dialítica y anualmente, según las guías de la SAN<sup>9</sup>.

En la ERC es muy importante seguir estrategias capaces de minimizar o prevenir la progresión de la CVa y tener en cuenta medidas de prevención primaria para controlar los factores de riesgo. Es fundamental promover un estilo de vida saludable, una dieta equilibrada, realizar ejercicio físico regular, evitar el tabaco y mantener una dosis baja de consumo de alcohol. Cuando la CVa ya está presente, la mayoría de las estrategias para reducirla se centra en corregir, en la medida de lo

posible, los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales mencionados<sup>3</sup>.

Asimismo, el tratamiento de las alteraciones del MOM en presencia de CVa deberá evaluarse según los niveles de PTHi<sup>5,9</sup>.

## B) ¿Mejorar la calcemia demostró enlentecer la pérdida de la función renal o el aumento de la albuminuria o riesgo CV?

En la actualidad existe evidencia que asocia altas y bajas concentraciones de Ca con incremento de la mortalidad en adultos con ERC. Incluso hay datos que demostraron una asociación entre Ca elevado y ECV no fatales.

Un estudio francés sobre 8.377 pacientes en diálisis demostró que un Ca por debajo de 6,37 mg/dl y por arriba de 9,66 mg/dl se asociaba con un aumento de la mortalidad<sup>16</sup>.

Resultados similares se publicaron en el Estudio COSMOS, que mostró que un Ca entre 7,9 y 9,5 mg/dl se asociaba con menor mortalidad<sup>4</sup>.

Cabe destacar que, en la mayoría de los estudios,

la hipocalcemia severa se ha asociado a mayor mortalidad. Corregir la hipocalcemia genera dudas. Por un lado, porque corregir la hipocalcemia puede llevar a un balance positivo de Ca (lo niveles de Ca no reflejan el balance de Ca). Por otro lado, la prevalencia de hipocalcemia puede estar incrementada por el uso de calcimiméticos en pacientes con tratamiento dialítico. De hecho, en el estudio EVOLVE no se encontraron datos negativos en pacientes con hipocalcemia persistente en la rama de cinacalcet<sup>17</sup>.

En este sentido, todos los estudios que relacionan niveles de calcemia con mortalidad son de asociación. No hay ningún artículo en la bibliografía que demuestre que normalizar los niveles de Ca se asocie a una disminución de la mortalidad por cualquier causa o CV. Sin embargo, es de suma importancia en pacientes con hipercalcemia lograr normalizar los niveles de Ca.

Respecto de si mejorar la calcemia puede enlentecer la caída de la TFG, se sabe que en el contexto de hipercalcemia cualquiera sea la causa, la complicación renal más importante es la poliuria, consecuencia de la disminución de la capacidad de concentración de la orina en el túbulo distal. La hipercalcemia aumenta las pérdidas renales de sodio y agua, produciendo disminución del volumen extracelular, que a su vez puede disminuir la TFG. El riñón ajusta la eliminación de Ca urinario a la concentración plasmática, de forma que en la hipercalcemia severa la filtración glomerular de Ca supera la reabsorción tubular y se produce hipercalciuria.

El Ca también disminuye la TFG directamente porque disminuye el flujo sanguíneo renal y el coeficiente del FG. Es importante tener presente que cuando la TFG disminuye, se filtra menos Ca y aumenta el Ca plasmático. La hipercalcemia puede provocar alcalosis metabólica por contracción de volumen, hipokalemia e hipomagnesemia. También se describió acidosis metabólica por bicarbonaturia en el contexto de HPT.

La hipercalcemia persistente se puede asociar con nefrocalcinosis, litiasis renal, DM insípida nefrogénica en más del 20% de los pacientes, acidosis tubular renal tipo 1 o distal.

En la mayoría de los casos se trata de una injuria renal aguda funcional en el que la disminución de la TFG está mediada por la vasoconstricción y contracción de volumen inducidos por la natriuresis. En las formas crónicas puede existir ERC por nefrocalcinosis, por ejemplo, en la sarcoidosis<sup>18</sup>.

Como se mencionó anteriormente, es de esperar que una corrección rápida de los niveles de Ca hacia la

normalidad, evitarán las complicaciones agudas y crónicas de la hipercalcemia y normalizarán la caída del FG de 0,7 a 1 ml/min por año como se observa en personas sanas mayores de 40 a 45 años. No hay bibliografía referida a los niveles de calcemia y albuminuria.

### **C) ¿Mejorar la fosfatemia demostró enlentecer la pérdida de la función o el aumento de la albuminuria, o el riesgo CV?**

#### **Riesgo CV**

La principal causa de muerte en pacientes con ERC es la CV. Las alteraciones en el MOM, entre ellas la hiperfosfatemia y el aumento del FGF-23, se han asociado al aumento de riesgo CV en la ERC<sup>19</sup>.

La hiperfosfatemia en la ERC se produce por la disminución en la excreción renal de P y se ha asociado con la inducción de CVa. El FGF-23 es una hormona fosfatúrica, cuya función principal es mantener la P en rango normal; el aumento de FGF-23 en la ERC se ha vinculado a la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), fibrosis cardíaca e HTA.

Es así como los pacientes con hiperfosfatemia severa (>7,5 mg/dl) tienen un 25% más de riesgo de desarrollar ECV que aquellos con fosfatemia <4,5 mg/dl, y los pacientes en diálisis con fosfatemia >6,5 mg/dl tienen un 27% más de riesgo de muerte que aquellos con fosfatemia entre 2,4 y 6,5 mg/dl<sup>20</sup>.

Dado que el tratamiento destinado a la reducción aislada de la FGF-23 llevaría a un aumento concomitante de P, las estrategias terapéuticas en pacientes con ERC se focalizan en reducir la hiperfosfatemia. En este sentido, los quelantes de P, al secuestrar al mismo e impedir su absorción intestinal, son ampliamente utilizados en el tratamiento de las alteraciones en el MOM en ERC. Los quelantes no cálcicos, como carbonato de sevelamer, logran disminuir los valores de P y FGF-23, a diferencia de los cálcicos que no solo no disminuyen FGF-23, sino que pueden aumentarlo y favorecen el desarrollo de CVa.

Sin embargo, y pese a la asociación demostrada entre P y riesgo CV, no existe evidencia al momento que demuestre que la reducción de P disminuya el riesgo CV en estos pacientes. Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico randomizado y multicéntrico que intentará responder este interrogante (ClinicalTrials.gov ID NCT03573089)<sup>21</sup>.

Por su parte, un análisis *post hoc* del estudio EVOLVE<sup>22</sup> demostró que la reducción del FGF-23 producida por el cinacalcet en contexto del tratamiento de HPTS se asoció con una reducción del objetivo

primario, descenso de muerte CV, muerte súbita cardíaca y fallo cardíaco, comparado con placebo.

### Asociación con progresión de la ERC

En relación al efecto del P sobre la progresión de la ERC, existe evidencia discordante. Muchos estudios, entre ellos el AASK<sup>23</sup> y el REIN<sup>24</sup>, mostraron una asociación entre la hiperfosfatemia y el empeoramiento en la función renal, mientras que en el estudio KEEP<sup>25</sup> no se llegó a la misma conclusión.

La extensión de la disfunción endotelial al endotelio glomerular, la CVa inducida por el fósforo, el daño directo sobre los podocitos y el aumento de FGF-23 son algunos de los factores a los que se atribuye esta asociación<sup>26</sup>.

De todos modos, no existe evidencia que haya demostrado que el tratamiento de la hiperfosfatemia logre enlentecer la progresión de la ERC.

### Asociación con albuminuria

La albuminuria ha sido considerada tradicionalmente como un marcador pronóstico de la función renal, así como de enfermedad CV y disfunción endotelial<sup>27</sup>.

A su vez, en estudios observacionales se comprobó que la albuminuria puede generar retención tubular de fósforo, independientemente del grado de afectación de la función renal, y que reducciones en la excreción de fósforo pueden disminuir la proteinuria<sup>28,29</sup>.

Si bien estos hallazgos surgen de estudios observacionales, sugerirían una asociación entre el P y la albuminuria. Esto a su vez es reforzado con el

hallazgo de que el citrato férrico, un nuevo quelante de fósforo, reduce los niveles de albuminuria<sup>19</sup>.

### ¿Cuáles son las metas de anemia en la ERC?

#### Definición de anemia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cifra de Hb para establecer la existencia de anemia en ancianos es igual o menor a 12 g/dL para las mujeres y de 13 g/dL en los hombres. Estos valores sirven para establecer el diagnóstico de anemia, pero no para indicar su tratamiento.

#### ¿Cuándo iniciar el estudio de anemia?

Cuando la Hb es <11 g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes.

Cuando la Hb es <12g/dl en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas.

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

### ¿Cómo lograr las metas de anemia en la ERC? Algoritmo diagnóstico y tratamiento

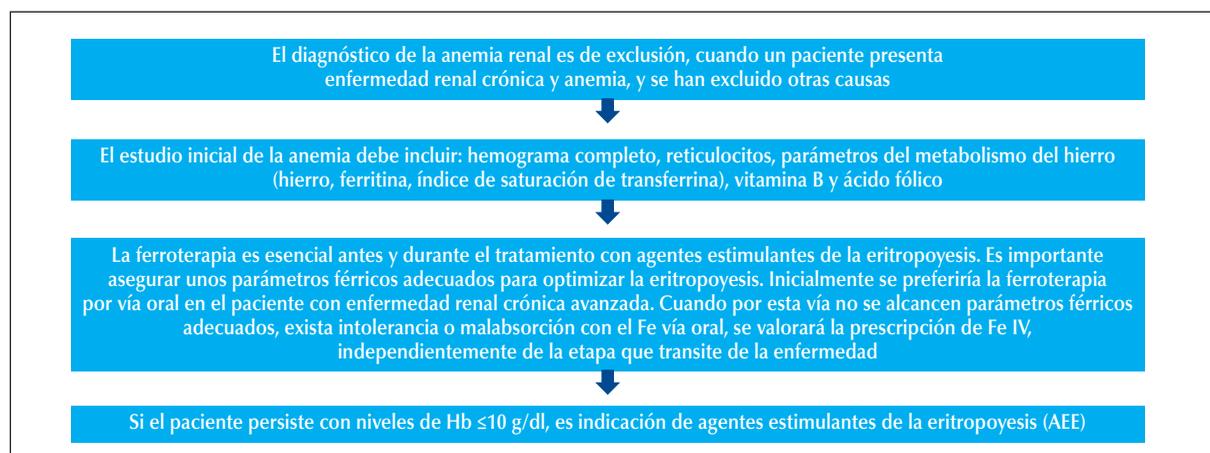
Según las guías KDIGO deben medirse los niveles de Hb en pacientes con ERC según el estadio 30<sup>38</sup> (Tabla 4).

En pacientes sin anemia, los niveles de Hb deben medirse cuando esté clínicamente indicado (desarrollo de síntomas propios de anemia como astenia, disnea, taquicardia, etc.) (Figura).

Estadio	ERC 3	ERC4-5	ERC3-5 con anemia y sin agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)
Monitoreo	Anual	Cada 6 meses	Cada 3 meses

ERC: enfermedad renal crónica.

**ERC: enfermedad renal crónica. Tabla 4:** Guías KDIGO indicación para evaluación hematológica en enfermedad renal.



**Figura:** Algoritmo de anemia en enfermedad renal crónica.

### **Recomendaciones actuales de objetivos de anemia en enfermedad renal crónica avanzada**

*El objetivo del tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica avanzada (estadios sin diálisis) consiste en alcanzar y mantener un nivel de Hb entre 10 t 12 g/dl, con ferritina >100 ng/ml (entre 200 y 500 ng/ml) y TSAT (transferrin saturation, saturación de transferrina) >20% (entre 20 y 50%). La Food and Drug Administration recomienda mantener el rango de Hb entre 10 y 12 g/dl.*

### **¿Mejorar la anemia demostró enlentecer el riesgo CV?**

La anemia es una complicación frecuente en la ERC y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbimortalidad y de progresión de la ERC.

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 ella, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, a la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, al aumento de los niveles de hepcidina, a una vida media de los hematíes acortada o a déficits vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico), entre otros<sup>31,32</sup>.

La anemia en la ERC puede aparecer desde estadios precoces<sup>30</sup>, sin embargo, lo habitual es que aparezca en estadio 4, incluso antes en pacientes y con mayor gravedad<sup>33</sup>.

En estadios más avanzados y en pacientes en diálisis, alrededor del 90% de los pacientes presenta anemia, tal como se demostró un estudio nacional (APREDIA SAN-ANBA)<sup>34</sup>.

Varios investigadores estudiaron la relación entre la anemia y la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) en la ERC. Foley et al.<sup>35</sup> encontraron que la HVI estaba presente en el 73,9% de los pacientes incidentes en diálisis. Esto es importante porque la HVI se asocia fuerte e independientemente con un mayor riesgo de mortalidad. Como demostraron Silberberg et al.<sup>36</sup>, que analizaron una cohorte de 78 pacientes en HD, existe una fuerte asociación entre el empeoramiento de la anemia y la

HVI. Asimismo, Levin et al.<sup>37</sup> estudiaron a 175 pacientes con ERC sin diálisis, y la HVI se encontró en el 38,9%. Hubo una asociación con la anemia, puesto que cada concentración de Hb menor de 1 g/dl se asoció con un 6% más de HVI. Los primeros estudios de intervención con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), a menudo sin suficiente poder estadístico, insinuaron el potencial del tratamiento para inducir la regresión de la HVI.

También a los factores de riesgo CV presentes en la población general, como HTA, DM, dislipemia y tabaquismo, se suma la anemia como principal determinante del desarrollo de la HVI, incrementando la mortalidad<sup>38,39</sup>.

Múltiples estudios demostraron que corregir la anemia con AEE conducía a la estabilización de la función ventricular<sup>40</sup>, pero solo en forma parcial, dado el origen multifactorial de su desarrollo; así lo evidencia el estudio Canadiense de Normalización de la Hb al concluir que no existe regresión completa, pero cambia la geometría ventricular.

Más aún, estudios como CREATE<sup>41</sup>, en pacientes con ERC prediálisis, relacionaron valores elevados de Hb con el riesgo CV donde la corrección completa y temprana de la anemia no redujo el riesgo de ECV. Tiempo después, la FDA y la EMA, concluyeron que superar niveles de Hb por encima de lo normal era el causal de complicaciones CV, desalentando  $\geq$ Hb 13 g/dl que, si bien mejoran el grado funcional, repercute en un mayor número de complicaciones CV.

La anemia en pacientes con IC es un factor de riesgo de mortalidad y hospitalización.

Varios autores coinciden en un incremento del riesgo de muerte o evento mayor, incluida la hospitalización, por cada reducción del 1% del hematocrito, mientras que un aumento de 1 g/dl de Hb produce una reducción de la mortalidad al año del 40% y del riesgo de hospitalización por IC del 21%<sup>42</sup>.

Se ha descrito una relación entre la anemia y la peor evolución en pacientes con ERC, disfunción asintomática del ventrículo izquierdo e IC avanzada. Se ha encontrado que el gasto cardíaco está aumentado con una Hb <10 (hematocrito <30-33%).

La anemia en la IC influye también en la hospitalización y se encontró una relación de las cifras de Hb con el número de ingresos por IC. En este sentido, el hematocrito bajo puede ser más un factor de riesgo de hospitalización que de mortalidad.

En el estudio *Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* (PRAISE), la anemia se asoció con mortalidad por fallo de bomba. Estos

datos constituyen un argumento sólido para el tratamiento de la anemia<sup>43</sup>.

En estas condiciones, aumenta más el interés por el tratamiento con eritropoyetina debido a sus propiedades citoprotectoras sobre el miocardio<sup>44</sup>.

El Comité de Anemia de la SLANH considera que un rango de Hb entre 10 y 12 g/dl es un objetivo adecuado, seguro y accesible para el tratamiento de la anemia con AEE en la mayoría de los pacientes con ERC en cualquier estadio. Asimismo, creemos que dicho tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad, las comorbilidades, los antecedentes del paciente, sus necesidades funcionales y expectativas personales, así como la dosis necesaria para compensar la anemia.

Curiosamente, en los pacientes con IC crónica lo que más se asocia a problemas graves es la deficiencia de hierro, más que la anemia. La calidad de vida, la capacidad de ejercicio y los síntomas mejoran en estos pacientes cuando se resuelve el déficit de hierro, y se reduce el riesgo de hospitalizaciones por IC y mortalidad<sup>44</sup>.

#### **D) ¿Mejorar la anemia demostró enlentecer la pérdida de la función renal?**

Existen varios estudios que evaluaron el efecto o consecuencia del tratamiento de la anemia para retardar la progresión de la ERC. Los estudios más grandes comprobaron una mejoría estadísticamente significativa en la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio de los pacientes con la mejoría de la anemia, pero en la gran mayoría de estos estudios se demostraron resultados contradictorios sobre su efecto en la progresión de la ERC con la corrección de la anemia en estadios prediálisis.

En 2016, en Cochrane, se realizó un metaanálisis con el objetivo de demostrar si el uso de eritropoyetina en pacientes en prediálisis generaba corrección de la anemia y si esto mejoraba la calidad de vida. Asimismo, se evaluó si el uso de eritropoyetina se asociaba con una mayor incidencia de eventos adversos como aumento de la presión arterial y aceleración del ingreso a diálisis<sup>45</sup>. En este metaanálisis si bien todos los estudios demostraron datos estadísticamente significativos en los pacientes tratados con eritropoyetina respecto de la mejoría en la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio, no se comprobaron beneficios estadísticamente significativos en la progresión de la ERC o el inicio de diálisis<sup>45</sup>.

Por otro lado, en lo que respecta al uso del hierro y la disminución o no de la TFG, ocurre algo

similar. En el estudio REVOKE, en el cual participaron 136 pacientes con ERC (no diálisis) y anemia ferropénica, se comparó el hierro sacarosa endovenoso versus oral en términos de la TFG. Este estudio demostró una disminución similar en la TFG en ambas modalidades de tratamiento con hierro<sup>46</sup>. En dicho ensayo se demostró una disminución de la TFG después de ajustar a los pacientes por cuestiones demográficas, por medicaciones y por comorbilidades.

En este sentido, el estudio FIND-CKD incluyó 626 pacientes con ERC sin diálisis, anemia ferropénica y sin tratamiento con AEE, aleatorizados a recibir hierro carboximaltosa intravenoso (IV) versus hierro oral. No se demostraron cambios estadísticamente significativos con respecto a la reducción de la TFG con la administración de ambos tipos de hierro<sup>47</sup>.

El estudio FAIR-HF sí demostró que la administración de hierro carboximaltosa IV versus placebo, en pacientes con IC crónica clase II o III y deficiencia de hierro, mejora estadística y significativamente la TFG en aquellos pacientes que recibieron hierro EV con respecto a placebo<sup>48</sup>.

En conclusión, los diferentes estudios que compararon la administración de hierro tanto por vía endovenosa como vía oral, si bien demuestran mejoría de la TFG, no dejan de ser contradictorios, dado que no son estudios a largo plazo y existen otras variables que no son del todo controladas.

Por lo tanto, es perentorio realizar estudios controlados aleatorizados de mayor duración para demostrar si el uso de hierro, ya sea en su forma intravenosa u oral, y de eritropoyetina en lo que respecta a la corrección de la anemia en los pacientes con ERC sin diálisis, son realmente útiles para evitar la progresión de la ERC y el ingreso prematuro a diálisis.

#### **¿Mejorar la anemia demostró enlentecer o mejorar el aumento de la albuminuria?**

Con respecto a si mejorar la anemia en pacientes con ERC ha demostrado enlentecer o mejorar la albuminuria, existen pocos datos y son controvertidos.

En los estudios REPAIR-IDA *trial* y FIND-CKD *trial*, los autores evaluaron solo TFG como parámetro de función renal, pero no la albuminuria<sup>49,50</sup>. Más aún, en una revisión sistémica de terapia con hierro oral versus intravenoso en individuos con ERC, nuevamente los autores evaluaron solamente la TFG<sup>51</sup>.

Hasta el momento solo en el estudio REVOKE evaluó el uso de hierro oral versus IV en pacientes con ERC sin diálisis; se observó un aumento significativo de la proteinuria en el tiempo ( $p=0,04$ ) en ambos grupos de tratamiento, pero no hubo diferencias significativas entre ellos<sup>52</sup>.

Dada la escasez de datos con respecto a la evolución de la albuminuria en pacientes con ERC que reciben tratamiento de la anemia, se justifican estudios clínicos adicionales con un seguimiento más prolongado para evaluar dicho parámetro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cannata-Andía J, Vicente-Torregrosa J. Los nefrólogos españoles y el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la enfermedad renal crónica. *Nefrol* 2014; 34:175-88.
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 Jun;69(11):1945-53.
3. Cannata Andía J, Martín Carro B, Virgala JM, et al. Chronic kidney disease mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *CalcifTissue Int* 2021;108(4):410-422.
4. Fernández-Martín JL, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS Study. *Nephrol Dial Transpl* 2015; 30(9):1542-1551.
5. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int suppl* (2011) 2017 Jul;7(1):1-59.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009 Aug (113):S1-130.
7. Cannata-Andía J, Martín K. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31(4):541-7.
8. Peñaalba A, Alles A, Del Valle E, et al. Primer Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo IV. Tratamiento de la hiperfosfatemia y mantenimiento del calcio en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis. *Dial Traspl* 2011;32(1):32-38.
9. Segundo Consenso del metabolismo óseo-mineral. 2017. Grupo de Trabajo MOM. Sociedad Argentina de Nefrología.
10. Ritz E, et al. Phosphate additives in food a health risk. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(4):49-55.
11. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83(5):789-91.
12. Spiegel D, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116-1122.
13. Hill K, Martin B, Wastney M, et al. Oral calcium carbonate effects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:959-966.
14. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2022 Oct;33(10):2049-2102
15. Román-García P, Rodríguez-García M, Cabezas-Rodríguez I, et al. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease: types, clinical impact and pathogenesis. *Med Princ Pract* 2011;20(3):203-212.
16. Fouque D, Roth H, Pelletier S, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;28(2):360-367.
17. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *EVOLVE Trial Investigators. N Engl J Med* 2012 Dec 27;367(26):2482-94.
18. Albalade-Ramón M, De Sequera-Ortiz P, Izquierdo-García E et al. Trastornos del calcio, fósforo y magnesio. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). *Nefrología al día*. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/206>
19. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and phosphate cardiovascular toxins in CKD. *Toxins* 2019;11: 647.
20. McCullough PA. Phosphate control: the next frontier in dialysis cardiovascular mortality. *Cardiorenal Med* 2021;11:123-132.
21. ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov ID NCT03573089.
22. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis. The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132:27-39.
23. Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2928-2936.
24. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al; REIN Study Group. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1923-1930.
25. Mehrotra R, Peralta CA, Chen SC, et al; Kidney Early Evaluation Program (KEEP) Investigators. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;84:989-997.
26. Raikou VD. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J Nephrol* 2021;10(5): 76-87.
27. Gutiérrez-Rodríguez DR, Rodríguez-Pardillo C, Perdomo-Morente L. Microalbuminuria. Factor de riesgo renal y cardiovascular. *Nefrología* 2006;26(5):637-638.
28. De Seigneux S, Wilhelm-Bals A, Courbebaisse M. On the relationship between proteinuria and plasma phosphate. *Swiss Med Wkly* 2017;147:w14509.
29. Chang AR, Anderson C. Dietary phosphorus intake and the kidney. *Annu Rev Nutr* 2017;21(37):321-346.
30. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012;2(4):279-335.
31. Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med (Lausanne)* 2021 Mar 26;8:642296
32. Babitt JL, Lin H. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(10): 1631-1634.
33. Cho M, Hansen J, Peters C, Cheung A, et al. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int* 2019;96:750-760.
34. Lombardo ME, Andradre L, Demicheli H, et al. Situación actual de la anemia asociada a enfermedad renal en una muestra poblacional de pacientes con deterioro de la función renal, sin requerimientos de diálisis en la República Argentina. *Estudio APREDIA. Rev Nefrol Dial Traspl* 2014;34(3):112-122.
35. Foley R N, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58(3):1325-1335.

36. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17 (6):749-761.
37. Levin A, Thompson CR, et al. Left ventricular mass index increase in early renal Disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34(1):125-134.
38. Ma J, Ebben J, Xia H, Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):610-619.
39. Harnet JD, Foley R, Kent G, et al. Congestive heart failure in dialysis patients prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1993;47(3):884-890.
40. Portoles J, Torralbo A, Martin P, et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29:541-548.
41. Lain M. Create: New strategies for early anaemia management in renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):13-6.
42. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard C. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and Kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:47-57.
43. Mozaffarian D, Nye R, Levy W. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evolution (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;4(11):1933-9.
44. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *NEJM* 1998;339 (9):584-590.
45. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
46. Kassianides X, Hazara AM, Macdougall LC, et al. The Impact of intravenous iron on renal injury and function markers in patients with chronic kidney disease and iron deficiency without anemia. *Kidney Int Rep* 2021;7(2):322-326.
47. Macdougall LC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic Kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(11):2075-2084.
48. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltosa on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015;17:329-339.
49. Onken JE, Bregman DB, Harrinton RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: The REPAIR-IDA trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(4):833-842.
50. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, et al. FIND-CKD Study Investigators. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Sep 1;32(9):1530-1539.
51. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolognani D, et al. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst* 2019 Feb 21;2(2):CD007857. doi: 10.1002/14651858.CD007857.pub3.
52. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88(4):905-914.