

22

ABORDAJE INTEGRAL **DE LA ANEMIA SECUNDARIA A ENFERMEDAD RENAL** **CRÓNICA: PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS** **EN LAS DISTINTAS FASES EVOLUTIVAS**



© 2025; Los autores. Este es un artículo en acceso abierto, distribuido bajo los términos de una licencia Creative Commons que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio siempre que la obra original sea correctamente citada.

ABORDAJE INTEGRAL

DE LA ANEMIA SECUNDARIA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: PERSPECTIVAS DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS EN LAS DISTINTAS FASES EVOLUTIVAS

COMPREHENSIVE APPROACH TO ANEMIA SECONDARY TO CHRONIC KIDNEY DISEASE: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PERSPECTIVES ACROSS EVOLUTIONARY STAGES

Alex Ramón Valencia-Herrera¹

E-mail: ua.alexvalencia@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-2749>

Paola Estefanía Salazar-Altamirano¹

E-mail: paolasa66@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6931-1440>

Wilmer Bladimir Nuñez-Valencia¹

E-mail: wilmerbnv75@uniandes.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9829-243X>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes. Ecuador.

Cita sugerida (APA, séptima edición)

Valencia-Herrera, A. R., Salazar-Altamirano, P. E., & Nuñez-Valencia, W. B. (2025). Abordaje integral de la anemia secundaria a enfermedad renal crónica: perspectivas diagnósticas y terapéuticas en las distintas fases evolutivas. *Revista Metropolitana de Ciencias Aplicadas*, 8(4), 205-214.

Fecha de presentación: 23/07/2025

Fecha de aceptación: 18/08/2025

Fecha de publicación: 01/10/25

RESUMEN

La anemia asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) representa una complicación frecuente y progresiva que incide negativamente en la calidad de vida y en el pronóstico de los pacientes. Su fisiopatología multifactorial, dominada por la deficiencia de eritropoyetina y alteraciones en el metabolismo del hierro, exige un abordaje clínico integral que contemple tanto la fase de diagnóstico como las alternativas terapéuticas adaptadas a cada estadio de la ERC. Esta revisión explora las estrategias contemporáneas en la identificación precoz de la anemia renal, incluyendo biomarcadores emergentes, y analiza los tratamientos actuales, como los agentes estimuladores de la eritropoyesis, las terapias con hierro intravenoso y los nuevos moduladores del eje HIF. Además, se considera la individualización del tratamiento en función del perfil clínico del paciente y el riesgo cardiovascular. El abordaje oportuno y estratificado puede reducir complicaciones, mejorar el rendimiento funcional y optimizar los resultados en esta población vulnerable.

Palabras clave:

Anemia, enfermedad renal crónica, eritropoyetina, hierro intravenoso, tratamiento individualizado.

ABSTRACT

Anemia secondary to chronic kidney disease (CKD) is a common and progressive complication that significantly affects patients' quality of life and prognosis. Its multifactorial pathophysiology—primarily driven by erythropoietin deficiency and disruptions in iron metabolism—requires a comprehensive clinical approach that encompasses early diagnosis and therapeutic strategies tailored to each stage of CKD. This review examines current strategies for early identification of renal anemia, including emerging biomarkers, and evaluates the efficacy of modern treatments such as erythropoiesis-stimulating agents, intravenous iron therapies, and new modulators of the HIF pathway. Additionally, the review emphasizes individualized therapy based on clinical profiles and cardiovascular risk. A timely and stratified approach can reduce complications, enhance functional capacity, and improve outcomes in this high-risk patient population.

Keywords:

Anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, intravenous iron, individualized treatment.

INTRODUCCIÓN

La anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra en las complicaciones más frecuentes, se relaciona con el aumento de la morbilidad y la disminución de la calidad de vida, llegando a ser un gran peso para los pacientes al igual que para los sistemas de salud de cada país, por lo que se prima el diagnóstico adecuado y oportuno al igual que el abordaje terapéutico que sea acorde con las necesidades de cada paciente y el estadio en el que se encuentre la enfermedad (Hanna et al., 2021).

Estadios de la insuficiencia renal crónica KDIGO:

- Estadio G1: Normal o elevado ≥ 90
- Estadio G2: Ligeramente disminuido: 60-89
- Estadio G3a: Ligeramente o moderadamente disminuido: 45-59
- Estadio G3b: Moderada a gravemente disminuido: 30-44
- Estadio G4: Gravemente disminuido: 15-29
- Estadio G5: Fallo renal: <15 (Babitt et al., 2021).

En la enfermedad renal crónica la anemia se puede deber a la deficiencia absoluta de hierro o a la deficiencia funcional de hierro, en el caso de déficit en el hierro corporal total, existen niveles reducidos de hierro circulante y de hierro almacenado. El déficit de hierro circulante condiciona el proceso de eritropoyesis por lo que la enfermedad renal avanzada está relacionada con el balance de hierro negativo por diversos factores como la ingesta reducida (Babitt et al., 2021).

La eritropoyetina es una glicoproteína que se encarga de estimular la diferenciación de células madre de los eritrocitos y favorece la formación de los mismos. El hierro es fundamental para la transportación de oxígeno y promueve la actividad de enzimas indispensables en la cadena respiratoria mitocondrial y la síntesis de ADN. Por lo tanto, en la actualidad existen diversos medicamentos para la anemia de causa renal a pesar de ello existe mucha controversia (Kuragano, 2024).

La anemia se considera un factor de riesgo para el avance de la enfermedad renal crónica sobre todo en pacientes con diabetes, adultos mayores, enfermedad cardiovascular. Se ha descubierto que una elevación leve de la concentración de hemoglobina se asocia a un mayor riesgo al igual que la disminución leve de la concentración de hemoglobina, estos parámetros se deben tomar en cuenta al momento del diagnóstico y tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica.

Existen otros factores que intervienen en el desarrollo de la anemia aparte de la eritropoyetina, entre ellas se encuentran las toxinas urémicas, la reducción de la vida media del eritrocito, la inflamación crónica, el deterioro del metabolismo del hierro, anteriormente se consideraba a la suplementación de hierro como la opción predilecta para

el tratamiento de anemia en la enfermedad renal crónica, sin embargo, en la actualidad se ha probado nuevas formas de tratamiento.

Anteriormente para el diagnóstico de anemia en la enfermedad renal crónica era suficiente medir los niveles séricos de hemoglobina sin embargo estudios realizados han demostrado que no son útiles para diagnosticar al paciente debido a que no existe un umbral que defina el valor bajo sobre todo en los casos de uremia que pueda ocasionar la resistencia a la eritropoyetina. La hepcidina es un regulador de la homeostasis de hierro, actúa sobre la ferroportina y controla la salida de hierro del interior de la célula, en los enterocitos duodenales se absorbe hierro mientras que los macrófagos reciclan hierro y los hepatocitos de encargan del almacenamiento de hierro (Souaid et al., 2022).

En los últimos años se han desarrollado nuevas estrategias de tratamiento que resultan ser innovados y se las ha introducido como complemento al abordaje tradicional, estos tienen como finalidad evitar la rápida progresión de la enfermedad y sobretodo mejorar la calidad de vida de los pacientes, no obstante, aún no se ha determinado el tratamiento idóneo ni tampoco el más beneficioso para los pacientes con anemia por enfermedad renal crónica (Kuragano, 2024).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para preparar esta revisión bibliográfica sobre el diagnóstico y tratamiento de la anemia en la ERC, se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos científicas. Se accedió a las siguientes bases de datos específicas de ciencias de la salud y nefrología: PubMed, SCOPUS, ScienceDirect, LILACS, BVS (Biblioteca Virtual en Salud).

Se utilizaron palabras clave relevantes y términos MeSH, incluidos, entre otros: “enfermedad renal crónica”, “anemia y enfermedad renal crónica”, “diagnóstico de enfermedad renal crónica”, “tratamiento de la enfermedad renal crónica”, “deficiencia de hierro” y “Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica”. También se emplearon operadores booleanos (AND, OR) para recuperar los resultados.

Con el fin de garantizar que los datos recuperados fueran actuales y relevantes, se definieron los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
 - » Artículos originales y metaanálisis publicados en los últimos 5 años,
 - » Estudios en español e inglés,
 - » Estudios que se concentraran en el diagnóstico y tratamiento de la anemia en la ERC,
 - » Investigaciones que evaluaran nuevas terapias o compararan directrices clínicas internacionales (KDIGO, KDOQI, NICE).

- Criterios de exclusión:
 - » Estudios centrados en la anemia asociada a otras patologías no directamente vinculadas a la ERC,
 - » Revisiones narrativas o comentarios sin evidencia empírica,
 - » Opiniones de expertos sin respaldo de datos experimentales.

Los artículos recuperados fueron evaluados en tres etapas secuenciales:

- Primera etapa:
 - » Los títulos y resúmenes fueron leídos y se descartaron los registros irrelevantes de acuerdo con los criterios de inclusión.
- Segunda etapa:
 - » Se examinó el texto completo en busca de información acerca de la metodología, los hallazgos principales y la evaluación de la calidad de cada estudio.
- Tercera etapa:
 - » Se llevó a cabo una revisión crítica y comparativa, teniendo en cuenta las diferencias entre las recomendaciones clínicas y los avances recientes en el manejo de la anemia en la ERC.

Como el manuscrito es una revisión bibliográfica basada en literatura, que no requiere aprobación ética, se garantizaron todas las normas de citación que respetan la moralidad académica del trabajo.

Este enfoque permite la adquisición y síntesis de literatura relevante y actualizada y, en consecuencia, provee un análisis sólido del diagnóstico y tratamiento de la anemia en la ERC.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el diagnóstico de la anemia en la ERC exactamente en los estadios 1 y 2 son los mismos procedimientos que en la población general, este es el caso de una hemoglobina (Hb) menos de 13.5 g/dl en hombre y menos de 12 g/dl en mujeres, en cambio en los estadios 3, 4 y 5 se diagnostica con una HB menor de 11 g/dl, además cabe recalcar que si el paciente anémico con ERC tiene valores distintos al estadio que le corresponde debe investigarse su causa (Tabla 1). El hemograma completo debe incluir leucocitos, plaquetas, Hemoglobina, hemoglobina corpuscular media (HCM), volumen corpuscular medio (VCM), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), porcentaje de saturación de la transferrina, ferritina sérica y recuento de reticulocitos (Toblli et al., 2009).

Tabla 1. Diagnóstico de la Anemia en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC).

Estadio ERC	Criterio de diagnóstico de anemia	Pruebas complementarias recomendadas
G1-G2	Hb < 13.5 g/dL (hombres) y < 12 g/dL (mujeres)	Hemograma completo, ferritina sérica, saturación de transferrina
G3-G5	Hb < 11 g/dL en ambos sexos	Evaluación de hierro (ferritina <100 ng/mL y saturación de transferrina <20%), recuento de reticulocitos
Todos los estadios	Diagnóstico diferencial con anemia por otras causas	Niveles de B12, ácido fólico, marcadores de hemólisis

También existen otros marcadores infrecuentes como: porcentaje de GR hipocrómicos, Hb en los reticulocitos, niveles de B12, ácido fólico, receptor soluble de la transferrina y marcadores de hemólisis. Las reservas de hierro deben evaluarse con la ferritina sérica, mientras que la disponibilidad de hierro se evalúa con la saturación de transferrina y el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos.

Estos son:

- <12 ng/ml para la ferritina y un porcentaje de saturación de transferrina <16% en las etapas 1 y 2,
- <100 ng/ml en las etapas 3, 4 y 5,
- Y un porcentaje de saturación de transferrina y ferritina <20% para controlar mejor la anemia (Toblli et al., 2009).

La anemia relacionada con la ERC es común que sea normocítica, normocrómica y sin ferropenia, debido a ello se recomienda su estudio cuando la Hb sea <11 g/dl en mujeres premenopáusicas y con la Hb <12 g/dl en posmenopáusicas (Tabla 2). En pacientes con ERC la periodicidad para medir los niveles de hemoglobina depende si presenta anemia o no, ya que en pacientes sin anemia se debe evaluar cuando la clínica lo amerite ya sea disnea, astenia, taquicardia, entre otros; en pacientes con ERC en estadio 3 se valora la Hb una vez al año, en estadio 4 o 5 que no estén en hemodiálisis por lo menos dos veces al año y en estadio 5 en diálisis minino cada 3 meses (Cases et al., 2018).

Tabla 2. Frecuencia de Evaluación de la Hemoglobina en Pacientes con ERC.

Condición del Paciente	Frecuencia de evaluación
ERC sin anemia	Anual en estadio 3, semestral en estadio 4-5 sin diálisis
ERC con anemia sin tratamiento con AEE	Trimestral en estadios 3-5 no dializados, mensual en estadio 5 en hemodiálisis
ERC con tratamiento con AEE	Mensual en fase de corrección, cada 3 meses en mantenimiento en ERC no dializados, cada 2 meses en diálisis peritoneal, mensual en hemodiálisis

En pacientes con anemia que no están siendo tratados con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE-EPO) en estadios 3-5 que no esté en diálisis valorar los niveles de Hb al menos cada 3 meses y en estadio 5 en hemodiálisis cada mes; en cambio en pacientes tratados con AEE-EPO medir cada mes en fase de corrección y en fase de mantenimiento cada 3 meses en ERC no dializados, cada 2 meses en pacientes con ERC estadio 5 con diálisis peritoneal y mensualmente en estadio 5 con hemodiálisis (Cases et al., 2018).

El hemograma el cual es un análisis sanguíneo básico el cual en la ERC la anemia es hipoproliferativa, normocítica y normocrómica, es decir es afín a la anemia por enfermedad crónica, no obstante, la carencia de vitamina B12 o ácido fólico llega a causar macrocitosis y la insuficiencia hierro o la talasemia puede ocasionar microcitosis, no obstante pese a que el principal motivo de la anemia en la ERC es la deficiencia de eritropoyetina y este elemento no se mide frecuentemente en la práctica clínica por lo que se debe tener en cuenta otros aspectos, como el conteo de reticulocitos.

En la anemia de enfermedad crónica, los niveles de hierro en la sangre disminuyen debido a la eficiencia de la reutilización del hierro en la médula ósea, así como a una disminución en los macrófagos del sistema reticuloendotelial. Lo que es confuso es que incluso la dieta y la variación diurna normal afectan los niveles de hierro en el suero. Sin embargo, los niveles bajos de hierro por sí solos no son diagnósticos; es necesario evaluar otros factores como los niveles de ferritina y la saturación de transferrina. Por lo tanto, se deben tomar muestras de sangre después de un ayuno nocturno. La variación en el metabolismo de las vitaminas es causada por las toxinas urémicas, catabolismo, cambios en la dieta, interacciones farmacológicas y pérdidas debido a la diálisis, es decir la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico los cuales corresponden a macrocitosis.

La existencia de anemia en la ERC no indica un tratamiento inmediato con análogos de la eritropoyetina, sino hay que investigar la causa subyacente aun con valores ligeramente disminuidos. El diagnóstico inicial consiste en enfocarse en la carencia del hierro, sin embargo existen valores altos de ferritina que nos indican inflamación y no descarta la deficiencia de hierro; por ello incluso se debe analizar el nivel de hierro circulante y los valores de hierro circulantes, asimismo no es necesario administrar

eritropoyetina inmediatamente ya no ayuda en su diagnóstico (Aguilar Hazin, 2020).

La rutina de exámenes se debe realizar dependiendo la evolución de la ERC, es decir en pacientes con anemia confirmada en hombre <13 g/dl y en mujeres <12g/dl es necesario pedir pruebas de concentración de hemoglobina indicado por la clínica o en pacientes en estadio 3 de ERC cada tres meses, además en pacientes tratados con suplementos de hierro o estimuladores del proceso de la eritropoyesis se debe realizar el control del hierro y la hemoglobina respectivamente cada tres meses o en cada consulta del paciente (Ammirati, 2020).

Los rangos de hormona paratiroidea intacta (PTHi) y ferritina se evalúan por medio del inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes automatizadas, además los niveles en sangre de sFas (BD PharMingen), IL-6 (BD OptEIA IL-6), IL-10 (BD OptEIA IL-10) y Epo (Quantikine Human Erythropoietin Immunoassay) se valoran mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) rigiéndose a los parámetros del fabricante.

Existen biomarcadores de la ferrocínica como es la saturación de transferrina, sideremia y la transferrina las cuales se utilizan frecuentemente, también el biomarcador del receptor soluble de transferrina (sTfR) y la hepcidina son muy prometedores, sin embargo, necesitan más estudios para su aplicación en la anemia por ERC. La anemia es un marcador de mala nutrición e inflamación ya que asociada a diabetes mellitus ocasiona altos niveles de proteína C reactiva y todo esto nos indica un riesgo mayor de enfermedad renal terminal (Carlucci et al., 2020).

En el diagnóstico de anemia por déficit de hierro también se mide por medio del porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos solo si se procesa la muestra en menos de 6 horas y si ya sobrepasa este tiempo se recomienda evaluar la cantidad de HB reticulocítica, sin embargo, si no existe disponibilidad de estas pruebas o el paciente presenta talasemia se aconseja realizar la saturación de transferrina <20% y ferritina sérica <100 µg/l, incluso no se indica solicitar ferritina sérica y TSAT.

Es recomendable cambiar el estilo de vida ya que influyen en más del 50% del tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica mediante una dieta saludable, actividad física, evitar productos derivados del tabaco y controlar el peso, para ello se recomienda realizar mínimo

150 minutos de ejercicio físico a la semana teniendo en cuenta la etnia, la edad, la resistencia cardiovascular y física, con la finalidad de mantener un índice por debajo de 25 Kg/m2 para disminuir el riesgo del desarrollo de la ERC, además evitar productos del tabaco minimiza el riesgo de mortalidad temprana relacionada con la Enfermedad cardiovascular (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-CKD Work Group, 2024).

La dieta también es muy importante para sobrellevar la enfermedad, pues priorizar los alimentos vegetales y disminuir los alimentos animales y ultraprocesados beneficia en gran medida a los pacientes con ERC, por medio de las diferentes dietas como son DASH, mediterránea, entre otras las cuales se basan principalmente en alimentos ricos en nutrientes antiinflamatorios, fotoquímicos y fibra los cuales disminuyen la acidosis metabólica y la proteinuria, también los probióticos de origen vegetal reducen la inflamación y la fabricación de toxinas urémicas a nivel intestinal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-CKD Work Group, 2024).

En cuanto a la ingesta de proteínas se recomienda 0.8 gr/Kg de peso al día en pacientes con ERC estadio G3, G4, G5 debido a que reduce la uremia y la producción de la misma lo que conlleva a una mejoría en la hemodinámica renal; también se sugiere una ingesta de sodio menor a 2 gr por día, es decir 5 gr de sal, puesto que se evidencia una mejoría en la presión arterial, no obstante, existen pacientes que padecen de enfermedad renal con pérdida de sal, viven en lugares muy cálidos y con desnutrición por lo que no aplican las medidas anteriormente relacionadas (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-CKD Work Group, 2024).

Los medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos deben ser dosificados basándose en el mejor valor de FG disponible, incluso requiriendo la medición directa del FG, porque el conocimiento sobre el metabolismo y la eliminación de estos medicamentos es limitado en ciertos grupos de pacientes (por ejemplo, niños y personas en edad fértil). El efecto de la terapia hormonal concomitante es desconocido. Por lo tanto, debemos ser cuidadosos y asegurarnos de que añadimos datos en estos ámbitos

para ayudar a guiar la atención de diferentes individuos a lo largo de su vida (Ku et al., 2023).

Los riesgos de la polifarmacia, los posibles beneficios de la discontinuación y la importancia de una gestión eficaz de los medicamentos son responsabilidades importantes tanto para los pacientes con ERC como para sus clínicos. Proporcionar educación y comunicación accesible para las personas con ERC también podría aliviar los problemas de adherencia. Con un gran número de clases de medicamentos prescritos a pacientes con ERC, esto forma un aspecto importante de su atención médica al recetar los medicamentos en dosis apropiadas para la razón correcta de la enfermedad (Babitt et al., 2021).

Se recomienda que el contraste intravenoso de gran volumen presenta riesgos insignificantes para las personas con ERC y que la decisión de realizar estudios de imagen debe basarse en la información que dichos estudios proporcionarán y si los resultados pueden tener implicaciones para la gestión. Se enfatiza el verdadero bajo riesgo de lesión renal aguda relacionada, y esto requerirá educación constante de todos aquellos involucrados en el cuidado de la salud y aquellos con ERC que requieran un diagnóstico por imagen adecuado y oportuno (Babitt et al., 2021).

El hierro es esencial en el tratamiento de la anemia en ERC y NICE recomienda administrar hierro intravenoso en pacientes con ERC avanzada si el tratamiento oral no es efectivo. No obstante, KDIGO y KDOQI priorizan la administración intravenosa en pacientes en diálisis, mientras que en pacientes prediálisis consideran el hierro oral como una alternativa viable en algunos casos (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-CKD Work Group, 2024).

Las tres guías concuerdan en que los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) deben usarse con precaución debido al riesgo cardiovascular (Tabla 3). Además KDIGO y NICE recomiendan iniciar el tratamiento cuando la hemoglobina es menor a 10 g/dL y evitar elevarla por encima de 11,5 g/dL sin embargo, KDOQI es más flexible y permite iniciar AEE en pacientes sintomáticos con hemoglobina menor a 11 g/dL, con un objetivo terapéutico de 11-12 g/dL (Lok et al., 2020).

Tabla 3. Comparación de Guías Clínicas para el Tratamiento de Anemia en ERC.

Guía Clínica	Nivel de Hb para iniciar AEE	Límite máximo de Hb recomendado	Vía preferida para administración de hierro
KDIGO	Hb < 10 g/dL	No superar 11.5 g/dL	IV en pacientes en diálisis, VO en prediálisis
KDOQI	Hb < 11 g/dL en pacientes sintomáticos	11-12 g/dL	IV preferentemente en todos los casos
NICE	Hb < 10 g/dL	No superar 11.5 g/dL	IV en ERC avanzada si VO no es efectivo

El manejo de la hemoglobina varía según la guía ya que KDIGO y NICE establecen que la hemoglobina no debe superar los 11,5 g/dL para evitar efectos adversos cardiovasculares, al contrario, KDOQI permite mantener en un rango

ligeramente más alto hasta 12 g/dL, siempre y cuando no haya riesgos evidentes de eventos trombóticos. El monitoreo regular es esencial para evaluar la respuesta al tratamiento donde KDIGO recomienda una evaluación anual en pacientes con ERC estadio 3 y más frecuente en estadios 4 y 5, incluso NICE y KDOQI enfatizan en la importancia del monitoreo, pero varían en la frecuencia según la progresión de la ERC y el tratamiento administrado (Kidney Disease: Improving Global Outcomes-CKD Work Group, 2024).

Todas las guías advierten sobre los riesgos de la terapia con AEE ya que puede causar hipertensión, trombosis y eventos cardiovasculares, también aclaran la necesidad de equilibrar los beneficios de corregir la anemia con los posibles efectos adversos de un tratamiento agresivo. El tratamiento de la anemia en ERC debe adaptarse a los aspectos del paciente, donde KDIGO y NICE adoptan un enfoque más conservador con respecto a los niveles de hemoglobina y KDOQI permite mayor flexibilidad en la misma, finalmente hay que considerar los factores como comorbilidades, estadio de ERC y la respuesta al tratamiento antes de tomar decisiones terapéuticas (National Institute for Health and Care Excellence, 2021).

Avances terapéuticos en el manejo de la anemia por la enfermedad renal crónica

Terapias HIF-PHI

Se demostraron nuevas terapias para el tratamiento de la anemia en la ERC, entre ellos los inhibidores del factor inducible por hipoxia-prolil hidroxilasa (HIF-PHI) que se divide en los factores inducibles por hipoxia (HIF) que son factores de transcripción heterodiméricos regulados por oxígeno que coordinan la respuesta a la hipoxia aumentando la producción de EPO en los riñones y el hígado y al regular positivamente la expresión de genes involucrados en el transporte de hierro, mejorando su captación y absorción. Otra terapia nueva es la hepcidina regula la ferroportina el cual es un canal de hierro en la superficie de los

enterocitos, hepatocitos y macrófagos los cuales inhibe la absorción de hierro en el intestino y libera macrófagos (Carlucci et al., 2020).

La activación sistémica de HIF conduce a un aumento en la producción de EPO y el uso de hierro por los eritroblastos lo que suprime la producción de hepcidina en el hígado y una mayor absorción intestinal de hierro y movilización de hierro, cuando hay oxígeno las enzimas prolil hidroxilasa hidroxilan la subunidad HIF- α regulada por oxígeno ocasionando la degradación proteasomal. Por ello cuando los niveles de oxígeno disminuyen se inhibe la hidroxilación y la degradación del HIF- α causando la formación del factor de transcripción heterodimérico HIF (Carlucci et al., 2020).

Los HIF-PHI estimulan la producción endógena de EPO en el riñón, el hígado y promueve la eritropoyesis en la médula ósea, incluso el tratamiento eficaz con HIF-PHI se asoció con niveles plasmáticos menores de EPO en comparación con los ESA tradicionales administrados por vía intravenosa, además los niveles plasmáticos de EPO más bajos son beneficiosos ya que las dosis altas de ESA en pacientes con ERC se relacionan con un mayor riesgo cardiovascular y de mortalidad (Muñoz et al., 2021).

Los HIF-PHI intervienen en la homeostasis del hierro por dos mecanismos principales: la disminución de la producción de hepcidina en el hígado y el aumento de la transcripción de genes que promueven la absorción y el transporte de hierro en la dieta (Tabla 4). También los estudios genéticos y basados en cultivos celulares, así como los estudios con anticuerpos neutralizantes de EPO demostraron que la hepcidina no es un objetivo transcripcional directo de HIF, en cambio, la activación sistémica o específica del hígado de HIF suprime la hepcidina indirectamente a través de efectos dependientes de EPO sobre la eritropoyesis que es el mismo mecanismo de acción para la supresión de hepcidina por ESA tradicionales (Muñoz et al., 2021).

Tabla 4. Nuevas Terapias para la Anemia en ERC.

Terapia	Mecanismo de acción	Beneficios	Riesgos
HIF-PHI (Inhibidores del factor inducible por hipoxia-prolil hidroxilasa)	Estimulan producción de eritropoyetina endógena y mejoran la absorción de hierro	Menor variabilidad en niveles de EPO, regulación del metabolismo de hierro	Hipertensión, trombosis, alteraciones en metabolismo de hierro
Células madre mesenquimales	Acción antifibrótica e inmunomoduladora	Disminuye progresión de la ERC, mejora función renal	Aún en estudio, efectos desconocidos a largo plazo

Células madre mesenquimales multipotentes

Las células estromales mesenquimales (MSC) son células multipotentes que provienen del mesodermo las cuales se desarrollan en los tejidos de tipo conjuntivo y se aíslan de la médula ósea, tejido adiposo, periostio, membrana sinovial, pulpa dental, tejido o sangre de cordón umbilical, placenta y el líquido amniótico, tiene efectos paracrinos como: inmunomodulación, regulación de la inflamación, secreción de factores tróficos y diferenciación de precursores

renales, confirmando así el potencial de las MSC para la regeneración de los tejidos y mejora en la recepción de trasplante (Heras-Benito, 2023).

Después de su administración sistémica, las MSC se mueven a los sitios de inflamación, lesiones y tumores, en los pacientes con ERC contribuye a mejorar el pronóstico de la nefropatía, limita la fibrosis gracias al aporte de factores tróficos, promueve la angiogénesis, inhibe la apoptosis y atenúa los eventos inflamatorios por su potencial inmunomodulador. La inmunomodulación de las MSC produce un entorno inmunotolerante que reduce la respuesta inmunitaria de las células efectoras como: macrófagos, células dendríticas, células T o B y las células alogénicas. También expresan HLA/MHC clase I y HLA/MHC clase II, pero presentan un perfil hipoinmunogénico (Heras-Benito, 2023).

La fibrosis renal es un depósito de matriz extracelular (ECM) en el parénquima renal que reemplaza al tejido funcional y sucede por un desequilibrio entre su degradación y restauración, todo esto ocurre durante la regeneración del tejido en la IRA y durante la progresión de la ERC que conduce a la enfermedad renal en etapa terminal. Las MSC podrían disminuir la fibrosis compensando el desequilibrio a través de la represión de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas permitiendo que la matriz extracelular sea degradada por las metaloproteasas de la matriz y evitar así la acumulación de ECM y la fibrosis renal (Heras-Benito, 2023).

El nivel de hemoglobina y otros biomarcadores necesitan pruebas exhaustivas para la anemia entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), variando a medida que la enfermedad progresa. La causa principal de la anemia en la ERC es la producción reducida de eritropoyetina debido al fallo renal, pero también puede verse afectada por deficiencias de hierro, B12 o ácido fólico y otras razones. El suero férrico del organismo puede ser un medio eficaz para determinar la anemia inhibitoria por hierro de la asociada con la inflamación crónica (Portolés et al., 2021).

En cuanto al tratamiento, las guías clínicas revisadas (KDIGO, KDOQI y NICE) se detallan en la Tabla 1, 2, 3 y 4 a través del Agente Estimulante de la Eritropoyetina (corrector temprano); cada una tiene valores de hemoglobina ligeramente diferentes para iniciar el tratamiento con medicamentos. Por ejemplo, KDIGO y NICE sugieren comenzar la terapia ESA si la hemoglobina está por debajo de 10 g/dL, mientras que KDOQI es más flexible, permitiendo su uso en pacientes sintomáticos con valores de hemoglobina inferiores a 11, aunque se recomienda evitar niveles de Hb mayores a 11.5-12 g/dL debido a los efectos vasculares adversos (Macdougall et al., 2014).

El manejo del hierro también es una parte importante del tratamiento para la anemia en ERC. NICE recomienda la terapia intravenosa de hierro en pacientes con ERC

avanzada si el tratamiento oral no funciona, pero KDIGO y KDOQI también reconocen esto como una opción viable para pacientes sin diálisis. Además, tales personas requieren necesariamente hierro administrado por vía intravenosa (Chen et al., 2023).

Varias nuevas estrategias terapéuticas para la anemia en ERC han surgido en los últimos años. Los inhibidores del factor de hipoxia inducible-prolil hidroxilasa (HIF-PHIs) muestran potencial al estimular la producción de eritropoyetina nativa y mejorar la absorción de hierro, reduciendo así las fluctuaciones en los niveles de EPO en comparación con los ESAs convencionales. Sin embargo, estos tratamientos conllevan riesgos como hipertensión, trombosis y alteraciones en el metabolismo del hierro.

También se ha comenzado a proponer el uso de células madre mesenquimales como una nueva alternativa. Estas células se consideran que tienen comportamientos antifibróticos e inmunomoduladores. Por lo tanto, pueden ofrecer una nueva oportunidad para ayudar a desarrollar tratamientos para la insuficiencia renal y retrasar el progreso de esta enfermedad en los últimos años. Sin embargo, la seguridad y eficacia a largo plazo de esta terapia requieren más estudios.

Finalmente, el tratamiento de la anemia en ERC debe ser personalizado, teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente y los riesgos asociados de los ESAs. Como alternativas potenciales a las terapias actuales, los nuevos tratamientos ofrecen una luz de esperanza. Sin embargo, se necesita más investigación para definir mejor su seguridad y efectividad como estrategias de manejo clínico en CKDs.

CONCLUSIONES

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), el diagnóstico de anemia debe adaptarse según la etapa de la enfermedad. Esto tiene en cuenta estándares específicos de hemoglobina y pruebas complementarias como la estimación de hierro y la producción de eritropoyetina. Como se puede deducir de los diversos factores mencionados anteriormente que afectan la interpretación de diferentes marcadores de la enfermedad, es necesario tener un sistema de diagnóstico integral.

Al tiempo de la comparación directa estaban las guías KDIGO, KDOQI y NICE. Las diferencias variaron significativamente en términos de los niveles de hemoglobina recomendados, así como el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (ASE). Esto también fue cierto para pacientes cuyos niveles de hemoglobina habían aumentado más allá de los límites aceptables debido a los riesgos relacionados con ataques cardíacos.

Nuevos tratamientos como los inhibidores del factor inducible por hipoxia-hidroxilasa de prolilo (HIF-PHI) y células madre mesenquimales han generado resultados prometedores respecto al aumento del suministro de hierro en

el cuerpo y la estimulación de la regeneración renal. Pero su seguridad y eficacia a largo plazo aún requieren más estudio.

Dado el impacto de la anemia en la progresión de la ERC y el estado de salud de los pacientes, es importante continuar investigando terapias con una visión hacia aprovechar al máximo su manejo y minimizar los riesgos asociados con el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguiar Hazin, M. A. (2020). Anemia in chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(Suppl 1), 55–58. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.55>
- Ammirati, A. L. (2020). Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 66(Suppl 1), 03–09. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S1.3>
- Babitt, J. L., Eisenga, M. F., Haase, V. H., Kshirsagar, A. V., Levin, A., Locatelli, F., Małyszko, J., Swinkels, D. W., Tarng, D.-C., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., & Drüeke, T. B. (2021). Controversies in optimal anemia management: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International*, 99(6), 1280–1295. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.020>
- Carlucci, A. M., Cervellera, C. P., De Sa Sampayo, C. M., De Vito, A., Villafañe, C. A., Martín, C. J., & Sterin Prync, A. E. (2020). Aportes de la biotecnología al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica y comorbilidades frecuentes. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 40(3), 105–116. <https://ojs.hospitalitaliano.org.ar/index.php/revistahi/article/view/456>
- Cases, A., Egocheaga, M. I., Tranche, S., Pallarés, V., Ojeda, R., Górriz, J. L., & Portolés, J. M. (2018). Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología*, 38(1), 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.09.004>
- Chen, N., Hao, C., Peng, X., Lin, H., Yin, A., Hao, L., Tao, Y., Liang, X., Liu, Z., Xing, C., Chen, J., Luo, L., Zuo, L., Liao, Y., Liu, B.-C., Leong, R., Wang, C., Liu, C., Neff, T., Szczech, L., & Yu, K.-H. (2019). Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *The New England Journal of Medicine*, 381(11), 1001–1010. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813599>
- Hanna, R. M., Streja, E., & Kalantar-Zadeh, K. (2021). Burden of anemia in chronic kidney disease: Beyond erythropoietin. *Advances in Therapy*, 38(1), 52–75. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6>
- Heras-Benito, M. (2023). Renal anemia: Current treatments and emerging molecules. *Revista Clínica Española (Barcelona)*, 223(7), 433–439. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2023.06.006>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes-CKD Work Group. (2024). KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International*, 105(4S), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Ku, E., Del Vecchio, L., Eckardt, K.-U., Haase, V. H., Johansen, K. L., Nangaku, M., Tangri, N., Waikar, S. S., Więcek, A., Cheung, M., Jadoul, M., Winkelmayer, W. C., & Wheeler, D. C. (2023). Novel anemia therapies in chronic kidney disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 104(4), 655–680. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.05.009>
- Kuragano, T. (2024). Treatment of anemia associated with chronic kidney disease: Plea for considering physiological erythropoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7322. <https://doi.org/10.3390/ijms25137322>
- Lok, C. E., Huber, T. S., Lee, T., Shenoy, S., Yevzlin, A. S., Abreo, K., Allon, M., Asif, A., Astor, B. C., Glickman, M. H., Graham, J., Moist, L. M., Rajan, D. K., Roberts, C., Vachharajani, T. J., Valentini, R. P., & National Kidney Foundation. (2020). KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 update. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(4 Suppl 2), S1–S164. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.12.001>
- Macdougall, I. C., Bock, A. H., Carrera, F., Eckardt, K.-U., Gaillard, C., Van Wyck, D., Roubert, B., Nolen, J. G., & Roger, S. D. (2014). FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(11), 2075–2084. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu201>
- Muñoz Ramos, P., Gil Giraldo, Y., Álvarez Chiva, V., & Quiroga, B. (2021). Effectiveness of biosimilar drugs in the treatment of renal anemia: A case series. *Medwave*, 21(9), e8474. <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.09.8474>
- National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Chronic kidney disease: Assessment and management. Overview*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203>
- Portolés, J., Martín, L., Broseta, J. J., & Cases, A. (2021). Anemia in chronic kidney disease: From pathophysiology and current treatments, to future agents. *Frontiers in Medicine*, 8, 642296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
- Souaid, T., Taliercio, J., Simon, J. F., Mehdi, A., & Nakhouli, G. N. (2022). Anemia of chronic kidney disease: Will new agents deliver on their promise? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 89(4), 212–222. <https://doi.org/10.3949/ccjm.89a.21100>

Toblli, J. E., García-García, Á., Aristizábal, A., Quintero, E., Arango, J., Buitrago, C., Gómez, R., Leguizamón, H., Martínez, J., Nieto, I., Osorio, M., Pertuz, A., Restrepo, C., Robayo, A., Rodríguez, K., Rodríguez, R., Romero, J. D., Roselli, C., Torres, R., Villar, J. C., & Amair, P. (2009). Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA). *Diálisis y Trasplante*, 30(3), 104–108. [https://doi.org/10.1016/s1886-2845\(09\)71938-1](https://doi.org/10.1016/s1886-2845(09)71938-1)