

Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana

LA ANEMIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Laura del Carmen Travieso Acay^{1¶}, Reynaldo Denis de Armas^{2¶§}, Celia Alonso Rodríguez^{3¶}, Miroslaba Dalas Guibert⁴, Ana María Arias Prieto^{3¶}, Randolpho Torres Martínez^{4¶‡}, Dulce María Sanz Guzmán^{5¶}.

RESUMEN

Justificación: Las enfermedades renales constituyen en Cuba la decimotercera causa de muerte. En el nefrópata crónico concurren complicaciones multisistémicas como la anemia. No se tienen estudios longitudinales de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica (ERC). **Objetivo:** Documentar la presencia de anemia en los estadios avanzados de la ERC. **Locación del estudio:** Servicio de Nefrología, Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (La Habana, Cuba). **Diseño del estudio:** Transversal, descriptivo. **Serie de estudio:** Sesenta y cinco nefrótatas crónicos (Hombres: 52.3%; Edades ≥ 60 años: 43.1%; Tiempo de evolución de la ERC: 13.2 ± 11.0 años: Sujetos a diálisis iterada: 83.1%) atendidos en el Servicio hospitalario de Nefrología. **Material y método:** Se obtuvieron hemogramas completos, junto con los valores de hierro sérico, albúmina, transferrina y ferritina. La anemia se estableció según los puntos de corte de la hemoglobina para el sexo: Hombres: $< 140 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Mujeres: $< 120 \text{ g.L}^{-1}$. **Resultados:** Cifras disminuidas de hemoglobina se presentaron en el 67.7% de la serie de estudio. La anemia fue independiente del estadio de progresión de la ERC. Transcurridos 6 meses de la evaluación inicial, la frecuencia de anemia se mantuvo invariante. **Conclusiones:** La anemia encontrada en los nefrótatas estudiados ocurrió en un contexto marcado por la inflamación y aparentes falencias en la conducción de los esquemas de administración de los agentes estimulantes de la eritropoiesis y suplementación con hierro. No puede soslayarse la influencia de la desnutrición asociada históricamente a la ERC sobre el estado corriente de la homeostasis del hierro en la ERC. **Travieso Acay LC, De Armas RD, Alonso Rodríguez C, Dalas Guibert M, Arias Prieto AM, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM.** La anemia asociada a la Enfermedad Renal Crónica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017;27(2):288-301. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Palabras clave: Anemia / Enfermedad renal crónica / Hemoglobina / Diálisis.

¹ Licenciada en Tecnología de la Salud en el Perfil de salida de Bioanálisis Clínico. ² Médico, Especialista de Segundo Grado en Laboratorio Clínico. ³ Licenciada en Bioquímica. ⁴ Médico, Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Nefrología. Especialista MGI-Nefrología. ⁵ Licenciada en Enfermería. [¶] Profesor Instructor. [§] Profesor Auxiliar. [¶] Máster en Ciencias.

Recibido: 14 de Agosto del 2017. Aceptado: 10 de Septiembre del 2017.

Laura Travieso Acay. Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 701 esquina a Marqués González. Centro Habana. La Habana.
Correo electrónico: ltacay06@gmail.com.

INTRODUCCION

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) representa en el momento actual un enorme problema de salud pública que afecta a la mayoría de los países y que se ha integrado dentro de la llamada “epidemia del siglo XXI”.¹⁻² La incidencia de la ERC observada globalmente ha venido de la mano del incremento observado en los años recientes de la Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y la hipertensión arterial (HTA). La nefropatía diabética y la nefropatía diabética aportan entre el 50 – 70% de la población incidente con insuficiencia renal crónica grado IV (final).²⁻³ El envejecimiento demográfico que experimentan las colectividades humanas también ha contribuido independientemente a la expansión de la ERC.⁴ Lo anterior no debe oscurecer que existen otras causas de la ERC que también ocasionan daño renal directo, como las enfermedades autoinmunes, las infecciones sistémicas, las enfermedades hereditarias, el uso de drogas (antibióticos) nefrotóxicas, y las enfermedades malignas.⁵

La sola presencia de la ERC comporta una elevada morbimortalidad.⁶⁻⁷ No obstante la mejoría experimentada en la atención del nefrópata crónico y las terapias de sustitución de la función renal defectuosa, la mortalidad debido a la ERC aumenta en un 6.0% cada año.⁸⁻⁹

En Cuba las enfermedades renales constituyen actualmente la decimotercera causa de muerte.¹⁰⁻¹¹ Entre 2014 – 2015 la mortalidad por ERC se incrementó de 740 fallecidos en 2014 (para una tasa de 6.6) a 882 en 2015 (para una tasa de 7.9).

Gran parte de la mortalidad asociada a la ERC es atribuible a la anemia que se presenta en estos pacientes.¹²⁻¹³ La anemia es una complicación frecuente de la ERC, y sobreviene generalmente en el estadio 3, cuando el FG se encuentra entre 30 – 59 mL.minuto⁻¹: etapa ésta en la que la función

renal del paciente cae al 5 – 20% de lo esperado.

Los pacientes nefróticos crónicos suelen presentar anemia de forma paralela a la pérdida de la función renal debido a la disminución de la síntesis yuxtglomerular de eritropoyetina y la reducción de la vida media del hematíe.¹⁴⁻¹⁶ La anemia asociada a la ERC suele ser del tipo normocítica normocrómica, y suele ser 4 veces superior en el nefrópata respecto del resto de la población.¹⁷⁻¹⁹

La anemia asociada a la ERC reconoce otras causas, como las pérdidas gastrointestinales, la trombopatía urémica y la inflamación sistémica propiciada por la uremia y la diálisis.²⁰⁻²² El propio proceso de hemodiálisis también ocasiona pérdida de sangre y anemia. El paciente nefrópata suele perder hasta 20 mL de sangre en cada sesión, lo que equivale a 1 unidad de glóbulos rojos y 200 miligramos de hierro cada mes. Otras causas de anemia en el paciente que recibe diálisis son el exceso de venipunciones para exámenes de laboratorio, el sangramiento de la fístula arterio-venosa, y la falta de nutrientes por dietas restrictivas en carnes y otros alimentos de alto contenido de hierro, vitamina B12 y ácido fólico.

La anemia asociada a la ERC se trata con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) como la eritropoietina (EPO).²³⁻²⁴ Los AEE se pueden utilizar desde estadios tan tempranos de la ERC como los 3 – 4. Ello implica la preparación del paciente antes de que se inicie la diálisis, en previsión del agravamiento de la anemia debida a la hemólisis que es producida por el tratamiento sustitutivo de la función renal. La mejoría de la anemia se puede observar después de la segunda semana de tratamiento.²⁵⁻²⁶ En la práctica clínica diaria se dispone de la información necesaria, inicialmente con la historia clínica y la exploración física, seguido de sencillos algoritmos y pruebas complementarias, para poder realizar un diagnóstico etiológico,

ofrecer el tratamiento adecuado y minimizar las dosis de AEE.²⁷

Los AEE representan un tratamiento efectivo de la anemia asociada a la ERC. Sin embargo, se ha encontrado que, aun utilizando AEE combinados con aportes de hierro intravenoso, hasta la mitad de los pacientes anémicos en hemodiálisis no logran alcanzar la meta de hemoglobina de entre 10 – 12 g.L⁻¹.²⁸⁻²⁹

En Cuba se emplea un producto AEE nacional desde el año 1998 que fue formulado con albúmina como estabilizante, y que ha demostrada su eficacia y seguridad en el tratamiento de la anemia secundaria a la ERC.³⁰⁻³²

A pesar de que todos los pacientes cubanos en tratamiento dialítico reciben la EPO como AEE, algunos pacientes persisten con cifras bajas de Hemoglobina que coadyuvan al desarrollo de comorbilidades, y hacen al paciente más sensible a las infecciones. Por consiguiente, disminuir las comorbilidades en los pacientes dialíticos implicaría menos consumo de antibióticos de alto costo, y menos ingresos por infecciones resistentes y/o recidivantes en estos pacientes, con un importante ahorro económico. Identificar las causas de la persistencia de la anemia en estos pacientes contribuiría a mejorar su tratamiento, y a buscar estos mismos factores en futuros pacientes para mejorar su calidad de vida. En virtud de lo anteriormente dicho, se ha conducido esta investigación para evaluar la presencia de anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal y tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

MATERIAL Y MÉTODO

Locación del estudio: Programa de Hemodiálisis. Servicio de Nefrología. Hospital Clínico quirúrgico “Hermandades Ameijeiras” de La Habana (Cuba).

Diseño del estudio: Prospectivo, longitudinal, descriptivo.

Serie de estudio: Fueron elegibles para ser incluidos en el presente estudio los pacientes nefrópatas con un filtrado glomerular estimado de la creatinina sérica (eFG) < 30 mL.minuto⁻¹ * m² SC que consintieron en participar y en los que concurren los criterios que se establecieron en el diseño experimental para la inclusión.

Los pacientes fueron examinados entre Noviembre del 2015 y Mayo del 2016 (ambos inclusive). De cada paciente se obtuvieron el sexo (Masculino/Femenino), la edad (como años de vida cumplidos: Entre 18 – 60 años vs. Más de 60 años), el color de la piel (Blanca vs. No Blanca), la enfermedad causante de la pérdida de la función renal (Diabetes mellitus/Hipertensión arterial/Glomerulopatías), el tiempo de evolución de la ERC (Entre 1 – 5 años vs. Más de 5 años), y la inclusión dentro de regímenes dialíticos sustitutivos de la función renal deteriorada.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron morbilidades importantes en cualquier momento de los 3 meses antes del inicio de la investigación que pudieran afectar el *status* hematológico. También se excluyeron los enfermos que en el momento de la recogida de los datos se presentaron con fiebre, diarrea, o estados alérgicos.

Mediciones antropométricas: De cada uno de los pacientes incluidos en la serie de estudio se obtuvieron la talla (centímetros) y el peso corporal (kilogramos) según los procedimientos vigentes internacionalmente.³³⁻³⁴ Se trató de que el peso corporal estuviera libre de la distorsión que pudieran introducir los trastornos de la distribución hídrica que son frecuentes en estos pacientes.³⁵⁻³⁶

El Índice de Masa Corporal (IMC, Kg.m⁻²) se calculó con los valores corrientes de la talla y el peso corporal. El estado nutricional del enfermo se clasificó correspondientemente: *Peso disminuido para la Edad*: IMC < 18.5 Kg.m⁻²; *Peso*

preservado para la Edad: Entre 18.5 – 24.9 Kg.m⁻²; y *Peso aumentado para la Edad:* ≥ 25.0 Kg.m⁻²; respectivamente.

Determinaciones bioquímicas: De cada uno de los pacientes estudiados se obtuvieron sendas muestras de sangre por punción venosa antecubital después de una noche en ayunas en tubos heparinizados y no heparinizados, respectivamente. Se siguieron las Buenas Prácticas de Laboratorio en la extracción de sangre. Las extracciones de sangre se hicieron coincidir con el chequeo periódico de los pacientes sujetos a diálisis. Por su parte, la retirada de las muestras de sangre de los pacientes vistos en la fase pre-diálisis se cumplió en la consulta externa del Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico.

La muestra de sangre heparinizada (léase también “entera”) se empleó en la determinación del hemograma y las constantes corpusculares del paciente. En lo que corresponde a la sangre no heparinizada, ésta se dejó reposar a temperatura ambiente hasta la retracción del coágulo. El suero se obtuvo después de centrifugación y decantación de la muestra, y se destinó para la determinación del hierro sérico y las proteínas albúmina, transferrina y ferritina presentes en el mismo. La Proteína C reactiva (PCR) también se incluyó en el panel de ensayo en su condición de indicador del grado (presente) de inflamación.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron según los procedimientos analíticos vigentes en el Servicio hospitalario de Laboratorio Clínico, a la inclusión del paciente en el presente estudio.

El diseño experimental previó la determinación evolutiva de la hemoglobina, el hierro y la albúmina séricos en 2 ocasiones ulteriores: *Primer corte:* Transcurridos 3 meses; y *Segundo corte:* Transcurridos 6 meses.

Las determinaciones bioquímicas fueron dicotomizadas según el punto de corte empleado para definir el

comportamiento biológico anticipado de la preservación de la función medular. El Anexo a este documento presenta los puntos de corte empleados. La anemia se estableció ante valores de la hemoglobina sérica ajustados según el sexo del enfermo: *Hombres:* Hemoglobina < 130 g.L⁻¹ vs. *Mujeres:* Hemoglobina < 120 g.L⁻¹.

Procesamiento de datos y análisis estadístico-matemático de los resultados: Los datos demográficos, clínicos, sanitarios y bioquímicos de los pacientes incluidos en el presente estudio se anotaron en los formularios del estudio, y se ingresaron en un contenedor digital construido con EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Microsoft, Redmon, Virginia, Estados Unidos).

Los datos se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar) y agregación (frecuencias absolutas | relativas, porcentajes) según el tipo de la variable.

El interés primario de la investigación fue explorar el comportamiento de las variables bioquímicas involucradas en la homeostasis del hierro según la progresión de la ERC, al menos, cuando el FG se hace < 30 mL.minuto⁻¹ * m² SC. Es por ello que no se examinaron ni la naturaleza ni la fuerza de las asociaciones que podrían ser sugeridas por el comportamiento de las variables.

Tratamiento de los valores perdidos: Los pacientes fueron admitidos en el estudio presente bajo el principio de “*Intention-To-Treat*”.³⁷ En caso de que no se contara con el valor basal de alguna de las variables bioquímicas incluidas en el diseño experimental, el valor perdido fue sustituido por la media de la serie.

En los estudios de naturaleza prospectiva no siempre se puede asegurar que el efectivo muestral se mantenga constante a lo largo de la ventana de observación del estudio, y cabe esperar una caída del efectivo basal de cuantía variable en los cortes previstos, más en una población

como la atendida en un programa hospitalario de hemodiálisis. Previendo la ocurrencia de abandonos del estudio, el valor perdido de la variable bioquímica se sustituyó por el observado en el momento anterior. La frecuencia de anemia en cada corte previsto del diseño experimental de la investigación se ajustó correspondientemente según el efectivo muestral basal.

La frecuencia de anemia estimada en los cortes ulteriores del estudio según el principio "Intention-To-Treat" fue corroborada mediante técnicas de "Analysis-Per-Protocol".

Consideraciones éticas: Los pacientes fueron comunicados y explicados sobre las características y objetivos del presente estudio, y los beneficios que se derivarían del mismo. En todo momento se respetó la participación voluntaria del paciente, así como la libertad que le asistía de no incorporarse al mismo si así lo decidiera.

Las investigaciones bioquímicas realizadas no supusieron peligro alguno para la vida del enfermo, y estaban comprendidas dentro de la batería de determinaciones propia del chequeo periódico de salud en virtud de la afección crónica que padecen.

Los datos obtenidos se agregaron a los fines del procesamiento de datos. Se observaron la confidencialidad y el anonimato de los pacientes durante el análisis de los resultados de la investigación.

RESULTADOS

La serie de estudio quedó conformada finalmente por 65 pacientes nefrópatas: *Grado IV: eFG entre 15 – 29 mL.minuto⁻¹ * m² SC: 11 (16.9%) vs. Grado V: eFG < 15 mL.minuto⁻¹ * m² SC: 54 (83.1%);* respectivamente. Se ha de señalar que estos últimos pacientes se encontraban sujetos a diálisis iterada.

La Tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados. Prevalcieron los hombres. Las edades ≥ 60 años representaron cerca del 40.0% del tamaño de la serie de estudio. La edad promedio fue de 54.5 ± 15.7 años. Casi el 70.0% de los enfermos estudiados tenía +5 años de evolución de la ERC. Las glomerulopatías, la HTA, y la DM comprendieron el 90.0% de las causas de la pérdida de la función renal.

Poco más de la décima parte de los pacientes tenía un IMC < 18.5 Kg.m⁻². En contraste con este hallazgo, otra tercera parte mostró valores del IMC ≥ 25 Kg.m⁻². El IMC promedio fue de 24.3 ± 5.3 Kg.m⁻². Las características demográficas, clínicas y antropométricas de los nefrópatas estudiados fueron independientes del estadio de progresión de la ERC (datos no mostrados).

La Tabla 2 muestra el estado inicial (léase basal) de las variables bioquímicas previstas en el diseño experimental de la investigación. La tasa de valores perdidos de las variables bioquímicas que se obtuvieron en el momento de la admisión del enfermo en el presente estudio fue solo del 1.1%.

Los valores basales promedio de hemoglobina fueron de 116.0 ± 17.7 g.L⁻¹. La anemia estaba presente en el 67.7% de la serie de estudio. Concurrentemente, los valores disminuidos del hematocrito se presentaron en el 72.3% de los enfermos.

La anemia observada en los enfermos nefrópatas fue del tipo normocítica normocrómica, hallazgo éste en congruencia con estudios previos.²⁰⁻²² El comportamiento del hemograma y las constantes corpusculares fue similar (numéricamente hablando) para cualquiera de los estadios de progresión de la ERC (datos no mostrados). La plausibilidad de los datos impidió la realización de tests estadísticos potentes para la demostración de la significación de las diferencias numéricas observadas.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y antropométricas de los pacientes nefrópatas crónicos estudiados. Se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de enfermos incluidos en cada estrato de la categoría correspondiente. En instancias selectas se muestran la media \pm desviación estándar de la característica. Los resultados encontrados se desagregaron según el estadio de la enfermedad renal crónica.

Característica	Grado IV	Grado V	Todos
FG, mL.minuto ⁻¹ * m ² SC	15 – 29	< 15	< 30
Tamaño	11 [16.9]	54 [83.1]	65 [100.0]
Sexo			
• Masculino	8 [72.7]	26 [48.1]	34 [52.3]
• Femenino	3 [27.3]	28 [51.9]	31 [46.7]
Edad, años	54.1 \pm 14.9	54.6 \pm 16.0	54.5 \pm 15.7
Edad			
• < 60 años	7 [63.6]	30 [55.5]	37 [56.9]
• \geq 60 años	4 [36.4]	24 [44.5]	28 [43.1]
Color de la piel			
• Blanca	8 [72.7]	22 [40.7]	30 [46.1]
• No blanca	3 [27.3]	32 [59.3]	35 [53.9]
Tiempo de evolución de la ERC, años	16.2 \pm 11.0	12.6 \pm 11.0	13.2 \pm 11.0
Tiempo de evolución de la enfermedad			
• Entre 1 – 5 años	2 [18.2]	18 [33.3]	20 [30.8]
• > 5 años	9 [81.8]	36 [66.7]	45 [69.2]
Causa de pérdida de la función renal			
• Hipertensión arterial	7 [63.6]	12 [22.2]	19 [29.2]
• Diabetes mellitus	0 [0.0]	10 [18.5]	10 [15.4]
• Glomerulopatías	4 [36.4]	26 [48.1]	30 [46.1]
• Otras	0 [0.0]	6 [11.1]	6 [9.2]
IMC, Kg.m ⁻²	20.6 \pm 6.0	24.5 \pm 5.2	24.3 \pm 5.3
IMC			
• < 18.5 Kg.m ⁻²	2 [18.2]	6 [11.1]	8 [12.3]
• Entre 18.5 – 24.9 Kg.m ⁻²	7 [63.6]	27 [50.0]	34 [52.3]
• \geq 25.0 Kg.m ⁻²	2 [18.2]	21 [38.9]	23 [35.4]
• \geq 30.0 Kg.m ⁻²	0 [0.0]	10 [18.5]	10 [15.4]

Fuente: Registros del estudio.

Tamaño de la serie: 65.

El hierro sérico promedio fue de 15.5 \pm 6.8 μ mol.L⁻¹. Solo la octava parte de la serie de estudio mostró valores disminuidos del mineral. Se ha de señalar que ninguno de los nefrópatas en fase predialítica tenía valores disminuidos del hierro sérico.

Los valores séricos promedio de la transferrina y la ferritina fueron de 2.0 \pm 0.8 g.L⁻¹ y 390.9 \pm 111.6 ng.mL⁻¹, respectivamente. Mientras el 80.0% de los enfermos

tenía valores disminuidos de la transferrina, otro 75.4% se presentó con valores aumentados de la ferritina. El comportamiento de la transferrina sérica se observó por igual en los estadios examinados de la ERC. Sin embargo, la proporción de valores aumentados de la ferritina sérica fue mayor en los nefrópatas sujetos a diálisis.

Tabla 2. Estado de las variables bioquímicas determinadas en el momento de la admisión del enfermo nefrópata en el estudio presente. Se muestran la media \pm desviación estándar de los valores basales de la variable. También se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de enfermos con valores anómalos de la variable bioquímica correspondiente. Los valores basales de las variables bioquímicas determinadas se desagregaron según el estadio de progresión de la enfermedad renal crónica.

Característica	Grado IV	Grado V	Todos
FG, mL.minuto ⁻¹ * m ² SC	15 – 29	< 15	< 30
Tamaño	11 [16.9]	54 [83.1]	65 [100.0]
Hemoglobina, g.L ⁻¹	118.7 \pm 19.9	115.4 \pm 17.4	116.0 \pm 17.7
Hemoglobina < Punto de corte	7 [63.6]	37 [68.5]	44 [67.7]
Hematocrito	37.0 \pm 5.8	36.4 \pm 5.7	36.5 \pm 5.6
Hematocrito < Punto de corte	9 [81.8]	38 [70.4]	47 [72.3]
Constantes corpusculares:			
• VCM, fL	96.4 \pm 5.0	98.0 \pm 5.9	97.8 \pm 5.8
VCM < 80 fL	1 [9.1]	6 [11.1]	7 [10.8]
• HCM, pg	30.4 \pm 2.3	30.7 \pm 2.0	30.6 \pm 2.1
HCM < 26 pg	0 [0.0]	0 [0.0]	0 [0.0]
• CHCM, g.L ⁻¹	315.6 \pm 10.5	313.0 \pm 8.7	313.4 \pm 9.0
CHCM < 320 g.L ⁻¹	7 [63.6]	41 [75.9]	48 [73.8]
Transferrina, g.L ⁻¹	2.1 \pm 0.5	1.9 \pm 0.9	2.0 \pm 0.8
Transferrina < Punto de corte	8 [72.7]	44 [81.5]	52 [80.0]
Ferritina, ng.mL ⁻¹	337.7 \pm 106.4	401.7 \pm 110.4	390.9 \pm 111.6
Ferritina > Punto de corte	5 [45.5]	44 [81.5]	49 [75.4]
Albúmina	38.4 \pm 2.9	35.0 \pm 3.1	35.5 \pm 3.3
Albúmina < 35	1 [9.1]	24 [44.4]	25 [38.5]
PCR, mg.L ⁻¹	5.6 \pm 6.8	17.9 \pm 31.4	15.8 \pm 29.0
PCR > 5 mg.L ⁻¹	3 [27.3]	36 [66.7]	39 [60.0]
Hierro sérico	17.2 \pm 5.5	15.1 \pm 7.1	15.5 \pm 6.9
Hierro sérico < Punto de corte	0 [0.0]	10 [18.5]	10 [15.4]

Fuente: Registros del estudio.

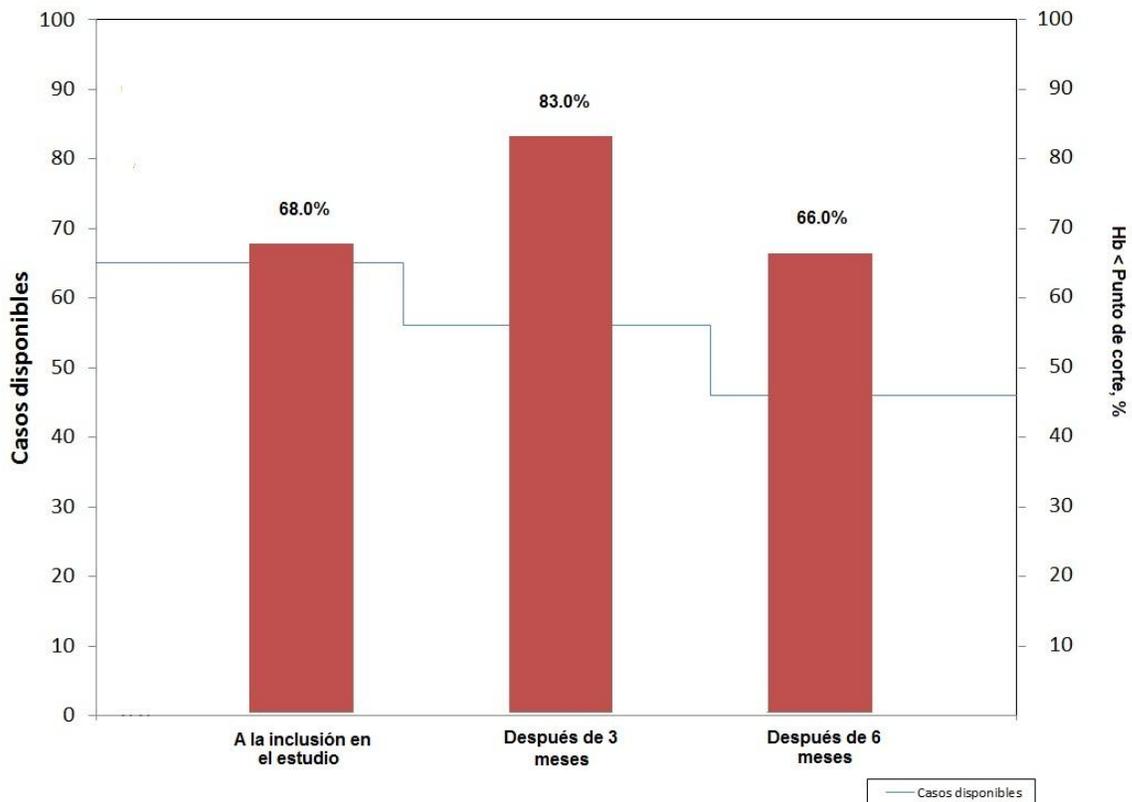
Tamaño de la serie: 65.

También se examinaron los valores basales de la proteína C reactiva y la albúmina sérica. Los valores basales promedio de la albúmina sérica fueron de 35.5 ± 3.3 g.L⁻¹. Poco más de la tercera parte de la serie de estudio se presentó con valores disminuidos de la albúmina sérica. Se ha de señalar que solo el 9.1% de los nefróticas en estadio 3 (predialítico) tenía valores disminuidos de la albúmina sérica, en contraste con la frecuencia de hipoalbuminemia del 44.4% observada en los pacientes sujetos a diálisis iterada. Por su parte, el 60.0% de los nefróticas

examinados mostró valores basales aumentados de la PCR. Igualmente, la mayor proporción de valores basales aumentados de la PCR se observó en los pacientes sujetos a diálisis iterada.

El trabajo presente se extendió para determinar el cambio en los valores de hemoglobina a los 3 y 6 meses de la evaluación inicial. Como se había anticipado, 19 pacientes se perdieron durante el seguimiento: *A los 3 meses*: 9 (13.8% del efectivo basal) vs. *A los 6 meses*: 10 (15.4%); respectivamente.

Figura 1. Comportamiento evolutivo de la hemoglobina en la serie de estudio. Los resultados se presentan atendiendo al principio de “*Intention-To-Treat*”. Para más detalles: Consulte el texto del presente ensayo.



Fuente: Registros del estudio.
Tamaño de la serie: 65.

La Figura 1 muestra el comportamiento evolutivo de la hemoglobina en los pacientes estudiados en 2 momentos ulteriores de la ventana de observación de la investigación. La frecuencia de la anemia en la serie de estudio se mantuvo elevada a lo largo del seguimiento, y afectó siempre a las dos terceras partes de los enfermos, independientemente del momento del seguimiento. Los estimados evolutivos de la anemia asociada a la ERC que se obtuvieron mediante el principio de “*Intention-To-Treat*” se confirmaron ulteriormente

mediante la estrategia de “*Analysis-Per-Protocol*”.

DISCUSIÓN

Este trabajo ha examinado, por primera vez en la historia reciente de la RCAN, el comportamiento de la anemia asociada a la ERC, sobre todo, en los estadios de la enfermedad donde esta comorbilidad se hace más evidente y prevalente. Se ha de destacar que previamente se habían publicado varias consideraciones generales sobre la prevalencia de la anemia en los pacientes

nefrópatas atendidos en las unidades de hemodiálisis del país.³⁸

El presente trabajo se destaca del anteriormente citado por cuanto presenta el *status* hematológico de pacientes nefrópatas incluidos en los estadios finales de progresión de la ERC, cuando la implementación de las terapias de sustitución de la función renal (TSR) es una realidad más que probable, o cierta. En tal sentido, se reafirma lo dicho en otros reportes sobre la prevalencia elevada de la anemia en estos estadios: expresión en última instancia de la imposibilidad del riñón de sostener la eritropoiesis medular mediante la producción de EPO endógena. El trabajo se extendió para ofrecer el estado de variables bioquímicas que sirven para describir la anemia asociada a la ERC, por un lado, y contextualizar las causas de esta comorbilidad, por el otro.

Del examen de las constantes corpusculares se puede deducir que la anemia presente en los nefrópatas crónicas es del tipo normocítica normocrómica, características que son propias de las anemias observadas en otros procesos inflamatorios crónicos. Lo anteriormente dicho se corrobora por las elevadas concentraciones séricas de la proteína C reactiva que se presentaron en el 60.0% de la serie de estudio; y la aparente preservación de las concentraciones sanguíneas del hierro. Resultó interesante comprobar que, a medida que la ERC progresó hacia la etapa final (dialítica), también aumentó la proporción de sujetos con valores elevados de la PCR, y concentraciones disminuidas de hierro sérico.

La homeostasis del hierro está regulada tanto por la cuantía de los ingresos dietéticos del mineral y los depósitos tisulares, como por el consumo medular que ocurre durante la eritropoiesis, y las pérdidas en las heces fecales.³⁹ En ausencia de inflamación, el hierro ingerido es absorbido a nivel del intestino delgado, transportado en

la sangre *vía* transferrina, y depositado en los tejidos unido a la ferritina hasta que las demandas de la eritropoiesis medular promueven su movilización y consumo.

La aparición de inflamación desregula esta homeostasis, y las señales proinflamatorias originadas promueven la inhibición de la absorción intestinal del hierro, y el secuestro en los tejidos, desviándolo de la producción eritrocitaria. Encima de ello, la inflamación altera profundamente el patrón hepático de producción de proteínas funcionales, lo que se traduce en la disminución de las cantidades circulantes de la transferrina, concomitantemente con la elevación de las de la ferritina. Luego, el comportamiento descrito de las proteínas asociadas al transporte y almacenamiento del hierro correspondería a la existencia de procesos inflamatorios crónicos antes que a estados deficitarios de hierro.⁴⁰⁻⁴¹

La comprensión de la etio- y la fisiopatogenia de la anemia asociada a la ERC también debe tener en cuenta el uso de AEE en la población estudiada. Así, la aparente preservación del hierro sérico que se ha constatado en este estudio pudiera deberse a la terapia con AEE que se ha implementado en los nefrópatas colocados en un programa de diálisis iterada, y cómo la misma se conduce localmente.⁴⁰ Por consiguiente, el uso de los AEE, así como la suplementación con hierro, deben ser estrictamente seguidos, a intervalos regulares, mediante los indicadores hematológicos y bioquímicos apropiados, para introducir las modificaciones pertinentes que se trasladen al bienestar del paciente nefrópata. Se ha de recalcar siempre la influencia deletérea de la anemia en el pronóstico y evolución de la ERC y la respuesta a las terapias adoptadas, diálisis incluida.

CONCLUSIONES

La anemia asociada a la ERC es altamente prevalente en los nefrópatas que atraviesan los últimos estadios de la enfermedad. Las causas del deterioro de la hemoglobina sérica pueden recorrer desde la insuficiente producción endógena de EPO hasta la concurrencia de inflamación y falencias en los esquemas de administración de AEE y suplementación con hierro.

Futuras extensiones

El estudio presente reveló la concurrencia de anemia, inflamación e hipoalbuminemia. La albúmina sérica ha sido tenida como un indicador bioquímico tradicional del estado nutricional del enfermo. No es menos cierto también que la albúmina sérica se comporta como un reactante negativo de fase aguda en situaciones de estrés inflamatorio.

La desnutrición energético-nutricional (DEN) siempre ha sido un hallazgo recurrente en las subpoblaciones estudiadas de nefrópatas crónicos. En este trabajo, según el IMC, poco más de la décima parte de los enfermos examinados mostraba un peso corporal disminuido para la talla, diferencias numéricas aparte según el estadio de progresión de la ERC. Trabajos ulteriores deberían ahondar en las asociaciones que sostienen entre sí el daño renal, la inflamación, la producción endógena disminuida de EPO, la cuantía de los ingresos dietéticos de hierro, el uso de AEE, y el estado de la composición corporal, en la génesis y progresión de la anemia asociada a la ERC. No se debe olvidar que la anemia, y sobre todo, aquella originada por estados deficitarios de hierro, es la carencia nutricional más extendida en Cuba. El uso de tecnologías novedosas de estudio de la homeostasis del hierro, como la cuantificación de la hemoglobina presente en

los reticulocitos, podría ser útil en estas indagaciones.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda brindada durante la preparación de este artículo.

SUMMARY

Rationale: *Kidney chronic diseases (CKD) represent the thirteenth cause of death in Cuba. Multisystem complications such as anemia concur in the CKD patient. There are not longitudinal studies about CKD-associated anemia in Cuba.* **Objective:** *To document the presence of anemia in the advanced stages of CKD.* **Study location:** *Service of Nephrology, "Hermanos Ameijeiras" Hospital (Havana city, Cuba).* **Study design:** *Cross-sectional, descriptive.* **Study serie:** *Sixty five CKD patients (Males: 52.3%; Ages \geq 60 years: 43.1%; Evolution time of CKD: 13.2 ± 11.0 years: Subjected to iterative dialysis: 83.1%) assisted at the hospital Service of Nephrology.* **Material and method:** *Complete hemograms, along with serum values of iron, transferrin and ferritin, were retrieved from the participating patients. Anemia was established following Hemoglobin cut-off values for each sex: Males: $< 140 \text{ g.L}^{-1}$ vs. Females: $< 120 \text{ g.L}^{-1}$.* **Results:** *Diminished hemoglobin values were present in 67.7% of the study serie. Anemia was independent from CKD stage. Frequency of anemia remained unchanged 6 months after the initial assessment.* **Conclusions:** *Anemia found in studied CKD patients occurred within an environment signaled by inflammation and apparent failures during management of the administration schemes of erythropoietin-stimulating agents and iron supplementation. Influence of malnutrition historically associated with CKD upon iron homeostasis should not be overlooked.* **Travieso Acay LC, De Armas RD, Alonso Rodríguez C, Dalas Guibert M, Arias Prieto AM, Torres Martínez R, Sanz Guzmán DM.** *Anemia associated with Chronic Kidney*

Disease. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2017; 27(2):288-301. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.

Subject headings: Anemia / Chronic Kidney Disease / Hemoglobin / Dialysis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B; *et al.* Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *The Lancet* 2013;382(9888):260-72.
2. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2011;80:1258-70.
3. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. *The Lancet* 2013;382(9887):158-69.
4. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *J Bras Nefrologia* 2014;36:1-5.
5. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;67(Suppl):S14-S18.
6. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1048-56.
7. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
8. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. The state of chronic kidney disease, ESRD, and morbidity and mortality in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(Suppl 1):S5-S11.
9. Bradbury BD, Fissell RB, Albert JM, Anthony MS, Critchlow CW, Pisoni RL; *et al.* Predictors of early mortality among incident US hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:89-99.
10. Alfonso Guerra JP. Nefrología. Editorial Ciencias Médicas. La Habana: 2016.
11. Pérez-Oliva Díaz JF, Portal Miranda JA. Enfermedad renal crónica: Estrategia nacional para enfrentar este importante problema de salud. *Rev Habanera Ciencias Médicas* 2010;9:140-2.
12. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: The ARIC Study. *Kidney Int* 2003;64:610-5.
13. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:2713-23.
14. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL; *et al.* The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Cur Med Res Op* 2004;20:1501-10.
15. Rossert J, Froissart M, Jacquot C. Anemia management and chronic renal failure progression. *Kidney Int* 2005;68(Suppl):S76-S81.
16. Obrador GT, Roberts T, Peter WLS, Frazier E, Pereira BJ, Collins AJ. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int* 2001;60:1875-84.
17. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the

- Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:504-10.
18. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Int Med* 2002;162:1401-8.
 19. Carlini R, Obrador G, Campistrús N, Andrade L, Chifflet L, Bregman R; *et al.* Primer Informe del Comité de Anemia en Pacientes en Hemodiálisis Crónica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). *Nefrología [Madrid]* 2014;34:96-104.
 20. Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: Causes, diagnosis, treatment. *Cleveland Clin J Med* 2006;73:289-97.
 21. Obrador GT, Pereira BJ. Anaemia of chronic kidney disease: An under-recognized and under-treated problem. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(11 Suppl):S44-S46.
 22. O'Mara NB. Anemia in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Spectrum* 2008;21:12-9.
 23. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin-alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
 24. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D; *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071-84.
 25. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz MP, Vallés-Prats M; *et al.* Prevalencia de anemia y su manejo clínico en la enfermedad renal crónica estadios 3-5 no en diálisis en Cataluña: Estudio MICENAS I. *Nefrología [Madrid]* 2014; 34:189-98.
 26. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66: 753-60.
 27. MacDougall IC, Hutton RD, Cavill I, Coles GA, Williams JD. Treating renal anaemia with recombinant human erythropoietin: Practical guidelines and a clinical algorithm. *BMJ* 1990;300 (6725):655-9.
 28. Strippoli GF, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 3154-65.
 29. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *The Lancet* 2007;369(9559): 381-8.
 30. Blanco Díaz AT, Pérez Oliva Díaz JF, López Pérez M, Marrero García M, Sánchez Díaz JM, Santamaría Trujillo C. Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. *Rev Cubana Med Militar* 2003;32(4):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572003000400009. Fecha de última visita: 2 de Febrero del 2017.
 31. Pérez-Oliva Díaz JF, Ampudia ML, Valdés RH. Eficacia del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana cubana (EPOCIM) en pacientes anémicos hemodializados. *Rev Habanera Cienc Méd* 2004;3(10):0-0. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/707>. Fecha de última visita: 3 de Febrero del 2017.

32. Pérez-Oliva Díaz JF. Quince años de eritropoyetina recombinante humana cubana. Beneficios y retos. Rev Habanera Cienc Méd 2013;12(3):464-71. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000300019. Fecha de última visita: 3 de Febrero del 2017.
33. Weiner JS, Lourie JA. Human biology. A guide to field methods. International Biological Program. Handbook number 9. Blackwell Scientific Publications. Oxford: 1969.
34. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Second Edition. Human Kinetics Books. Champaign [Illinois]: 1991. Pp 44-47.
35. Charra B, Laurent G, Chazot C, Calemard E, Terrat JC, Vanel T; *et al.* Clinical assessment of dry weight. Nephrol Dial Transplant 1996;11(Suppl 2):S16-S19.
36. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: An overview. J Am Soc Nephrol 1999;10:392-403.
37. Hollis S, Campbell F. What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials. BMJ 1999;319(7211):670-4.
38. Santana Porbén S. La anemia asociada a la Enfermedad Renal Crónica. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(2 Supl 2):S81-S89.
39. Pita Rodríguez G. ¿Cuál es la asociación entre la inflamación y la anemia? RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2010;20:129-134.
40. Gülperi C, Bahar O, Inci K, Yilmaz M, Yuceaktas A, Apilogullari S. Comparison of nutritional parameters among adult and elderly hemodialysis patients. Int J Med Sci 2011;8:628-34.
41. Afshar R, Sanavi S, Salimi J, Ahmadzadeh M. Hematological profile of chronic kidney disease (CKD) patients in Iran, in pre-dialysis stages and after initiation of hemodialysis. Saudi J Kidney Dis Transplant 2010;21:368-77.
42. Elizarraraz MG, Cabañas MS, Cruz MA. Efecto de la administración no calculada de hierro parenteral en pacientes en hemodiálisis y con anemia asociada a enfermedad renal crónica. Dial Traspl 2013;34:101-6.

ANEXOS

Anexo 1. Puntos de corte empleados en la calificación de las variables hematológicas comprendidas dentro del diseño experimental de la investigación.

Variable	Puntos de corte
Transferrina sérica	<i>Hombres:</i> 2.15 – 3.60 g.L ⁻¹ <i>Mujeres:</i> 2.45 – 370 g.L ⁻¹
Ferritina sérica	<i>Hombres:</i> 30 - 400 ng.mL ⁻¹ <i>Mujeres:</i> 13 – 150 ng.mL ⁻¹
Hierro sérico	<i>Hombres:</i> 10 – 31 μmol.L ⁻¹ <i>Mujeres:</i> 6 – 26 μmol.L ⁻¹
Hemoglobina	<i>Hombres:</i> 130 – 175 g.L ⁻¹ <i>Mujeres:</i> 120 – 160 g.L ⁻¹
Hematocrito	<i>Hombres:</i> 0.40 – 0.54 <i>Mujeres:</i> 0.37 – 0.47
Volumen Corpuscular Medio	<i>Cualquier sexo:</i> 80 – 100 fL
Hemoglobina Corpuscular Media	<i>Cualquier sexo:</i> 26 – 34 pg
Concentración Hemoglóbica Corpuscular Media	<i>Cualquier sexo:</i> 320 – 360 g.L ⁻¹
Albúmina sérica	<i>Cualquier sexo:</i> 34.0 – 50.0 g.L ⁻¹