

Anemia en Enfermedad Renal Cronica

Anemia in Chronic Kidney Disease

Fecha de recepción: November 12, 2020, **Fecha de aceptación:** February 10, 2021,
Fecha de publicación: February 18, 2021

Resumen

La anemia es una patología común entre los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), siendo la base de muchos de los síntomas asociados con una función renal reducida que se asocia con un aumento de la mortalidad y las hospitalizaciones. La anemia es dos veces más prevalente en personas con ERC que en la población general, aumentando su prevalencia, cuanto más avanzado se encuentra el estadio de la ERC. La fisiopatología de la anemia en este grupo de pacientes se caracteriza por una disminución en la producción de glóbulos rojos, dada por una disminución en la producción de eritropoyetina que normalmente es producida por los fibroblastos intersticiales en la corteza renal, pero a pesar de ello, el problema principal parece ser la falta de aumento de la producción de en respuesta a disminución en las concentraciones de hemoglobina. Los pacientes con anemia deben evaluarse independiente de la etapa de la ERC en la que se encuentren para identificar cualquier proceso reversible que este contribuyendo a la anemia, así mismo, los pacientes con ERC quienes no presentan un síndrome anémico conocido, se les debe hacer un análisis paraclínico multivariado cuando esté clínicamente indicado como en la presencia de astenia, adinamia, disnea, taquicardia, entre otros síntomas asociados. las principales opciones terapéuticas para la anemia van a depender de la gravedad y la causa subyacente de la misma, y que estas opciones terapéuticas incluyen el uso de elementos que van desde el hierro, hasta agentes estimulantes de la eritropoyesis y en raras ocasiones, transfusiones de glóbulos rojos.

Palabras clave: Insuficiencia renal; Anemia; Hipoglicemia; Eritropoyetina

Abstract

Anemia is a common pathology among patients with chronic kidney disease (CKD), being the basis for many of the symptoms associated with reduced kidney function that is associated with increased mortality and hospitalizations. Anemia is twice more prevalent in people with CKD than in the general population, its prevalence increasing the more advanced the stage of CKD is. The pathophysiology of anemia in this group of patients is characterized by a decrease in the production of red blood cells, given by a decrease in the production of erythropoietin that is normally produced by interstitial fibroblasts in the renal cortex, but despite this, the main problem appears to be the lack of increased production of in response to decreased hemoglobin concentrations. Patients with anemia should be evaluated regardless of the stage of CKD they are in to identify any reversible process that is contributing to anemia, likewise, patients with CKD who do not present a known anemic syndrome, should undergo

**Adolfo Pertuz-Pinzón¹,
Carlos Ismael-García²,
Cristian Muñoz-Gómez²,
Jorge Rico-Fontalvo³,
Rodrigo Daza-Arnedo³,
Nehomar Pájaro-Galvis^{4*},
Jorge Coronado-Daza³,
Christian Pérez-Calvo⁵,
Isabella Uparella-Gulfo⁶,
Oscar Vergara Serpa⁴ and
Andrea Pestana-Miranda⁷**

- 1 Médico Internista, Nefrólogo, Departamento de Medicina Interna, Universidad Metropolitana, Universidad Libre, Fresenius Medical Care, Barranquilla, Colombia
- 2 Residente de Medicina Interna, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia
- 3 Médico Internista, Nefrólogo, Asociación Colombiana de Nefrología, Medellín, Colombia
- 4 Residente de Medicina Interna, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 5 Médico, Hospital Universitario del Caribe, Cartagena, Colombia
- 6 Estudiante, Escuela de Medicina, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia
- 7 Médico, Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia

***Correspondencia:**
Nehomar Pajaro Galvis

✉ neho94@hotmail.com

a Multivariate paraclinical analysis when clinically indicated, such as in the presence of asthenia, adynamia, dyspnea, tachycardia, among other associated symptoms. The main therapeutic options for anemia will depend on the severity and underlying cause of the anemia, and that these therapeutic options include the use of elements ranging from iron, to erythropoiesis-stimulating agents, and, rarely, blood transfusions. Red blood cells.

Keywords: Renal failure; Anemia; Hypoglycemia; Erythropoietin

Introducción

La anemia es una complicación frecuente de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbimortalidad y de progresión de la ERC [1].

En cualquier individuo, la anemia puede ser el signo de laboratorio inicial de un problema médico subyacente. En consecuencia, un hemograma completo, incluida la concentración de hemoglobina (Hb), es parte habitual en la evaluación de la salud global en la mayoría de los adultos, tengan o no enfermedad renal crónica (ERC). En pacientes con ERC, pero con función renal estable, la aparición o progresión de la anemia puede presagiar un nuevo problema que está causando pérdida de sangre o está interfiriendo con la producción glóbulos rojos [2].

La patogenia de la anemia en la enfermedad renal crónica es compleja, pero una característica central es un déficit relativo de eritropoyetina (EPO). Antes de la disponibilidad de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO o Epoetina), los pacientes en diálisis requerían transfusiones de sangre con frecuencia, lo que los exponía a los riesgos de sobrecarga de hierro, transmisión de hepatitis viral y sensibilización al antígeno leucocitario humano (HLA), lo que reducía las posibilidades de trasplante exitoso. Con la llegada de rHuEPO a fines de la década de 1980 se cambió completamente esta situación. La nueva información ha aclarado el papel crítico del sistema de detección de hipoxia en la mediación de la síntesis y liberación de eritropoyetina, así como se ha considerado que la deficiencia de hierro un factor muy importante en la anemia de la enfermedad renal crónica. Los nuevos conocimientos sobre la dinámica del metabolismo del hierro han aclarado el papel de la inflamación crónica y la hepcidina, como mediadores clave de la utilización alterada del hierro. La capacidad de corregir la anemia ha tenido consecuencias más allá de la simple mejora de la fatiga general y la reducción de la capacidad física, para impactar en un amplio espectro de funciones fisiológicas. Por lo tanto, existe una sólida justificación para el manejo de la anemia en pacientes con ERC, sin embargo, las estrategias de tratamiento óptimas aún no están completamente definidas [3].

Definición

En los pacientes con ERC, la anemia se define como una disminución en la concentración de la hemoglobina, donde la OMS ha establecido unos rangos de referencia normales dependiendo de la edad y el sexo del paciente [4].

El concepto de anemia en pacientes con ERC ha cambiado a lo largo de las guías en los últimos años. En 2004, las Directrices

europas revisadas de mejores prácticas sobre anemia indicaron como definición de anemia en la ERC lo siguiente: 'En pacientes que vivían por debajo de 1500 m, los valores de Hb se consideraban inferiores a lo normal si eran <11,5 g/dL en mujeres y <13,5 g/dL en hombres (<12 g/dL en los mayores de 70 años) [5]. Esta definición tenía la ventaja de diferenciar la definición de anemia entre hombres mayores o más jóvenes, pero no diferenciaba entre mujeres posmenopáusicas y mujeres más jóvenes. Quizás tenía la desventaja de no realizar el diagnóstico de anemia en pacientes varones >70 años, dado un umbral relativamente bajo en esta categoría.

En 2006, las directrices KDOQI sobre anemia sugirieron que se debería realizar el diagnóstico de anemia y realizar una evaluación adicional cuando las concentraciones de Hb fueran <13,5 g/dL en hombres adultos y <12,0 g/dL en mujeres adultas. Esta definición se obtuvo a partir de la Hb media del quinto percentil más bajo de la población adulta general por sexo y supone una falta de ajuste a la baja por edad en los hombres y un ajuste al alza por deficiencia de hierro en las mujeres [6]. Esta definición es simple y fácil de recordar, aumentando la probabilidad de que los médicos la apliquen en la práctica clínica diaria.

En 2012, el grupo de trabajo KDIGO definió la anemia como concentración de Hb en adultos y niños >15 años con ERC cuando la concentración de Hb es <13,0 g/dL (o 130 g/L) en hombres y <12,0 g/dL (o 120 g/L) en mujeres [2], esto basado en la definición de anemia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [4]. Este concepto es útil para fines epidemiológicos y su objetivo principal era el cribado de la desnutrición, por lo tanto, quizás se aplique de manera inapropiada en la población general de los países desarrollados, y especialmente en una población de pacientes afectados por una enfermedad crónica. Por consiguiente, puede ser una herramienta demasiado directa y tiene el potencial de pasar por alto varios diagnósticos de anemia en la práctica clínica diaria.

En 2013 el Grupo de Trabajo ERBP, sugiere utilizar para la población europea con ERC la definición de anemia cuando la Hb sea <13,5 g/dL en hombres adultos (13,2 g/dL en hombres > 70 años) y <12,0 g/dL en mujeres adultas de todas las edades. Independientemente de estos valores de Hb de referencia, se debe considerar un diagnóstico de anemia en presencia de un nivel descendente de Hb en pacientes en los que los niveles basales de Hb son normales [7].

Epidemiología

La prevalencia informada de anemia por estadio de ERC varía significativamente y depende en gran medida de la definición de

anemia y de si los participantes del estudio se seleccionan de la población general, tienen un alto riesgo de ERC, son diabéticos o ya están bajo el cuidado de un médico nefrólogo. Los datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) mostraron que la distribución de los niveles de Hb comienza a descender a una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de menos de 75 ml/min/1,73 m² en hombres y 45 ml/min/1,73 m² en mujeres. Por debajo de una TFG estimada de 60 ml/min por 1,73 m², la función renal más baja está fuertemente asociada con una mayor prevalencia de anemia entre la población adulta de EE. UU [8].

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 [9].

Una encuesta multinacional y voluntaria realizada a 9025 pacientes en 16 países de Latinoamérica que recopiló datos sobre el manejo de la anemia de pacientes adultos con Hemodiálisis HD en 134 unidades de HD independientes, entre septiembre y diciembre del 2009 hasta marzo de 2010, se identificó que los valores medios de Hb, ferritina y saturación de transferrina (TSAT) fueron 10,5 ± 1,8 g/dL, 570 ± 539 µg/L y 29,8 ± 15%, respectivamente. Solo 32,7% de los pacientes estaban dentro del objetivo de Hb de 10,5-12,0 g/dL (el 46,3% estaban por debajo y

el 21,1% por encima). La figura 1 muestra la distribución de los niveles de Hb de los países participantes; donde Chile, Paraguay y Venezuela son las ciudades con los valores medios más bajos de Hb y Colombia presento una prevalencia de paciente con Hb>12 del 57.1%, Hb 10.5 – 12 del 30.6% y Hb<10.5 del 12.2%. De acuerdo con estos resultados, casi la mitad de los pacientes con HD crónica en Latinoamérica no alcanzaron el objetivo de Hb recomendado a pesar del uso generalizado de rHuEPO y hierro intravenoso [10].

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 [11]. 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 [12]. La EPO estimula la producción de

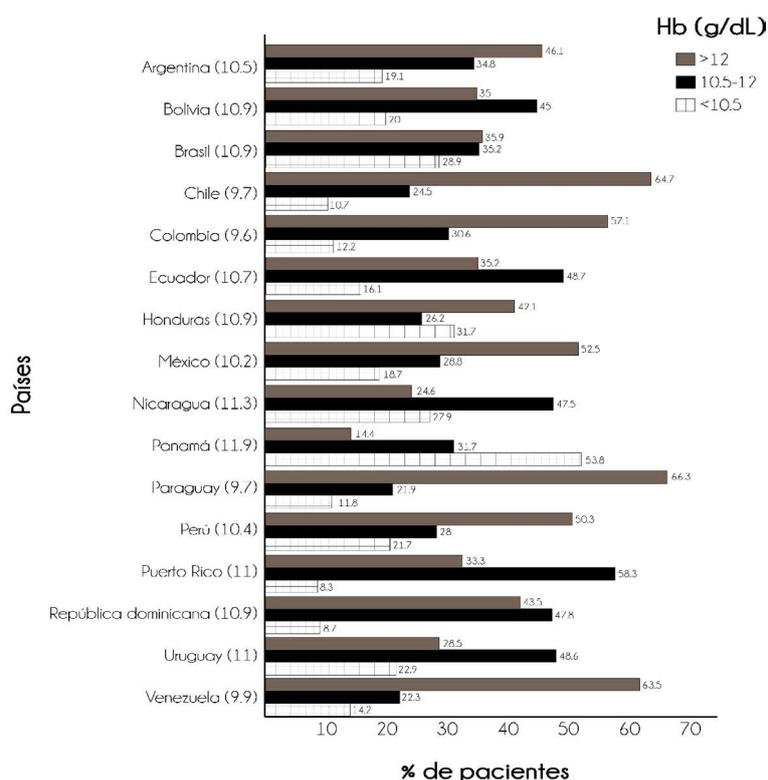


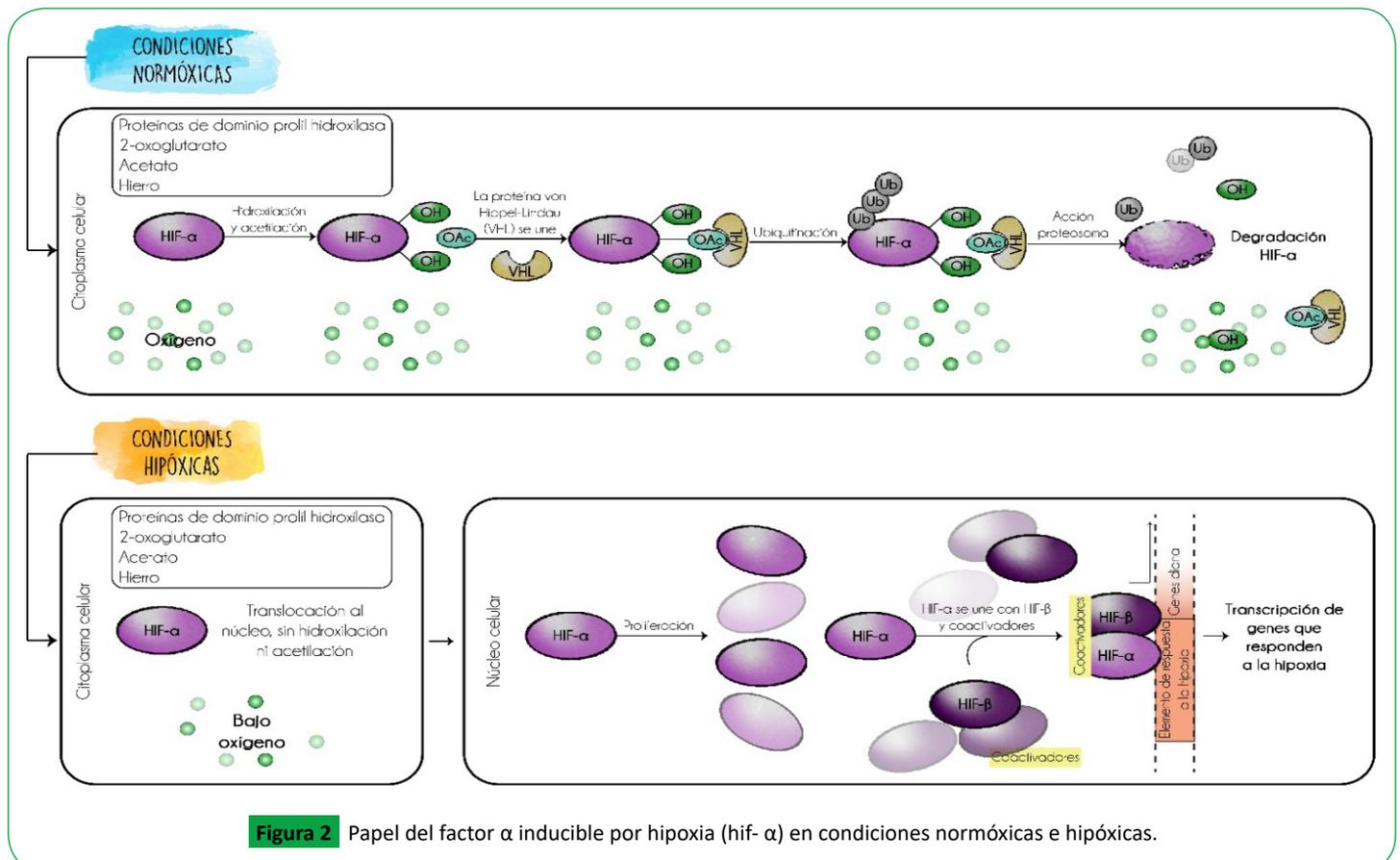
Figura 1 Distribución de los niveles de hemoglobina en los países participantes.

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 [13,14].

El papel de la EPO en la fisiopatología de la anemia renal está respaldado por la anemia particularmente grave en los individuos con agenesia renal. La capacidad de producción de EPO sigue siendo significativa, incluso en la enfermedad renal en etapa terminal. Por tanto, los pacientes con anemia y ERC pueden responder con un aumento significativo en la producción de EPO a un estímulo hipóxico adicional. Por lo tanto, el problema principal parece ser la falta de aumento de la producción de EPO en respuesta a concentraciones de hemoglobina (Hb) crónicamente reducidas [15]. La clave para entender este proceso está en los Factores Inducibles de Hipoxia (HIF), que son reguladores de la transcripción que responden al nivel predominante de oxígeno y se unen a secuencias de ADN específicas, controlando así la tasa de transcripción de genes. El factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1) es un dímero que consta de subunidades HIF-1 α y HIF-1 β . HIF-1 β se transcribe continuamente, pero HIF-1 α está presente a niveles muy bajos en condiciones normóxicas. HIF-1 α normalmente en condiciones normóxicas está hidroxilado; en presencia de

oxígeno, hierro y 2-oxoglutarato, el HIF-1 α reacciona con la proteína de von Hippel-Lindau y luego sufre ubiquitinación y se destruye. Pero en condiciones de hipoxia, ante la falta de oxígeno necesario para que HIF-1 α se ubiquitine, el HIF-1 α persiste intacto, y se mueve hacia el núcleo (donde se une con HIF-1 β) y recluta proteínas coactivadoras en el sitio de unión de HIF con el elemento de Respuesta a la Hipoxia (HRE), figura 2. El resultado es una regulación positiva de una gran cantidad de genes diana que ayudan en la adaptación a la hipoxia, incluido el gen de la eritropoyetina (que genera más glóbulos rojos) y VEGF (que genera más vasos sanguíneos). Además, algunos genes están regulados negativamente, como PDK1, lo que lleva a una disminución del consumo de oxígeno mitocondrial [16].

La disponibilidad de hierro es un paso importante en la maduración de los glóbulos rojos. La Hb consta de cuatro grupos hemo, cada uno de los cuales requiere la incorporación de un ion Fe²⁺ para la unión del oxígeno. Cada glóbulo rojo maduro contiene alrededor de 300 millones de moléculas de Hb y dos tercios del hierro corporal total se encuentran en el compartimento eritroide. El hierro que es transportado a la circulación unido a la transferrina se libera a los eritroblastos a través de la interacción de la transferrina con el receptor de transferrina y su endocitosis es mediada por el receptor [17]. Los pacientes con ERC están en riesgo de deficiencia absoluta de hierro debido a múltiples factores, incluido el aumento de las pérdidas de hierro a través del tracto gastrointestinal, la disminución de la ingesta nutricional, la mala absorción enteral, la menstruación y hemodiálisis [18].



La incapacidad de utilizar las reservas de hierro del cuerpo es un factor que también contribuye a la anemia en la ERC. Los estudios sugieren que estas anomalías en el equilibrio del hierro pueden ser causadas por niveles elevados de la hormona hepcidina, un regulador central de la homeostasis del hierro sistémico que controla la liberación de hierro en el plasma por la regulación negativa de la expresión de la superficie celular de la proteína de exportación de hierro ferroportina (FPN; codificada por el gen SLC40A1) en los enterocitos, macrófagos, y hepatocitos. La producción de hepcidina es inhibida por la unidad eritropoyética y la hipoxia, para así asegurar la disponibilidad del hierro en el proceso de la eritropoyesis. La producción de hepcidina es estimulada por el hierro (a través de las proteínas de hemocromatosis [HFE], hemojuvelina [HJV], y los receptores de transferrina 2 [TFR2]) como un bucle de retroalimentación negativa para mantener los niveles de hierro en estado estacionario, así mismo la producción de hepcidina también es estimulada por la inflamación, las enfermedades crónicas y la ERC [19].

Otros factores que contribuyen al desarrollo de la anemia son una respuesta disminuida de los precursores de la serie roja a la eritropoyetina, una reducción de la vida media de los eritrocitos por aumento de la eritrocateresis secundaria a la uremia, una deficiencia de hierro debida a sangrado (sobre todo del tubo digestivo) y ciertas deficiencias vitamínicas secundarias a la uremia que disminuyen su absorción a nivel intestinal así como una reducción en la ingesta de las mismas, son factores que pueden contribuir a la génesis de esta complicación. A menos que se asocie con deficiencias significativas de hierro o ácido fólico, la anemia es típicamente normocítica normocrómica y de tipo hipoproliferativo [20,21].

Enfoque Diagnóstico

La anemia contribuye de forma importante en la sintomatología y la calidad de vida del paciente y tiene un impacto determinante en el pronóstico de la ERC [22]. Los pacientes con anemia deben evaluarse independiente de la etapa de la ERC en la que se encuentren para identificar cualquier proceso reversible que este contribuyendo a la anemia. Las guías KDIGO recomiendan determinar los niveles de hemoglobina en paciente con ERC, de la siguiente manera [2]:

a) En pacientes sin anemia conocida los niveles de Hb deben medirse cuando esté clínicamente indicado (desarrollo de síntomas de anemia: astenia, disnea, taquicardia, etc.) y:

- Al menos una vez al año en pacientes con ERC de estadio 3 (FGe 60-30 ml/min/1,73 m²).
- Al menos 2 veces al año en pacientes con estadios 4-5 que no estén en diálisis (FGe <30 ml/min/1,73 m²).
- Al menos cada 3 meses en pacientes con estadio 5 diálisis (ERC-5D) en hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

b) En pacientes con anemia y no tratados con AEE-EPO deben medirse los niveles de Hb cuando esté clínicamente indicado y:

- Al menos cada 3 meses en pacientes con ERC estadios 3-5 que no estén en diálisis (ERC-ND) o estadio 5 D en DP.

- Mensualmente en pacientes con ERC 5 D en HD.

c) En pacientes con anemia y tratados con AEE-EPO deben medirse los niveles de Hb cuando este clínicamente indicado y:

- Mensualmente en la fase de corrección.
- En fase de mantenimiento: en pacientes con ERC-ND al menos cada 3 meses y en pacientes con ERC-5D en HD mensualmente y cada 2 meses en pacientes con ERC-5D en DP.

La anemia de la enfermedad renal crónica (ERC) es causada principalmente por la deficiencia de eritropoyetina (EPO) y a medida que disminuye la función renal, la producción de EPO disminuye proporcionalmente. La deficiencia de EPO es un diagnóstico de exclusión y, por lo general, no está indicado controlar los niveles de EPO en pacientes con ERC. La evaluación de rutina de estos pacientes debe incluir: hemograma completo, recuento de reticulocitos, saturación de transferrina (TSAT), ferritina sérica, vitamina B12, ácido fólico y análisis de sangre oculta. Si estas pruebas no revelan una causa alternativa de anemia, se puede suponer que la anemia se debe principalmente a la deficiencia de EPO [23].

Hemograma

Es un elemento diagnóstico básico en el que se expresan cantidades y variaciones de elementos sanguíneos, dando información sobre la severidad de la anemia de acuerdo a los valores de la hemoglobina. La anemia de la ERC se caracteriza por ser hipoproliferativa, normocrómica y normocítica, siendo indistinguible de la anemia por enfermedad crónica [24]. Es por eso que además del valor de Hb, la evaluación de la anemia en pacientes con ERC debe incluir un hemograma completo que incluya índices de glóbulos rojos (concentración de Hb corpuscular media MCHC, volumen corpuscular medio MCV), recuento de glóbulos blancos (incluido el diferencial) y recuento de plaquetas. Aunque la anemia renal es típicamente normocrómica y normocítica, la deficiencia de vitamina B12 o folato pueden producir macrocitosis, mientras que la deficiencia de hierro o los trastornos hereditarios de la formación de Hb (como la talasemia) pueden producir microcitosis. El déficit de eritropoyetina es la principal causa de anemia en ERC, pero este no es un elemento que se mide de forma rutinaria en la práctica clínica, por lo que se debe tener en cuenta otros aspectos como los reticulocitos [25].

Reticulocitos

La producción de reticulocitos no se puede aumentar en el contexto de una deficiencia de hierro, y el recuento de reticulocitos se vuelve inapropiadamente bajo (a pesar de estar en el rango "normal" en muchos casos). Una forma conveniente de evaluar esto es a través del índice de producción de reticulocitos, que será bajo (<2) cuando la respuesta de la médula ósea a la anemia es inadecuada para el grado de anemia. Sin embargo, vale la pena señalar que otras causas concomitantes de anemia como la deficiencia de vitamina B12 pueden causar macrocitosis y ocultar la microcitosis causada por la deficiencia de hierro [26].

Estado del hierro

La anemia asociada a trastornos del hierro se ve vinculada a problemas de déficit o disponibilidad del mismo. El hierro sérico mide el hierro circulante, la mayor parte del cual está unido a la proteína de transporte transferrina que es una que aumenta en la deficiencia de hierro, pero puede disminuir en la anemia por enfermedad crónica. El hierro sérico se encuentra bajo en la deficiencia de hierro, así como en la anemia por enfermedad crónica o anemia por inflamación. Esto se debe a que los niveles de hierro sérico dependen de la eficiencia del reciclaje del hierro por la médula ósea y los macrófagos reticuloendoteliales, que se reduce en ambas condiciones. El hierro sérico también puede fluctuar con la ingesta dietética y la variación diurna normal. Por sí mismo, el hierro sérico bajo no es diagnóstico de ninguna afección, pero debe evaluarse a la luz de otras pruebas, como la saturación de transferrina y ferritina. Dado que el hierro sérico puede verse afectado transitoriamente por la absorción de hierro dietético o farmacológico, se recomienda extraer la muestra después de un ayuno nocturno [27].

El uso de la ferritina como marcador de anemia ferropénica evidencia trastornos en el déficit o almacenamiento del hierro, pero se puede ver afectada por trastornos inflamatorios donde se encuentra falsamente aumentada y es muy importante tener cuidado en pacientes con ERC sometidos a diálisis. Los valores de ferritina sérica ≤ 30 ng/ml indican una deficiencia severa de hierro y es altamente sugestivo de deficiencia de hierro en la médula ósea. Valores de ferritina mayores a > 30 ng/ml, sin embargo, no necesariamente significan que exista una buena reserva de hierro en la médula ósea [2].

La saturación de transferrina es la medida más usada para evaluar la disponibilidad del hierro y soportar la eritropoyesis [28]. Permite evaluar la capacidad total de fijación del hierro a la transferrina y se considera que valores menores al 20% indican deficiencia de hierro. La medición de los niveles de hepcidina no ha demostrado ser clínicamente útil o superior a otras pruebas estándar del estado del hierro en pacientes con ERC [29].

Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (HRC) y contenido de hemoglobina de reticulocitos (CHR)

Estas pruebas estiman el contenido de Hb de los glóbulos rojos, no la cantidad de hierro almacenado. Como resultado, son indicadores más sensibles de la deficiencia funcional de hierro y son tan buenos o posiblemente mejores que el hierro sérico, TSAT y ferritina para predecir si un paciente responderá o no a la administración de hierro. Un metaanálisis realizado por las directrices del Instituto Nacional de Salud y Excelencia en la Atención (NICE) de 2016 demostró que los pacientes con HRC $> 6\%$ tendrían una buena respuesta al hierro, así como aquellos pacientes con una TSAT $< 20\%$ y ferritina < 100 ng/mL. El valor predictivo negativo fue mejor con el porcentaje de HRC en comparación con TSAT y ferritina. Los valores que se utilizan para diagnosticar la deficiencia de hierro son HRC $> 6\%$ y CHR < 29 pg, por tanto, las directrices NICE recomiendan que la deficiencia del hierro se diagnostique mediante HRC o CHR [29].

Vitamina B12 y ácido fólico

En la ERC es frecuente encontrar deficiencias o alteraciones en el metabolismo de vitaminas debido al efecto de las toxinas urémicas, restricciones dietéticas, procesos catabólicos, pérdidas durante el tratamiento de diálisis e interacciones farmacológicas [30]. Típicamente asociado con macrocitosis, la prevalencia de déficit de vitamina B12 y ácido fólico es $< 10\%$ en pacientes en hemodiálisis². Puntos de corte definitivos para definir los estados de deficiencia clínic y subclínico no son posibles, dada la variedad de metodologías utilizadas y problemas técnicos, y deben establecerse rangos de referencia locales. En presencia de discordancia entre el resultado de la prueba y características clínicas fuertes de la deficiencia, el tratamiento no debe retrasarse [31].

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 [32].

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 [27]. 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 [33].

Con respecto al hierro oral, se recomienda la administración de 325 mg de sulfato ferroso tres veces al día. El sulfato ferroso proporciona 65 mg de hierro elemental por tableta de 325 mg.

Se debe administrar sulfato ferroso entre las comidas, si se tolera. La absorción intestinal de hierro puede ser normal o estar alterada en pacientes con insuficiencia renal y puede reducirse con alimentos y antiácidos [34]. Hay otros agentes disponibles, pero tienden a ser más costosos, sin mayor eficacia o con menos efectos secundarios, uno de ellos es el citrato férrico que es un quelante de fosfato oral que puede ser útil para la suplementación oral de hierro. Se ha demostrado que el citrato férrico en pacientes con ERC tanto en diálisis como en pacientes sin diálisis aumenta la concentración de TSAT y ferritina sérica y reduce el uso de hierro intravenoso y AEE. El citrato férrico ha sido aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes con ERC no dependiente de diálisis y de hiperfosfatemia en pacientes en diálisis [35].

Para la administración del hierro intravenoso hay varias opciones disponibles para el tratamiento que incluye ferumoxitol, hierro sacarosa, gluconato férrico en complejo de sacarosa, carboximaltosa férrica y hierro dextrano de bajo peso molecular. Por lo general, no administra hierro dextrano a menos que los otros agentes no estén disponibles. Todos estos productos son igualmente eficaces para tratar la deficiencia de hierro. Las principales diferencias incluyen el costo, el formulario, acuerdos de compra y la cantidad de visitas - tiempo requerido para administrar la dosis completa. La frecuencia de eventos adversos graves es comparable entre productos. Una excepción es el hierro dextrano de alto peso molecular, que tiene una mayor frecuencia de reacciones alérgicas [36].

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 [37].
- 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. Por ejemplo, se pueden administrar 300 mg de hierro sacarosa una vez a la semana, o con menos frecuencia si es necesario, en dos o tres dosis para proporcionar una dosis total de 600 a 900 mg [38].
- El gluconato férrico en complejo de sacarosa; la dosis preferida es de 250 mg una vez a la semana durante tres o cuatro dosis, según sea necesario [39].
- El carboximaltosa férrica; se pueden administrar dos dosis de 750 mg en una semana. La carboximaltosa férrica es eficaz y relativamente segura [40].
- 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 [41].

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 [42]. A diferencia de las reacciones alérgicas graves, el hierro intravenoso también puede asociarse con reacciones a la infusión no alérgicas que incluyen urticaria autolimitada, palpitations, mareos y espasmos de cuello y espalda; generalmente, estos ocurren en <1% de los individuos y no progresan a reacciones más serias [43]. En el caso de la carboximaltosa férrica, se ha asociado a casos de hipofosfatemia que ha sido observada después de su administración y así mismo se han notificado casos raros de secuelas clínicas relacionadas con la hipofosfatemia como la osteomalacia [44]. Es posible que sea necesario monitorizar los niveles de fosfato sérico en poblaciones seleccionadas, como las que tienen niveles de fosfato en el límite al inicio del tratamiento o las que reciben dosis repetidas de carboximaltosa férrica. El mecanismo de la hipofosfatemia parece implicar un aumento de la excreción urinaria de fosfato causada por un aumento de los niveles séricos del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y la consiguiente reducción de los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D circulante [45].

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Un agente estimulante de la eritropoyesis AEE, es un agente similar a la eritropoyetina humana que simula la eritropoyesis, proceso encargado de la producción de eritrocitos, parecidos tanto en la estructura química como en los procesos biológicos en que participan. Además de la eritropoyetina natural, se han creado artificialmente nuevos AEE, que se dividen según su tiempo de acción, fecha de síntesis y comercialización en distintas generaciones, siendo la tercera generación la de más reciente creación y de acción más prolongada. EAA natural (eritropoyetina EPO), EAAs sintéticas de primera generación (epoetina alfa, epoetina beta, epoetina delta), EAAs sintéticas de segunda generación (darbepoetina alfa) y EAA sintética de tercera generación (CERA Continuous erythropoietin receptor activator) [3].

Se recomienda administrar AEE a la mayoría de los pacientes con ERC que tienen una hemoglobina (Hb) <10 g/dL, siempre que la saturación de transferrina (TSAT) sea > 25 por ciento y ferritina > 200 ng/ml. A los pacientes con TSAT ≤ 25 por ciento y ferritina ≤ 500 ng/ml, generalmente administramos hierro antes de administrar un AEE, ya que pueden responder al hierro con un aumento de Hb [2].

La administración de AEE, ya sea epoetina o darbepoetina, se recomienda que sea por vía subcutánea. Los estudios han demostrado que la dosis subcutánea de epoetina necesaria para alcanzar el objetivo de Hb es aproximadamente un 30 por ciento menor que la necesaria con la administración intravenosa. La administración intravenosa y subcutánea de darbepoetina tiene una eficacia similar. Para pacientes con ERC quienes no están en diálisis, la administración subcutánea es más conveniente para el paciente ya que permite la autoadministración. Evitar la administración intravenosa también permite una mejor conservación de las venas para futuros accesos de hemodiálisis [46].

La dosis inicial recomendada de epoetina es de aproximadamente 50 a 100 unidades/kg/semana. Sin embargo, el uso de dosis más

bajas también sería razonable, particularmente en pacientes con niveles de Hb previos al tratamiento cercanos a 10 g/dL. En la práctica, a la mayoría de los pacientes se les administra una dosis unitaria (p. Ej., Un vial), en lugar de una unidad estricta/kg. Por lo tanto, iniciamos la terapia en la mayoría de los pacientes a partir de 4000 o 10,000 unidades por vía subcutánea una vez a la semana o de 10,000 a 20,000 unidades por vía subcutánea cada dos semanas. Se ha demostrado que los regímenes de dosificación semanales o incluso menos frecuentes son eficaces y seguros, aunque faltan estudios a largo plazo [47].

La darbepoetina se inicia típicamente con dosis de 60 a 200 mcg por vía subcutánea cada dos a cuatro semanas. Si es necesario, se realizan ajustes posteriores en el intervalo y/o la dosis. Se sugiere que se utilice la dosis efectiva más baja de AEE. Las dosis más altas de AEE (principalmente dosis de epoetina superiores a 10.000 unidades por semana o dosis equivalentes de darbepoetina) se han asociado con un aumento de la mortalidad y los episodios cardiovasculares independientemente del nivel de Hb [48].

Los niveles de hemoglobina en personas con ERC fluctúan con frecuencia por encima o por debajo de los niveles objetivo recomendados en períodos cortos de tiempo. La terapia con AEE puede producir estallidos cortos, intermitentes y no biológicos de disponibilidad de eritropoyetina plasmática, dando como resultado un aumento y una disminución de la hemoglobina en un patrón cíclico que varía de un paciente a otro. Tanto las características farmacológicas como la dosificación de agentes estimulantes de la eritropoyesis pueden conducir a un patrón cíclico de niveles de hemoglobina dentro del rango recomendado. Como consecuencia, los pacientes pueden correr el riesgo de una mayor hospitalización y mortalidad, porque los niveles de hemoglobina tanto bajos como altos se asocian con un aumento de los eventos cardiovasculares y la muerte [49]. Por ejemplo, al analizar los datos globales de la Hb basal de tres cohortes de pacientes, los que tienen niveles <11,0 g/dl (23%), 11,0 a 12,5 g/dl (47%) y $\geq 12,5$ g/dl (30%) se mantuvieron similares a los 3 meses: <11,0 g/dl (20.5%), 11,0 a 12,5 g/dl (48.4%) y $\geq 12,5$ g/dl (31.1%). Si bien estos porcentajes son parecidos, solo el 55% de los pacientes que estaban en el rango de 11,0 a <12,5 g/dl se mantuvieron dentro de ese rango objetivo a los 3 meses. En consecuencia, existen pacientes que transitan entre dos o tres niveles de Hb [50].

Nuevos agentes en investigación

Los inhibidores del factor proil hidroxilasa inducible por hipoxia (HIF PHI) son una nueva clase de AEE orales que pueden ser una opción futura potencial para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC no diálisis. A diferencia de otros AEE que reemplazan a la eritropoyetina endógena, los HIF PHI estimulan la transcripción del gen de la eritropoyetina en los riñones y el hígado, lo que conduce a un aumento de los niveles de eritropoyetina endógena. La eficacia de HIF PHI se examinó en un ensayo de fase 3 realizado en 29 sitios en China, donde se asignaron aleatoriamente a 154 pacientes con enfermedad renal crónica en una proporción de 2: 1 para recibir roxadustat o placebo tres veces a la semana durante 8 semanas de manera

doble ciego. Al final del período de análisis primario, el cambio medio (\pm DE) en el valor inicial de hemoglobina fue un aumento de $1,9 \pm 1,2$ g por decilitro en el grupo de roxadustat comparado con una disminución de $0,4 \pm 0,8$ g por decilitro en el grupo de placebo ($P < 0,001$), y la eficacia de roxadustat en la corrección y el mantenimiento de la hemoglobina se mantuvo durante el período abierto de 18 semanas. En conclusión, en los pacientes con enfermedad renal crónica que no se sometieron a diálisis; el roxadustat tuvo un nivel medio de hemoglobina más alto que los del grupo de placebo después de 8 semanas y durante la fase abierta de 18 semanas del ensayo, el roxadustat se asoció con una eficacia continua [51].

Existen tres inhibidores del factor proil hidroxilasa inducible por hipoxia PHI de HIF que están en proceso de investigación como el vadadustat, daprodustat y molidustat. Por el momento ninguno de estos agentes está aprobado todavía para su uso en los Estados Unidos, dado que las vías del factor inducible de hipoxia regulan e interactúan con muchos procesos biológicos, y existe preocupación sobre los efectos adversos no eritropoyéticos, incluido un mayor riesgo de cáncer, trombosis, enfermedad cardiovascular, progresión de la retinopatía diabética y ERC, entre otros, que requerirán un seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados [52].

Conclusiones

Es importante comprender que en los pacientes con ERC las principales opciones terapéuticas para la anemia van a depender de la gravedad y la causa subyacente de la misma, y que estas opciones terapéuticas incluyen el uso de elementos que van desde el hierro, hasta agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) y en raras ocasiones, transfusiones de glóbulos rojos (RBC). En la última década se han desarrollado nuevos tratamientos que estimulan la transcripción del gen de la eritropoyetina en los riñones y el hígado, lo que conduce a un aumento de los niveles de eritropoyetina endógena denominados agentes inhibidores del factor proil hidroxilasa inducible por hipoxia (HIF PHI) y que seguramente desplazarán el uso de EPO.

Referencias

1. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Ojeda R (2018) Anemia en la enfermedad renal crónica: Protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. Elsevier 50: 60-64.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2: 279-335.
3. Hazin MAA (2020) Anemia in chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira* 66: s55-s58.
4. World Health Organization (2001) Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control. A Guide for Programme Managers.
5. Locatelli F, Aljama P, Barany P (2004) Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19: ii1-ii47.
6. National Kidney Foundation (2006) KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 26: 1-145.

7. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, et al. (2013) Kidney Disease: 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 28: 1346-1359.
8. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J (2002) Association of kidney function with anemia. Archives of Internal Medicine 162: 1401.
9. Stauffer ME, Fan T (2014) Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS ONE, 9: 2-5.
10. Carlini R, Obrador G, Campistrú N, Andrade L, Chifflet L, et al. (2014) The first report of the latin American society of nephrology and hypertension (SLANH) anemia committee in chronic hemodialysis patients. Nefrología 34: 96-104.
11. Koury MJ, Haase VH (2015) Anaemia in kidney disease: Harnessing hypoxia responses for therapy. Nature Reviews Nephrology 11: 394-410.
12. Bargman JM, Skorecki KL (2018) Enfermedad renal crónica. Jameson J, y Fauci AS, y Kasper DL, y Hauser SL, y Longo DL, y Loscalzo J (Eds.), Principios de Medicina Interna de Harrison, McGraw-Hill.
13. Fisiología renal: Introducción. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan JJ (Eds.), (2019). Revisión de fisiología médica de Ganong, 26e. McGraw-Hill.
14. Thilaka GK, Kumar SV (2016) A review on pharmacological use of recombinant human erythropoietin in renal and nonrenal anemia and other potential applications in clinical practice. Apollo Medicine 13: 80-85.
15. Jelkmann W (2004) Molecular biology of erythropoietin. Intern Med. 2004;43: 649-659.
16. West JB (2017) Physiological effects of chronic hypoxia. New England Journal of Medicine 376: 1965-1971.
17. Atkinson MA, Warady BA (2018) Anemia in chronic kidney disease. Pediatric Nephrology 33: 227-238.
18. Adam R (2019) Anaemia and chronic kidney disease. Consultant Nephrologist at the Royal Free and North Middlesex University Hospitals, London, UK. Medicine 47:9
19. Babitt JL, Lin HY (2010) Molecular mechanisms of hepcidin regulation: Implications for the anemia of CKD. YAJKD 55: 726-741.
20. Vera GTO (2020) Enfermedad renal crónica. In Farreras Rozman. Medicina Interna (19th Ed). Elsevier España.
21. Mitch WE (2020) Insuficiencia renal crónica. In Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna (25th Ed). Elsevier España.
22. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, et al. (2014) Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología 34: 302-316.
23. Wish JB (2019) Anemia in chronic kidney disease. In Nephrology Secrets: Fourth Edition. Elsevier Inc.
24. Weiss G, Goodnough LT (2005) Anemia of chronic disease. N Engl J Med 352: 1011-1023.
25. Ryan DH (2015) Examen de células sanguíneas. In Kaushansky K, et al. (Eds.), Williams Hematology, (9th edn). McGraw-Hill.
26. Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK (1997) Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. Kidney Int 52: 217-222.
27. Auerbach M, Adamson JW (2015) How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol 91: 31-38.
28. Forrellat M (2017) Diagnóstico de la deficiencia de hierro: Aspectos esenciales. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 33: 1-9.
29. Ratcliffe LEK, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BAJ, et al. (2016) Diagnosis and management of iron deficiency in CKD: A summary of the NICE guideline recommendations and their rationale. American Journal of Kidney Diseases 67: 548-558.
30. Sánchez González C, Planells E, Aranda P, Pérez De La Cruz A, Asensio C, et al. (2007) Vitaminas B y homocisteína en la insuficiencia renal crónica. Nutricion Hospitalaria 22: 661-671.
31. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM (2014) Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. British Journal of Haematology 166: 496-513.
32. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, et al. (2007) 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) study. Journal of the American Society of Nephrology 18: 975-984.
33. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. (2004) Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 19: ii1-47.
34. Hershko C, Camaschella C (2014) How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood 123: 326-333.
35. Lewis JB, Sika M, Koury MJ, Chuang P, Schulman G, et al. (2015) Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. Journal of the American Society of Nephrology 26: 493-503.
36. Auerbach M, Adamson JW (2016) How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol 91: 31-38.
37. Landry R, Jacobs PM, Davis R, Shenouda M, Bolton WK (2005) Pharmacokinetic study of ferumoxytol: A new iron replacement therapy in normal subjects and hemodialysis patients. Am J Nephrol 25: 400-410.
38. Macdougall IC, Roche A (2005) Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections. Am J Kidney Dis 46: 283-289.
39. Pérez P, Bañasco VP (1998) Utilización del Gluconato Férrico intravenoso en pacientes en hemodiálisis: Distribución compartimental. XVIII.
40. Grimmelt AC, Cohen CD, Fehr T, Serra AL, Wuethrich RP (2009) Safety and tolerability of ferric carboxymaltose (FCM) for treatment of iron deficiency in patients with chronic kidney disease and in kidney transplant recipients. Clin Nephrol 71: 125-129.
41. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC (2001) Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. Am J Kidney Dis 38: 988-991.
42. Auerbach M, Deloughery T (2016) Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016: 57-66.
43. Miller HJ, Hu J, Valentine JK, Gable PS (2007) Efficacy and tolerability of intravenous ferric gluconate in the treatment of iron deficiency anemia in patients without kidney disease. Arch Intern Med 167: 1327-1328.
44. Wolf M, Chertow GM, Macdougall IC, Kaper R, Krop J, et al. (2018) Randomized trial of intravenous iron-induced hypophosphatemia. JCI Insight 3: e124486.

45. Wolf M, Rubin J, Achebe M, Econs MJ, Peacock M, et al. (2020) Effects of iron isomaltoside vs ferric carboxymaltose on hypophosphatemia in iron-deficiency anemia: two randomized clinical trials. *JAMA* 323: 432-443.
46. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, et al. (1998) Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of veterans affairs cooperative study group on erythropoietin in hemodialysis patients. *N Engl J Med* 339: 578-583.
47. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, Webster AC, Hodson EM (2017) Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD011690.
48. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL (2013) Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: A metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 61: 44-56.
49. Kalantar-Zadeh K, Aronoff GR (2009) Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 20: 479-487.
50. Levey AS, Weiner DE (2007) The challenges of the next 5 years. *Am J Kidney Dis* 49: 1-2.
51. Chen N, Hao C, Peng X, Lin H, Yin A, et al. (2019) Roxadustat for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis. *N Engl J Med* 381: 1001-1010.
52. Sanghani NS, Haase VH (2019) Hypoxia-inducible factor activators in renal anemia: Current clinical experience. *Adv Chronic Kidney Dis* 26: 253-266.