



Nuevas Terapias para Anemia por Enfermedad Renal Crónica

New Therapies for Anemia Due to Chronic Kidney Disease

Novas terapias para anemia devido à doença renal crônica

Diego Leonardo Calucho Aguilar^I
diegocalucho@icloud.com
<https://orcid.org/0000-0002-2787-0159>

Karina Abigail Castro Rojas^{II}
abicastror629@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1438-2666>

Josafat David Barragán Cusme^{III}
josasoto@outlook.com
<https://orcid.org/0000-0001-7567-9060>

Ronald Mauricio Caiza Calle^{IV}
rcaiza0087@uta.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-4568-7232>

Lissette Katherine Barreno Mayorga^V
lisbarreno@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1319-2227>

Correspondencia: diegocalucho@icloud.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de diciembre de 2022 * **Aceptado:** 11 de enero de 2023 * **Publicado:** 3 de febrero de 2023

- I. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- III. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- IV. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.
- V. Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Resumen

Se Investigaron las nuevas terapias con la ayuda de nuevos fármacos desarrollados para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica, junto con sus mecanismos de acción. En la actualidad, muchos de ellos se encuentran ya en fases avanzadas de ensayos clínicos y es de esperar que se incorporen al arsenal terapéutico en los próximos años. Las principales opciones de tratamiento para la anemia dependen de su gravedad y causa subyacente, y estas opciones de tratamiento incluyen el uso de elementos que van desde el hierro, hasta agentes estimulantes de la eritropoyesis y en raras ocasiones, transfusiones de glóbulos rojos. El tratamiento son las principales opciones terapéuticas para la anemia de la ERC incluyen hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y, en raras ocasiones, transfusiones de glóbulos rojos (RBC). El objetivo de este trabajo fue investigar las Nuevas Terapias para Anemia por Enfermedad Renal Crónica. Donde se aplicó la metodología de la investigación bibliográfica o documental que implica un estudio de la literatura bibliográfica existente relevante para el tema en estudio. Esto nos permite concluir que la utilización de los Nuevos fármacos para el tratamiento de la anemia renal, que actualmente se encuentran en avanzados ensayos clínicos, donde se están mostrando resultados muy alentadores.

Palabras Clave: Enfermedad renal crónica; Anemia; Nuevas terapias; Fisiopatología.

Abstract

New therapies with the help of new drugs developed for the treatment of anemia in chronic kidney disease were investigated, together with their mechanisms of action. At present, many of them are already in advanced stages of clinical trials and it is expected that they will be incorporated into the therapeutic arsenal in the coming years. The main treatment options for anemia depend on its severity and underlying cause, and these treatment options include the use of everything from iron, to erythropoiesis-stimulating agents, and rarely, red blood cell transfusions. Treatment The main therapeutic options for CKD anemia include iron, erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), and, rarely, red blood cell (RBC) transfusions. The objective of this work was to investigate the New Therapies for Anemia due to Chronic Kidney Disease. Where the methodology of bibliographic or documentary research was applied, which implies a study of the existing bibliographic literature relevant to the subject under study. This allows us to conclude that the use of new drugs for the

treatment of renal anemia, which are currently in advanced clinical trials, where very encouraging results are being shown.

Keywords: Chronic kidney disease; Anemia; New therapies; pathophysiology.

Resumo

Novas terapias com o auxílio de novas drogas desenvolvidas para o tratamento da anemia na doença renal crônica foram investigadas, juntamente com seus mecanismos de ação. Atualmente, muitos deles já estão em estágios avançados de ensaios clínicos e espera-se que sejam incorporados ao arsenal terapêutico nos próximos anos. As principais opções de tratamento para anemia dependem de sua gravidade e causa subjacente, e essas opções de tratamento incluem o uso de tudo, desde ferro até agentes estimulantes da eritropoiese e, raramente, transfusões de glóbulos vermelhos. Tratamento As principais opções terapêuticas para a anemia por DRC incluem ferro, agentes estimuladores da eritropoiese (AEEs) e, raramente, transfusões de hemácias (hemácias). O objetivo deste trabalho foi investigar as Novas Terapias para a Anemia por Doença Renal Crônica. Onde foi aplicada a metodologia de pesquisa bibliográfica ou documental, o que implica um estudo da literatura bibliográfica existente relevante para o assunto em estudo. Isto permite-nos concluir pela utilização de novos fármacos para o tratamento da anemia renal, que se encontram atualmente em ensaios clínicos avançados, onde se apresentam resultados muito animadores.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Anemia; Novas terapias; fisiopatologia.

Introducción

La anemia es una complicación común de la enfermedad renal crónica progresiva (ERCA) y su gravedad aumenta a medida que disminuye la función renal. El inicio del tratamiento con eritropoyetina humana recombinante (EPO) (epoetina) hace 30 años cambió la escala de este problema (1). En todo el mundo, en el campo de la ciencia médica, podemos ver un aumento en el número de pacientes que padecen anemia, enfermedades crónicas e insuficiencia renal, entre otras causas que afectan la salud a nivel mundial, especialmente en adultos (2). La anemia es una enfermedad muy grave causada por una pérdida de los niveles de hemoglobina en la sangre, una condición en la que el cuerpo deja de responder debido a la falta de glóbulos rojos sanos que suministren oxígeno a los tejidos del cuerpo (2).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) se caracterizan por condiciones físicas como: pérdida de masa muscular, dolor torácico, dolor de cabeza, latidos cardíacos irregulares, dificultad para respirar, entre otros. Estas causas pueden deberse a problemas genéticos o a una deficiencia de glóbulos rojos. (3). Para ello existen programas de ejercicio enfocados a pacientes en hemodiálisis (HD), los cuales son programas seguros, efectivos y comprobados de que el ejercicio puede mejorar la fuerza muscular, evitar la pérdida muscular y mejorar la capacidad cardiovascular que contribuyen a mantener la vida. Por lo tanto, la probabilidad global de desarrollar anemia asociada a enfermedad crónica se presenta en un rango mayor en mujeres (3).

Por otra parte, la enfermedad renal crónica (ERC), requiere ser tratada con procesos dialíticos, normalmente una de cada 10 personas padece esta enfermedad, según los datos internacionales estudiados señalan un incremento en el 10% de la población adulta y 20% en los mayores de 60 años (4). En el Ecuador los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que son atendidos es de 206 casos por millón de habitantes y la prevalencia es de 1074 por millón de habitantes (5). La insuficiencia renal es una consecuencia de la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) o de la lesión renal aguda que provoca un rápido deterioro de la función renal. La ERC se produce cuando la función renal está disminuida durante más de 3 meses, caracterizada por una tasa de filtración glomerular (TFG) inferior a $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o por la presencia de marcadores de daño renal, como albuminuria, anomalías en el sedimento urinario u otros trastornos electrolíticos ((KDIGO), 12). En ERCT, definida como $\text{TFG} < 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, los pacientes corren el riesgo de complicaciones potencialmente letales sin terapia de reemplazo renal (TRR) (5).

Revisión bibliográfica

La anemia

La anemia es una enfermedad en la que el número de glóbulos rojos, o hemoglobina, en la sangre es más bajo de lo normal. La hemoglobina es la proteína rica en hierro del NIH que permite que los glóbulos rojos transporten oxígeno desde los pulmones al resto del cuerpo. Si hay menos glóbulos rojos o hemoglobina baja, es posible que los tejidos y órganos, como el corazón y el cerebro, no reciban suficiente oxígeno para funcionar correctamente (6).

Epidemiología

La anemia es dos veces más prevalente en personas con ERC (15,4%) que en la población general (7,6%). La prevalencia de anemia aumenta con el estadio de la ERC, casos en los cuales va del 8,4% en el estadio 1 al 53,4% en el estadio 5. En un estudio, el 22,8% de los pacientes con ERC que tenían anemia, informaron haber sido tratados por dicha anemia en los 3 meses; donde el 14,6% de los pacientes se encontraban en estadios 1-2 y el 26,4% de los pacientes estaban en estadios 3-4 (7).

Fisiopatología

En la anemia por ERC, tanto la vida media de los glóbulos rojos como la tasa de producción de glóbulos rojos se reducen, pero esta última es la más afectada. En condiciones normales la médula ósea tiene la capacidad de aumentar la tasa de eritropoyesis, y normalmente se podría compensar fácilmente la reducción de la vida media de los eritrocitos que se observa en la ERC. Sin embargo, este aumento compensatorio de eritrocitos inducido por eritropoyetina EPO en la ERC es ineficaz (8). La EPO normalmente es producida por los fibroblastos intersticiales en la corteza renal, muy cerca de las células epiteliales tubulares y los capilares peritubulares, pero también puede ser sintetizada en los hepatocitos y las células perisinusoidales. Pequeños cambios en el contenido de oxígeno en sangre secundarios a la anemia, la reducción de las concentraciones de oxígeno ambiental y las grandes altitudes sobre el nivel del mar estimulan la secreción de EPO a través de un sistema generalizado de expresión génica dependiente del oxígeno (9). La EPO estimula la producción de glóbulos rojos al unirse a los receptores de EPO homodiméricos, que se encuentran principalmente en las células progenitoras eritroides tempranas. La unión de eritropoyetina a su receptor da como resultado la homodimerización del receptor, seguido de la activación de varias vías de transducción y señalización: sistema JAK2/STAT5, proteína G (RAS), canal de calcio y quinasas. La unión de la EPO a sus receptores salva de la apoptosis a estas células progenitoras y a la posterior generación de eritroblastos, lo que permite la división celular y la maduración en glóbulos rojos (10).

- **Relación entre la anemia y la enfermedad renal crónica**

La anemia es una complicación común de la enfermedad renal crónica. La enfermedad renal crónica significa que los riñones están dañados y no pueden filtrar la sangre tan bien como deberían. Esta lesión puede hacer que se acumulen toxinas y líquidos en el cuerpo. La enfermedad renal crónica también puede causar otros problemas de salud (6). La anemia es menos común en la enfermedad renal temprana y, a menudo, empeora a medida que la enfermedad evoluciona y se debilita la función renal.

- **Síntomas de la anemia en una persona con enfermedad renal crónica**

La anemia relacionada con la enfermedad renal crónica generalmente se desarrolla lentamente y podría causar pocos o ningún síntoma en la enfermedad renal temprana (6).

Los síntomas de anemia en la enfermedad renal crónica podrían incluir:

- fatiga o cansancio
- dificultad respiratoria
- piel inusualmente pálida
- debilidad
- dolor en el cuerpo
- dolor en el pecho
- mareo
- desmayo
- latidos del corazón rápidos o irregulares
- dolor de cabeza
- problemas para dormir
- dificultad para concentrarse
- **Causa**

La médula ósea produce glóbulos rojos. Para que la médula ósea produzca glóbulos rojos, los riñones producen una hormona llamada eritropoyetina o EPO. Cuando los riñones están dañados, es posible que no produzcan suficiente EPO. Sin suficiente EPO, su médula ósea no produce suficientes glóbulos rojos y se vuelve anémico (11).

Diagnóstico temprano

La principal meta a nivel mundial consiste en la prevención de la ERC en la población en riesgo, así como el diagnóstico temprano en esta población. Existe consenso sobre a qué grupos de pacientes deberían realizarse los estudios para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano, lo cual incluye a pacientes con DM, HAS, historia de enfermedad cardiovascular, obesos, mayores de 65 años, bajo peso al nacer o bajas condiciones socioeconómicas, entre otras (12).

Anemia secundaria a enfermedad renal crónica

Anemia secundaria a enfermedad renal crónica la anemia es una complicación común en la ERC y puede ocurrir en las primeras etapas de la enfermedad. Se deriva de muchos factores, pero principalmente debido a la disminución de la producción de eritropoyetina (EPO) en los riñones (13).

Tratamiento

Las principales opciones terapéuticas para la anemia de la ERC incluyen hierro, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y, en raras ocasiones, transfusiones de glóbulos rojos (RBC). El tratamiento depende de la gravedad de la anemia y la deficiencia de hierro.

Hierro

Las indicaciones para la administración de hierro se basan en la saturación de transferrina (TSAT), ferritina y, en algunos pacientes, la hemoglobina (Hb). Se recomienda administrar hierro a la mayoría de los pacientes con ERC que tienen un TSAT $\leq 20\%$ y una concentración de ferritina sérica ≤ 100 ng/mL. También se recomienda administrar hierro a la mayoría de los pacientes que tienen un TSAT $\leq 30\%$ y ferritina ≤ 500 ng/ml, donde anemia se define como una concentración de Hb $< 13,0$ g/dL para hombres adultos y mujeres posmenopáusicas y una Hb $< 12,0$ g/dL para mujeres premenopáusicas (14).

El hierro se puede administrar por vía oral o intravenosa. La vía de administración se selecciona en función de la gravedad de la anemia y la deficiencia de hierro, la capacidad del paciente para tolerar el hierro oral, la respuesta al tratamiento previo con hierro oral, el historial de reacciones adversas al hierro intravenoso y la disponibilidad de acceso venoso. Las guías de 2012 Kidney

Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) han recomendado que la terapia con hierro por vía oral o la terapia con hierro por vía intravenosa se pueda administrar en pacientes que no están en diálisis². Las directrices del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sugieren el uso de hierro por vía oral para las personas que no reciben estimulantes de la eritropoyesis AEE y la administración de hierro por vía intravenosa a las que no toleran la terapia oral o no alcanzan los objetivos en tres meses y para quienes están siendo tratados con AEE. Las Guías de Buenas Prácticas Europeas sugieren que el hierro intravenoso es la vía de administración óptima, pero, por razones prácticas, se puede considerar el hierro oral entre los pacientes con ERC que no están en diálisis (15).

Para el hierro oral se recomiendan 325 mg de sulfato ferroso tres veces al día. Sulfato de hierro Aporta 65 mg de hierro elemental por comprimido de 325 mg. El sulfato ferroso debe tomarse entre comidas si se tolera. La absorción intestinal de hierro puede ser normal o Cambio en pacientes con insuficiencia renal y puede reducirse con alimentos y antiácidos

Hay otros agentes disponibles, pero tienden a ser más costosos, pero menos efectivos o tienen menos efectos secundarios, uno de los cuales es el citrato férrico, un quelante de fosfato oral que puede ser útil para complementar con hierro oral. Se ha demostrado que el citrato de hierro en pacientes en hemodiálisis y no diálisis con insuficiencia renal crónica aumenta los niveles de TSAT y de ferritina sérica y disminuye el uso de hierro intravenoso y de AEE. (16).

Para la administración intravenosa de hierro, hay varias opciones de tratamiento disponibles, que incluyen ferumoxitol, sacarosa ferrosa, gluconato ferroso conjugado con sacarosa, carboximaltosa férrica y dextrano férrico de bajo peso molecular. Por lo general, el hierro dextrano no se usa a menos que haya otros medicamentos disponibles. Todos estos productos son igualmente efectivos en el tratamiento de la deficiencia de hierro (17).

- Los regímenes de dosificación para agentes individuales son los siguientes: El ferumoxitol; la dosis preferida es de 510 mg, seguida de una segunda inyección de 510 mg de tres a ocho días después de la primera dosis, aunque algunos prescriben una dosis única de 1020 mg. Por lo general, dos dosis son suficientes para reponer el hierro hasta los objetivos terapéuticos (18)
- El hierro sacarosa; la dosis preferida es de 200 mg x cinco dosis administradas durante dos semanas. Esta dosis generalmente se tolera bien. Se pueden administrar dosis más altas, si es necesario (19).

- El gluconato férrico en complejo de sacarosa; la dosis referida es de 250 mg una vez a la semana durante tres o cuatro dosis, según sea necesario (20)
- El carboximaltosa férrica; se pueden administrar dos dosis de 750 mg en una semana. La carboximaltosa férrica es eficaz y relativamente segura (21)
- El hierro dextrano de bajo peso molecular; se puede utilizar si no se dispone de otros agentes. Generalmente se administra primero una dosis de prueba de 25 mg. Si se tolera la dosis de prueba, se pueden administrar de 500 a 1000 mg de hierro dextrano en una sola infusión; esta dosis puede repetirse según sea necesario (22).

El hierro intravenoso tiene el potencial de causar reacciones alérgicas, incluida la anafilaxia que es una complicación potencialmente mortal. Sin embargo, estas reacciones alérgicas graves son extremadamente raras y muy sobrestimadas (23).

Materiales y métodos

Se realizó la búsqueda bibliográfica de la literatura mediante una revisión en las bases de datos de Proquest, Gale Cengage Learning PowerSearch, Google académico, Scielo, latindex de artículos actualizados y relevantes en inglés o español sobre el las Nuevas Terapias para Anemia por Enfermedad Renal Crónica.

La investigación documental

Investigación documental como una estrategia de comprensión y análisis de realidades teóricas o empíricas mediante la revisión, cotejo, comparación o comprensión de distintos tipos de fuentes documentales referentes a un tema específico, a través de un abordaje sistemático y organizado (24).

Investigación bibliográfica

La investigación bibliográfica implica un estudio de la literatura bibliográfica existente relevante para el tema en estudio. Es decir, uno de los pasos principales en cualquier investigación implica la selección de fuentes de información (25). Se considera un paso fundamental ya que implica una serie de etapas de observación, investigación, interpretación, reflexión y análisis con el fin de obtener los fundamentos necesarios para el desarrollo de cualquier investigación.

Conclusiones

- Los Nuevos fármacos para el tratamiento de la anemia renal, que actualmente se encuentran en avanzados ensayos clínicos, están mostrando resultados muy alentadores en los próximos años.
- Para la aplicación del hierro oral se recomiendan 325 mg de sulfato ferroso tres veces al día. Sulfato de hierro Aporta 65 mg de hierro elemental por comprimido de 325 mg. El sulfato ferroso debe tomarse entre comidas si se tolera.

La mayoría de las guías de práctica clínica para la enfermedad renal crónica pueden recomendarse a médicos de atención primaria y especialistas. Sin embargo, en el entorno clínico, la implementación no parece ser efectiva ya que la incidencia de enfermedad renal crónica continúa aumentando inesperadamente.

Referencias

1. Winearls C, Pippard M, Downing M, Oliver D, Reid , Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. sciencedirect. 2009.
2. Jiménez Romero SA, Loor Vera CL, Mera Macias RC, Castro Jalca E. Anemia de los Padecimientos Crónicos e Insuficiencia Renal en Adultos: un Impacto en la Salud Mundial. Revista Electrónica Higía de la Salud. 2022; 7(2).
3. Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N. Anemia de los procesos crónicos Aspectos clínicos y de laboratorio. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2012.
4. Gámez A MORVAJZM. Enfermedad renal crónica en el adulto. Revista Médica Electrónica. 2013.
5. Ministerio de Salud Pública. SITUACIÓN ACTUAL DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL EN EL ECUADOR. [Online].; 2022. Acceso 29 de 1 de 2023. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2022/06/INFORME-DNCE-070-TRR-INFORMACION-PARA-EL-CDC-signed-signed-signed.pdf>.
6. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney. Anemia en la enfermedad renal crónica. [Online]; 2022. Acceso 29 de 1de 2023. Disponible en:

- <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/enfermedades-rinones/anemia#Anchor1>.
7. Stauffer M, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney..
 8. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L. : Mejoramiento de las directrices de los resultados globales sobre el manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica: Una declaración de posición de las mejores prácticas renales europeas, Trasplante de diálisis en nefrología..
 9. Bargman J, Skorecki. Enfermedad renal crónica..
 10. Barrett K, Barman S, Brooks H, Yuan J. Fisiología rena. Revisión de fisiología médica de Ganong. McGraw-Hill ed.; 2019.
 11. cigna. Anemia de la enfermedad renal crónica. [Online]; 2021. Disponible en: <https://www.cigna.com/es-us/knowledge-center/hw/temas-de-salud/anemia-de-la-enfermedad-renal-crnica-abr9104>.
 12. Romagnani P RGGRLAJKTM. Chronic Kidney Disease. 2017.
 13. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. [Online]; 2007. Acceso 29 de 1de 2023.
 14. Coyne D, Kapoian T, Suki W, Singh A, Moran J. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE)..
 15. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K. evised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure..
 16. Hershko C, Camaschella C.) How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia..
 17. Auerbach M, Adamson J. How we diagnose and treat iron deficiency anemia..
 18. Landry R, Jacobs P, Davis R, Shenouda M, Bolton W. Pharmacokinetic study of ferumoxytol: A new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients. Am J Nephrol..
 19. Macdougall IC, RA. Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation..
 20. Pérez P, Bañasco. Utilización del Gluconato Férrico intravenoso en pacientes en hemodiálisis: Distribución compartimental. XVIII..

21. Grimmelt , Cohen CD FT, Serra A, Wuethrich R.afety and tolerability of ferric carboxymaltose (FCM) for treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients...
22. Chandler G, Harchowal J, Macdougla. Intravenous iron ucrose: establishing a safe dose..
23. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ..
24. humanidades.com. Investigación Documental. [Online]; 2023. Acceso 30 de 1de 2023. Disponible en: <https://humanidades.com/investigacion-documental/>.
25. Ayala AM. Investigación Bibliográfica: Definición, Tipos, Técnicas. [Online].; 2022. Acceso 31 de 1 de 2023.

© 2023 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).