

**Guía de tratamiento de la anemia
provocada por la enfermedad renal crónica
con agentes estimulantes de la
eritropoyesis para la Buena Práctica
Clínica.Cuba 2013**

Autores

Dr. C. Med. Jorge Francisco Pérez-Oliva Díaz. Profesor Titular. Investigador auxiliar. Especialista de 1ro y 2do. Grado en Nefrología. Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”.

Dr. C. Med. Charles Magrans Buch. Profesor Consultante. Investigador de Merito. Especialista de 1ro y 2do. Grado en Nefrología. Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”.

Dr. C. Raúl Herrera Valdés. Profesor Titular. Investigador Titular. Especialista de 1ro y 2do. Grado en Nefrología. Instituto de Nefrología “Dr. Abelardo Buch López”.

MsC. Alicia Vargas Batista Farmacia Clínica Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

Dra. Giselle Saurez Martínez. Especialista de 1ro en Medicina General Integral. Centro de Inmunología Molecular

Dra. Patricia Piedra Sierra. Especialista de 1ro y 2do Grado en Farmacología Centro de Inmunología Molecular.

CONSIDERACION INTRODUCTORIA

Profesor y amigo Pérez Peña

Los protocolos de diagnóstico y tratamiento son una necesidad de la modernidad. En el caso de la Medicina, hasta hace apenas 7 décadas, el arte de curar era individual y los procedimientos diagnósticos y terapéuticos incluyendo el uso de productos naturales o químicos eran privativos del galeno. Obedecían a “su experiencia” y su leal forma de saber y entender el proceso patológico. La segunda mitad del siglo XX asistió asombrada a un espectacular crecimiento de las Ciencias Médicas, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos crecieron exponencialmente por encima incluso de la capacidad de asimilarlos.

Hoy incluso la situación se torna más compleja por la inmensidad de información y conocimientos que envuelve las Ciencias Médicas. La velocidad de generación de conocimientos transforma la práctica médica. La aparición de nuevos conocimientos y tecnologías es más rápida que la velocidad de evaluación. El médico trabajará, en un futuro cercano, con tecnologías emergentes insuficientemente validadas y esto es un riesgo. En el momento actual, el sistema de conceptos y evidencias sobre el proceso salud enfermedad y su abordaje, se renueva cada 10 años en la vida media de un médico, hace 50 años, un médico aprendía a diagnosticar y tratar una enfermedad y con esos conocimientos se retiraba; hoy esos conocimiento cambian 4 veces durante su vida profesional.

Por lo tanto los procesos de diagnóstico y tratamiento que debe recibir un paciente sobrepasan el criterio personal y desde el punto de vista humano, ético y profesional estos procesos requieren que estén evaluados y validados.

Los protocolos médicos son documentos que describen la secuencia del proceso de atención de un paciente en relación a una enfermedad o estado de salud.

Son el producto de una validación técnica que puede realizarse por consenso o por juicio de expertos.

En otras palabras los protocolos describen el proceso en la atención de una enfermedad para mejorar la rapidez en el diagnóstico, la efectividad del tratamiento, y hacer menos costoso el proceso de atención, tanto para el paciente como para el servicio de salud.

Estos documentos son de utilidad para mejorar los procesos de atención, y forman parte de los procesos de gestión sanitaria más modernos del mundo contemporáneo.

Operacionalmente se recomienda que todos los servicios de salud tengan protocolos médicos y que estos representen documentos de gestión que tengan valor legal. Estos

protocolos deben ser de conocimiento obligatorio de todos los médicos de los servicios en cuestión, según su especialidad.

Este protocolo representa el resultado del esfuerzo colectivo de un pensamiento médico, racionalizado, evaluado y validado en función de la mejor evidencia científica disponible y a un costo asequible para el sistema de salud.

Esta guía de buenas prácticas clínicas permite, además, contribuir al uso racional de los medicamentos a lo cual todos estamos llamados.

MsC. Dr. Julián Pérez Peña

Director

Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas.

Director del Programa Nacional de Medicamentos.

Ministerio de Salud Pública. República de Cuba.

Contenido

1. Enfermedad renal crónica (ERC).

2. Anemia en la ERC.

Estado del arte en la prescripción de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis AEE. Hechos. Lo que han demostrado los ensayos clínicos controlados, aleatorizados en la terapia de la anemia renal.

3. Consideraciones terapéuticas generales

4. Eventos adversos más importantes de los AEE

5. Evaluación de la anemia del paciente con ERC-5 en hemodiálisis.

6. Resistencia a los AEE.

7. Adyuvantes a la terapia con AEE

8. Dudas científicas actuales

9. Niveles de evidencia científica

10. Pautas para garantizar el empleo eficaz de los AEE, con un mínimo de riesgos, y como expresión de una Buena Práctica Clínica.

11. Aplicación práctica de los principios bioéticos relacionados con el tratamiento de AEE basado la medicina basada en evidencias

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), es reconocida como un problema de salud internacional dado por su incremento epidémico como parte de pandemia global de enfermedades vasculares crónicas.

La ERC se desarrolla a partir de una susceptibilidad genética por la acción de factores biológicos, sociales. Evoluciona a la insuficiencia renal y multiorgánica. Sus causas principales son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, las enfermedades cardíacas, cerebrovasculares, vascular periférica, muchas de ellas asociadas a la obesidad, que tienen en común los mismos factores de riesgo de daño vascular sistémico.

Su prevalencia es elevada, puede estar afectada un 16% de la población mundial, siendo aún superior en los adultos mayores. En su etapa de Insuficiencia Renal con necesidad de Terapia Renal de Reemplazo (TRR, métodos de dialíticos o trasplante renal) más de dos millones de personas viven en el mundo gracias a estos, el incremento anual de pacientes en TRR dialítica se sitúa entre un 6 a un 20% anual. Se reconoce la ERC es un multiplicador del riesgo de mortalidad cardiovascular y la discapacidad que provoca es muy elevada con la necesidad de cuidadores consagrados.

Estos problemas la convierten en un serio problema en lo humano, social, económico y político. Esto, con su impacto humano a nivel familiar y de toda la sociedad, hace que se conceptualice como enfermedad catastrófica.

Existe una clasificación internacional para su diagnóstico, recientemente actualizada, en diferentes estadios evolutivos que se establece por la presencia de anomalías estructurales o funcionales, así como la disminución del filtrado glomerular (FG) <60 mL/min aún en ausencia de otros marcadores de daño renal, independientemente de la causa que lo originó, presentes por más de 3 meses, con implicaciones para la salud que permite y se convierte en un acercamiento conceptual a esta entidad en cuanto a su evolución y modelo salubrista. No existe en la práctica contraindicación para incorporar pacientes a diálisis, lo que presupone un

problema ético de justicia distributiva y equidad en caso de existir recursos limitados al momento de decidir las intervenciones terapéuticas o el tratamiento renal de reemplazo.

Su enfoque es eminentemente preventivo, pero también debe ser asistencial, curativo, de rehabilitación, con un plan de cuidados continuos en cualquier estadio evolutivo que se detecte incluyendo los paliativos y al final de la vida acompañando siempre al paciente y a la familia. Debe abarcar el nivel de atención primaria, seguir en la secundaria y continuar en el nivel terciario. Su carácter rebasa a la salud pública y debe integrar a toda la sociedad con carácter intersectorial, haciendo énfasis en la familia y la comunidad.

La ERC puede ser prevenible y siempre tratable. Las acciones de promoción y educación para la salud, la identificación de las personas con riesgo y su control, tienen como objetivo prevenir la enfermedad y el diagnóstico temprano, tratamiento y rehabilitación integral de los pacientes, puede evitar la progresión de la enfermedad y las complicaciones, mejorar la calidad de vida de los mismos y retardar o detener su ingreso a diálisis o trasplante renal,

El tratamiento de las complicaciones de la ERC provoca aun desde la etapa pre dialítica costos crecientes, debido a las tecnologías médicas y farmacéuticas empleadas en el cuidado de estos pacientes, lo que se ejemplifica en la gestión de la anemia de estos pacientes lo que explica la importancia de esta temática.

ANEMIA EN LA ERC

La anemia es un padecimiento común entre los pacientes con ERC; en 1836, Richard Bright describió entre otros síntomas presentes en los pacientes renales crónicos la palidez.

El daño renal progresivo, origina una merma de las funciones detoxificadoras, de mantenimiento de la homeostasis del medio interno, y de producción de hormonas por el riñón. Entre las anteriores la eritropoyetina endógena (EPOe), es fundamental para mantener los niveles normales de hemoglobina en respuesta a la hipoxia tisular. Su déficit unido a la presencia de otras toxinas acumuladas en el suero de los pacientes con ERC-5 es el factor fundamental que la explica, por ello es lógico considerar la anemia una manifestación

“urémica” propia de la azotemia, y como una complicación por su repercusión cardiaca, circulatoria y sistémica.

Ante la hipoxia al Factor de transcripción Estimulante denominado HIF por sus siglas en ingles, (hypoxia-inducible transcription factor), desencadena una cascada de señales intracelulares³² con la finalidad de poner fin a esta situación produciendo la EPOe. El mecanismo íntimo del que lleva al déficit de EPOe aun hoy no está claro, puede ser ocasionado por la pérdida de capacidad de producción de EPOe directamente o por el desbalance en la regulación del HIF con inhibición de la prolinhidroxilasa y por esta vía del Gen productor de EPOe.

La severidad de la anemia no es estrictamente lineal con la disminución de la intensidad de filtración glomerular; presenta una gran variación individual siendo más frecuente a partir de 30 ml/min en los pacientes no diabéticos y de 45 ml/min en los diabéticos. Alcanza su máxima expresión en los pacientes sometidos a tratamiento de hemodiálisis.

Se convierte en un hallazgo constante antes del inicio de la diálisis, momento en el cual entre el 85 y el 95 por ciento de los pacientes la presentan. Es una anemia hipoproliferativa, no regenerativa, en general, normocítica y normocrómica con reticulocitos normal o disminuidos. Contribuye a ella una disminución en la vida media de los hematíes. Otras alteraciones encontradas en la morfología de los hematíes reflejan el papel de otros contribuyentes etiológicos entre los que se señalan las hemoglobinopatías, el déficit de hierro, la intoxicación por aluminio y la macrocitosis, ocasionada por la carencia de folatos o vitamina B12.

Por la severidad de la anemia en hemodiálisis (Hd), era corregida con transfusiones sanguíneas con los riesgos clínicos, inmunológicos con alosensibilización provocando como consecuencia directa la hiperinmunización, con mayor posibilidad de rechazo o requiriendo más tiempo en lista de espera de trasplante renal y de transmisión de infecciones asociados.

La aplicación de la Biotecnología en Nefrología contribuye en todas las esferas del trabajo de la especialidad, pero la de mayor relevancia e impacto ha sido la producción para su empleo clínico de la eritropoyetina recombinante humana.

La introducción a la práctica clínica, a partir de 1986 de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu), la cual es biológica e inmunológicamente equivalente a la eritropoyetina endógena, se ha convertido en el más importante aporte al tratamiento de los enfermos renales crónicos, luego del advenimiento de la diálisis de suplencia, con beneficios claros e indiscutibles, dados

por la mejoría de la anemia, el aumento de la hemoglobina y la reducción en la necesidad transfusional.

Los agentes estimulantes-eritropoyéticos (AEE), por sus beneficios cardiovasculares y no cardiovasculares, han equiparado la calidad de vida del paciente en diálisis a la de aquellos que viven con un injerto renal exitoso. La era de las AEE iniciada a finales de la década del 80 es el más importante avance para los enfermos en Hd luego del inicio de la diálisis de suplencia por su impacto sobre la calidad de vida en su dimensión física, sobre los resultados una vez iniciada la TRR dialítica e incluso para el éxito del trasplante renal como posible factor que disminuye la nefropatía crónica del injerto.

Unas pocas compañías biotecnológicas internacionales han monopolizado su comercialización con precios elevados, limitando su acceso para los enfermos en TRR en el mundo subdesarrollado. Entre un 5 al 25% del presupuesto dedicado a los pacientes en hemodiálisis es destinado a cubrir su empleo, lo cual estimula la producción nacional de AEE como vía de garantizar su uso.

Los Agentes estimulantes eritropoyéticos actuales y en desarrollo se pueden agrupar en de primera generación (intervalo posológico de 3-4 días), ellos son las EPOrHu innovadoras o “líderes” y sus biosimilares, los de segunda generación, de acción prolongada (intervalo posológico de 14 días, a partir de la hiperglicosilación de la molécula), NESP y por último los de tercera generación (intervalo posológico de 30 días): Eritropoyetina beta pegilada, CERA. La experiencia internacional demuestra que la eficacia comparativa de los mismos, es similar.

Por lo anterior, la denominación de AEE, es un término más aceptado por la diversidad de agentes, y por estar en fase de ensayos clínicos otros nuevos agentes como: el hematíe, péptido mimético de la EPOe, y el factor inducido por la hipoxia.

En Cuba luego de 10 años de desarrollo básico, preclínico y de los ensayos clínicos en humanos comparativos con la EPOrHu innovadoras y líderes en los mercados internacionales, el Centro de Inmunología Molecular (CIM), obtuvo una formulación nacional, por la tecnología del ADN recombinante, 1997, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en el 2004, con publicaciones para su aval. En 2008 se efectuó el ensayo clínico que permitió el registro de una nueva formulación de EPOrHu cubana sin albumina en fase de generalización. Todas ellas registradas por el órgano regulatorio nacional de medicamentos.

La primera guía cubana de tratamiento de la anemia en la ERC apareció en 2003. Es imperativa su actualización para efectuar una prescripción eficaz, segura, a la luz de las evidencias científicas actuales.

ESTADO DEL ARTE EN LA PRESCRICION DE LOS AEE. HECHOS

La anemia renal es tolerada inicialmente gracias a los mecanismos compensadores de adaptación para preservar la llegada y utilización de oxígeno tisular. Entre ellos se haya la disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, relacionada inversamente al grado de hemoglobina, el incremento del gasto cardíaco, ocasionado por la disminución de la post carga y la viscosidad al disminuir el hematocrito, y la redistribución del flujo sanguíneo vascular, con incremento del flujo sanguíneo de los órganos principales.

Estas anomalías fisiológicas, con una hiperdinamia cardiaca anormal, son los responsables de la presentación de los síntomas y signos clínicos, así como las complicaciones cardiovasculares que al final reducen la calidad de vida, interfieren con la rehabilitación y reducen la supervivencia de los pacientes con ERC/ ERC-5 y explica el énfasis actual en la necesidad de realizar un tratamiento temprano de la anemia en las etapas predialíticas, convirtiéndose así su corrección, en un factor de daño cardiovascular prevenible.

No se pueden olvidar otras manifestaciones clínicas como son la disminución de agudeza mental y cognitiva, las alteraciones de los ciclos menstruales, la disminución de la tumescencia peneana nocturna, y los trastornos de la respuesta inmunológica. La anemia también desempeña un importante papel en el retardo del crecimiento en pacientes pediátricos.

En resumen, basado en la experiencia clínica, desde el inicio de la era EPOrHu se estableció su importancia en términos de eliminar los síntomas y complicaciones de la misma a partir de su eficacia en la corrección de la anemia y la seguridad de eventos adversos no graves sin repercusión sobre la mortalidad la cual disminuía en paralelo a la mejora en la calidad de vida de los pacientes, el aumento en la supervivencia de los pacientes.

Al estar demostrado que en pacientes aquejados de ERC, en cualquier estadio evolutivo, la mortalidad de origen cardiovascular es más frecuente que la progresión a la ERC-5, así como la fuerte asociación del nivel de Hgb al inicio en hemodiálisis con la supervivencia, después de ajustar otros factores de riesgo de mortalidad conocidos

Y que la inmensa mayoría de los estudios observacionales de líderes de opinión nefrológica, señalaban lo favorable del empleo de la EPOrHu para disminuir la morbimortalidad, las hospitalizaciones, mejorando la calidad de vida e inclusive contribuyendo a disminuir la progresión del daño renal a etapas más avanzadas.

La estrategia de tratar la anemia en etapas con menor afectación sistémica dependiente de la misma es adecuada, lógica para disminuir la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular y se demostró que la mejoría en el control de la anemia con EPOrHu podía disminuir corregir total o parcialmente la hipertrofia ventricular izquierda. De esta manera, la extensión del empleo de los AEE desde pacientes en diálisis a enfermos con ERC 4-5 y anemia renal fue considerada un hecho natural.

Paralelamente ocurría un incremento progresivo en la meta de hemoglobina a alcanzar estimulados incluso económicamente por empleo de dosis superiores o penalizaciones por hemoglobinas bajas.

Lo que han demostrado los ensayos clínicos controlados, aleatorizados en la terapia de la anemia renal

Los ensayos clínicos controlados, aleatorizados (ECC-A), prospectivos, efectuados para normalizar los niveles de Hgb han puesto en dudas los anteriores asertos, y pese a que se les cuestiona por la variabilidad de la clasificación de los pacientes, medidas de resultados y la definición del significado clínico del resultado no se puede negar han cambiado la visión del empleo de los AEE.

En la actualidad el empleo de los AEE es aceptado e indiscutido pero existen dudas e incertidumbre científica en cuanto a la meta o blanco de hemoglobina (Hgb) a alcanzar, la

frecuencia del monitoreo de la Hgb así como la dosis optima de AEE a emplear. Este año se actualizo la guía de calidad internacional sobre la prescripción de los AEE .

En pacientes en hemodiálisis las altas dosis de AEE pueden estar asociadas con mortalidad y complicación cardiovascular independiente del nivel de hemoglobina, incluso en los tres meses iniciales se puede ver asociada a hipertensión, accidente vascular y eventos tromboticos del acceso vascular

En cáncer, después de 2007, en que se demuestra crecimiento tumoral y aumento de la mortalidad asociado a su empleo en la indicación aprobada de anemia asociada a quimioterapia, ha disminuido su empleo en USA y Europa tanto de segunda como de tercera generación.

Incluso la disminución de la progresión con mejoría del filtrado glomerular asociado a su empleo, en un reciente estudio australiano estadísticamente se niega

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS GENERALES

En los pacientes con anemia de causa renal y sintomática, no se debe de iniciar el tratamiento si no existe un adecuado control de la presión arterial, ni en quienes presenten signos de carencia férrica marcial o funcional.

Se establecen en general dos momentos:

--Fase de ajuste de dosis o inicial: 30-40 SC y 50 EV U/Kg./ dosis para EPOrHu y 0,45 a 0,75 ug/Kg/semana para darbepoetina alfa.

La dosis debe ajustarse a la evolución clínica y aumento de la hemoglobina (1 y 2 g/dL por mes), con controles periódicos cada 2 semanas.

Si la Hgb aumenta menos de 1 g/dL mes, se aumenta la dosis en 25% en un tiempo de 4 a 12 semanas. Si el aumento es superior a 2 g/dL por mes, se disminuye la dosis en 25 a 50%, o aún se puede suspender transitoriamente.

--Fase de mantenimiento: Control mensual o cada 2 meses (pacientes pre diálisis).

Si durante el mantenimiento, la Hgb aumenta más de 1 g/dL en dos determinaciones consecutivas, está justificado disminuir la dosis en 25% o disminuir la frecuencia de administración

No se debe sobrepasar los límites establecidos de hemoglobina / hematocrito ni emplear dosis muy elevadas, superiores a 8000 UI/Kg/semanal ya que la evidencia científica demuestra que a mayor dosis de AEE necesaria para conseguir dianas de hemoglobina, mayor es el riesgo de complicaciones.

Vías o rutas de administración de los AEE

Las mismas pueden ser intravenosa (IV), subcutánea (SC), o intraperitoneal.

Por vía IV, la posología habitual es de tres dosis semanales, administradas al final de la diálisis.

No se recomienda dosis superiores a 300 UI/Kg /semana.

Por vía SC, los esquemas varían entre 1-3 dosis a la semana, en general. No se recomienda dosis superiores a 150 UI/Kg /semana.

Ya hemos señalado como NESP se pueden administrar entre dos o tres semanas y CERA mensualmente.

Está bien establecido que el empleo IV requiere de dosis entre 30 a 50% mayores que la SC, por lo que esta última vía disminuye de modo importante los costos asociados a su empleo.

Existe, reiteramos, una extrema variación de la respuesta individual en los sujetos, demostrada en los estudios fármaco-cinéticos y en la clínica tanto para una como para otra vía de administración. Ello debe considerarse en especial para los biosimilares.

Eventos adversos (EA) más importantes de los AEE

--Hipertensión arterial: hasta 33% de los enfermos pueden necesitar incrementos de la dosis de los antihipertensivos empleados, o reaparecer una hipertensión que había sido eliminada previamente. Sus principales factores de riesgo son la hipertensión preexistente, la severidad de la anemia pretratamiento con AEE, el rápido aumento en la hemoglobina y los riñones nativos. Su causa íntima no es totalmente conocida, estando entre otros implicada en su

génesis la pérdida de vasodilatación inducida por la hipoxia, el incremento abrupto de la hemoglobina con hiperviscosidad sanguínea, el aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, el incremento de la síntesis de endotelina 1 y de la respuesta vascular a la norepinefrina, por último la relación de los eucosanoideos vasoconstrictores/vasodilatadores.

-Hipercaliemia e hiperfosfatemia, han sido ocasionalmente reportados, relacionados en especial con la mejoría del apetito.

-Riesgo de trombosis del acceso vascular empleado para efectuar la hemodiálisis, evento lógico a considerar, derivado del aumento de la Hgb y la potencial hemoconcentración relacionado con el proceder de hemodiálisis, puede ser contribuyente la existencia de una estenosis no diagnosticada en la fístula arterio-venosa.

-Convulsiones y accidente cerebro vasculares: se asocia al empleo de elevadas dosis, incrementos abruptos y en exceso los niveles de Hgb.

-Disminución de los aclaramientos por la hemodiálisis, su significación es escasa o nula aún cuando teóricamente es posible, por la disminución del componente acuoso de la sangre.

-Aplasia Pura de Células Rojas inducida por EPOrHu (APCRi EPOrHu)

Describe la complicación más grave secundaria de esta terapia, pese a ser muy rara.

Se han demostrado anticuerpos neutralizantes contra los precursores de la hematopoyesis en los pacientes tratados. Fue reportado inicialmente en Francia, y luego en España y Reino Unido. Las características de aparición de la "epidemia" fueron el empleo de la Eprex, en su nueva formulación sin albúmina y la vía de administración SC de la anterior envasada en jeringuilla pre-llenada. Se demostró en el sobrenadante su inmunogenicidad producto de la interrelación de la EPOrHu con el tapón de goma recubierta con resina de flúor.

Su diagnóstico se establece por disminución súbita en el nivel de Hgb, a un promedio superior a 1 g/dL/semana con necesidad de efectuar entre 1 a 2 transfusiones de GR por semana, con cifras normales de plaquetas y leucocitos, así como conteo absoluto de reticulocitos inferior a 10 000 por mm³.

De aparecer, se debe suspender todo AEE de inmediato y no emplear otro, pues existe una reacción cruzada por anticuerpos anti-EPO. La respuesta de los pacientes a tratamiento esteroideo u otros inmunosupresores es buena.

-Dermopatía nefrogénica fibrosante (fibrosis nefrogénica sistémica), de causa desconocida, descrita desde 1977, pero recientemente de interés por aparecer más frecuente en la era post AEE y mejorar, al suspender al tratamiento con EPOHu.

- Mortalidad por cáncer incrementada si hay antecedentes de neoplasias de pulmón, de cabeza, cuello así como de mama, ha provocado que los órganos regulatorios norteamericano y europeo hayan determinado que se establezca alertas de seguridad en las etiquetas de los AEE.

Es importante destacar que la comparación de la seguridad entre los diferentes AEE es similar.

EVALUACIÓN DE LA ANEMIA DEL PACIENTE CON ERC-5 EN HEMODIÁLISIS

Se ha establecido cual es la evaluación imprescindible del paciente previo al inicio de la terapia y en su seguimiento

Luego de valorar el estado clínico del paciente, estabilidad o no de éste en hemodiálisis, su estado nutricional y conocer la dosis de diálisis obtenida y sus tratamientos, de forma rutinaria se debe efectuar:

--Hemograma completo (VCM, HTCM).

--Recuento de reticulocitos absoluto.

--Ferritina sérica para conocer el estado de los depósitos de hierro, mayor de 200 ng/ml y límite máximo de 500 ng/ml.

--Saturación de la transferrina para establecer el aporte adecuado de hierro para la eritropoyesis, mayor 20%.

Se recomienda testar el metabolismo del hierro luego de una semana o 15 días del último empleo de hierro IV. Su control ideal en pacientes en hemodiálisis es la determinación mensual, pero como mínimo cada 3 meses

Respuesta inadecuada y definición de resistencia a los AEE

Se debe sospechar en caso de la necesidad de aumento de las dosis de AEE para mantener un cierto nivel de Hgb, la disminución progresiva en el nivel de Hgb con la misma dosis de AEE, el fracaso para conseguir aumentar la hemoglobina o alcanzar el nivel de Hgb establecido como meta para el paciente.

Resistencia a la EPOrHu

Se considera cuando no se logra obtener el nivel de Hgb/Htc deseado, en presencia de depósitos de hierro adecuados y descartando otras causas de hiporespuesta a una dosis de EPOrHu.

Las causas de la misma son:

- Déficit de hierro marcial o déficit funcional: el primero con ferritina e IST bajos y el segundo con hierro de depósito adecuado (IST baja con Ferritina normal o alta)
- Déficit de co-factores de la maduración: ácido fólico, vitamina B12, cobre, zinc, fosfatos.
- Trastornos hematológicos: hemoglobinopatías (talasemia, anemia de células falciformes), mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.
- Bioincompatibilidad de la hemodiálisis o hemodiálisis insuficiente.
- Nutricional: hipoalbuminemia, vinculada o no a estado micro inflamatorio.
- Condiciones inflamatorias agudas o crónica clínicas, pero en especial subclínica, caracterizada por la presencia de la proteína C reactiva elevada, con bloqueo reticuloendotelial del hierro
- Intoxicación por aluminio: induce defectos en el empleo de hierro o interfiere en su disponibilidad⁴⁸
- Hiperparatiroidismo: fibrosis medular en general asociada a elevados niveles de hormona paratiroidea
- Otras: hipotiroidismo, hemólisis, hiperesplenismo, empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, quimio-terapia, o radioterapia.

Por último, luego de su análisis exhaustivo, puede ser considerada la valoración por un hematólogo y la realización de una biopsia de médula ósea

Adyuvantes a la terapia con AEE

--Terapia con Hierro

Debemos recordar que en la uremia la absorción digestiva de hierro es insuficiente, en especial si existe un nivel de ferritina mayor a 50 ng/l. En los pacientes sin diálisis se puede iniciar con sales de hierro por vía oral entre 200 a 800 mg de hierro elemental/día. En los pacientes en diálisis la vía IV es la óptima, entre 50-100 mg/semanal. Existe el peligro de la sobrecarga de hierro, se debe suspender su administración cuando la ferritina es superior a 500 ng/l. El exceso de hierro celular tiene un papel importante en numerosos estados patológicos; provoca hemosiderosis, disfunción cardíaca y hepática, e incrementa la oxidación y predispone a infecciones.

Otros adyuvantes no han demostrado evidencia de alto grado pero forman parte de los elementos integrales de trabajo con estos enfermos tales como una dosis de hemodiálisis adecuada y óptimo estado nutricional, el empleo de vitaminas a dosis farmacológicas: B12 1 mg/semana y ácido fólico 2 mg/semana, vitaminas C sin sobrepasar por vía oral la cantidad de 60 mg/día. En pacientes sometidos a nutrición parenteral considerar el déficit de cobre.

-L-Carnitina: pese a reportes en dicho sentido de como seleccionar a los enfermos para su empleo, no es concluyente la utilidad de su administración, 20 mg/kg IV al final de cada sesión de HD

-Acido ascórbico, en especial, ante déficit funcional de hierro, vigilando de cerca los niveles de oxalato, el tiempo de administración y la duración del tratamiento, se preconiza el empleo de 300 mg 3 veces/semana post diálisis

-Decanoato de Nandrolone, en la era pre AEE era de elección pero sus eventos adversos lo limitan y actualmente no se recomienda en las guías de buenas prácticas para su uso

-Empleo de derivados de la vitamina D, se ha señalado mejora la anemia y reduce las necesidades de AEE

DUDAS CIENTIFICAS ACTUALES

El porqué de los resultados con mayor riesgo de eventos negativos, ictus, mortalidad y cáncer de estos estudios nos hace reflexionar sobre importantes interrogantes, no totalmente resueltos

1. ¿La población con hemoglobinas más elevadas y peores resultados no marcará otros efectos pleiotropicos de la EPOrHu, empleada a dosis supra fisiológicas y es susceptible de un análisis homogéneo?
2. ¿Está claro qué dosis máxima del EPOrHu debe emplearse para cada nivel de la hemoglobina deseado?
3. ¿Hemos tomado conciencia de no incrementar la dosis de EPOrHu para alcanzar un nivel de hemoglobina cualquiera?
4. ¿Cómo influye la hemoglobina cíclica en la evolución de los pacientes?
5. ¿Los pacientes con eventos adversos y dosis de AEE más elevadas no representarán a los enfermos, con aceptada «aterosclerosis acelerada», que realmente tienen problemas clínicos o subclínicos condicionantes de peores resultados en términos de mortalidad que se expresan previamente como una hiporrespuesta a los AEE (estado férrico realmente deficitario o disminución de su disponibilidad desde los depósitos, inflamación aguda o microinflamación crónica, alteraciones de hiperparatiroidismo secundario, entre otros factores) ?

En Cuba se culminó y está en proceso de análisis, un ensayo clínico prospectivo, fase IV, multicéntrico, abierto, no controlado, para valorar la efectividad la EPOrHU cubana. Se evaluaron los niveles de hemoglobina y la dosis empleada de EPOrHu durante 12 meses, el tipo de respuesta en el tiempo (variabilidad), así como los eventos adversos. Se incluyeron 617 pacientes de 15 servicios de nefrología del país. Este estudio pone de relieve problemas en el manejo de los niveles de hemoglobina y dosis elevadas de la EPOrHu semejantes a los detectados en otros estudios internacionales.

NIVELES DE EVIDENCIA CIENTIFICA

Su desarrollo inicial se atribuye a la medicina tradicional china, en la "búsqueda de evidencia práctica", su avance se originó con la creación en 1976 de la *Canadian Task Force on Preventive Health Care*, los primeros en establecer niveles de evidencia y los grados de recomendación para pacientes asintomáticos, indicando cuáles procedimientos eran los más adecuados y cuáles debían ser evitados.

Ello ha dado origen a diferentes grados de Recomendaciones según la categoría de la evidencia científica demostrada.

A: Basada en una categoría de evidencia I (meta análisis y ensayo controlado, aleatorizado y bien diseñado). Extremadamente recomendable.

B: Basada en una categoría de evidencia II (al menos, un ensayo controlado aleatorizado).
Recomendación favorable

C: Basada en una categoría de evidencia III, (estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, comparativos, de correlación o de series de casos) Recomendación favorable pero no concluyente.

D: Basada en una categoría de evidencia IV. Consenso de expertos, autoridades de prestigio, sin evidencia adecuada de investigación.

Un sistema de Medicina Basado en la Evidencia que cobra adeptos empleado actualmente es el GRADE dada la Calidad de la evidencia Alta (ensayo controlado, aleatorizado y bien diseñado) Media (aleatorizados con limitaciones importantes o consistencia evidente en los estudios observacionales) o Baja (caso control, cohortes, series de datos). Las recomendaciones e implicancias de los anteriores las dividen en Recomendaciones Fuertes, cuando los beneficios superan a los riesgos, los costos y es aplicable a la mayoría de los pacientes o Recomendaciones débiles cuando los beneficios son inciertos o el equilibrio de riesgos y costos es escaso y se puede considerar la preferencia del paciente.

Empleamos esta segunda para las Recomendaciones pero recordemos que bien se adopte uno o el otro lo absolutamente imprescindible es reconocer que las “recomendaciones”, son consejos científicos y que lo importante es su empleo racional e individualizado en la práctica clínica.

PAUTAS PARA GARANTIZAR EL EMPLEO EFICAZ DE LOS AEE, CON UN MÍNIMO DE RIESGOS, Y COMO EXPRESIÓN DE UNA BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Se resumen en los siguientes aspectos:

1.- Descartar toda causa de anemia no renal, en particular déficit de hierro e inflamación así como toda causa contribuyentes que influya en la misma. Resolver de las causas subyacentes identificadas o amortiguar su impacto antes de considerar iniciar el tratamiento con AEE.

Calidad de la evidencia Alta o media. Implicancia de la recomendación Fuerte

2. Valorar en particular y de manera individual el riesgo beneficio para iniciar de la terapia en los siguientes grupos:

2.a - ERC3-4-5 aun no dialítica.

Calidad de la evidencia media. Implicancia de la recomendación Fuerte

2.b- Niños por su vínculo escolar y nivel de actividad social (no estudios de daño o real impacto en parámetros de hipertrofia ventricular izquierda, calidad de vida u otros).

Calidad de la evidencia Baja recomendación Débil

2.c.- De existir Antecedentes Patológicos Personales de enfermedad cerebro vascular o malignidad, manejarla con mucha precaución.

Calidad de la evidencia media. Implicancia de la recomendación Fuerte

2.d-Valorar de manera individual y acorde a su grado de comorbilidad cardiovascular y actividad física en los Ancianos la necesidad de tratarla incluso con valores ≥ 10 g/dl por su predisposición a los síntomas y signos asociados a la anemia que predisponen a que sean transfundidos.

Calidad de la evidencia baja. Implicancia de la recomendación Fuerte

3.- Solo tratar con EPOrHu en pacientes con una anemia renal con hemoglobina entre 9.0–10.0 g/dl (90–100 g/l). <10.0 g/dl (<100 g/l).

Calidad de la evidencia alta/media. Implicancia de la recomendación Fuerte

4.- Evitar las transfusiones sanguíneas en lo posible.

Calidad de la evidencia alta/media. Implicancia de la recomendación Fuerte

5.- En etapa de mantenimiento, tratar de mantener la hemoglobina sin sobrepasar más de 11.5 g/dl. No sobrepasar los 13 g/dl intencionalmente, ni nunca tratar de “normalizar” la hemoglobina luego de los resultados de los ECCyA tanto en niños como adultos explicando claramente los riesgos de valores superiores en caso de que el enfermo desee su corrección total.

Calidad de la evidencia alta/media. Implicancia de la recomendación Fuerte

6.- Nunca buscar el incremento de la Hgb con el empleo de dosis crecientes de EPOrHu.

Calidad de la evidencia alta/media. Implicancia de la recomendación Fuerte

7.- Cuestionarse el emplear dosis de EPOrHu superiores a 8.000 U semanales.

Calidad de la evidencia media. Implicancia de la recomendación Fuerte

8.- Emplear del mejor derivado de hierro intravenoso del que se disponga, según los elementos del metabolismo del hierro en cada enfermo.

Calidad de la evidencia alta/media. Implicancia de la recomendación Fuerte

9.- Suspender el empleo de AEE de aparecer Aplasia Pura de Células Rojas inducida por EPOrHu. Se sugiere emplear peginesatide.

Calidad de la evidencia alta. Implicancia de la recomendación Fuerte

10.- Incrementar el método clínico, la búsqueda científica y rigurosa de los factores de falta de respuesta asociados con el empleo de los AEE, emprender acciones enérgicas y eficaces sobre éstos, y sobre aquellos factores de mortalidad bien identificados para los pacientes con ERC en estadio 5.

Calidad de la evidencia alta/media. Implicancia de la recomendación Fuerte

11.- El cumplimiento de la correcta prescripción debe ser controlado externamente al Servicio de Nefrología por fármaco epidemiología.

Calidad de la evidencia baja. Implicancia de la recomendación Fuerte

APLICACIÓN PRÁCTICA DE LOS PRINCIPIOS BIOÉTICOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO DE AEE BASADO LA MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

Beneficencia: hacer el bien con el mayor beneficio posible presupone el emplear los AEE para evitar la anemia renal severa por sus potenciales riesgos, sin normalizar la hemoglobina y empleando la menor dosis de AEE posible.

No Maleficencia: no hacer daño, exige evaluar el equilibrio riesgo-beneficios de manera individual en especial en etapa pre diálisis, si APP de enfermedad cerebro vascular o malignidad.

Autonomía: respeto a las personas de ella tener la capacidad de comprender la información que se le ofrece para tomar una decisión, expresarla y asumir las consecuencias de la misma, a través del consentimiento informado, documentado por escrito, con protección a aquellas con una autonomía disminuida, explicando los riesgos en relación a hipertensión perdida del acceso vascular, de accidente vascular, al crecimiento de tumores malignos, y su evolución desfavorable

Justicia: equidad para el tratamiento con garantía de su empleo del modo más efectivo, con el empleo de los recursos disponibles en todos los que lo requieran y dado su elevado costo con prioridad en su planificación.

Bibliografía consultada

1. Chronic Kidney Disease in the Developing World. An Iceberg Turned Volcano. Editorial MEDICC. 2005; 7(5): 1-2
2. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005; 365: 331-340
3. Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. *Prev Chronic Dis*. 2006; 3: A57-A60
4. Bennett L. Changing European CKD trends: a call to action. *J Ren Care*. 2007;33(4):148-52
5. US. Renal Data System. USRDS 2012 Annual data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health. Disponible en <http://www.usrds.org/2012/pdf/v2>. Consultado 17 febrero 2013.
6. Cusumano A, Garcia G., Gonzalez C. The Latin American Dialysis and Transplant Registry: report 2006 Ethnicity & Disease, 2009; 19, (1): S1-S4
7. Norris Kc, Agodoa L.Y. Unraveling the racial disparities associated with kidney disease *Kidney Int*, 2005; 68 (3):914-928
8. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Robinson BM, Fukuhara S, Akiba T, et al. Changes in anemia management and hemoglobin levels following revision of a bundling policy to incorporate recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*. Published on line 20 October 2010.
9. Bernhardt WM, Wiesener MS, Scigalla P et al. Inhibition of prolyl hydroxylases increases erythropoietin production in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 2151–2156. Zhou YC, Cecka JM. Sensitization in renal transplantation. *Clin Transpl* 1991: 313–323. Parfrey PS, Wish T. Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 423–425. Lietz K, Lao M, Paczek L et al. The impact of

- pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003; 8: 17–24.
10. Choukroun G, Kamar N, Dussol B et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360–368.
 - Keith DS, Nichols GA, Guillon 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 (6): 659-663
 11. Levin A. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of Haemoglobin with long term outcomes *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:370-377
 12. Jungers P, Choukroun G, Oualim Z. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 307–312
 13. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JPA, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004; 66: 753–760
 14. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1181–1191.
 15. Levin A. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of Haemoglobin with long term outcomes *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:370-377
 16. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA et al. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 535–548.
 17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.
 18. Levin A. Canadian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(5): 799-811

19. Cianciaruso B, Ravani P, Barrett BJ, Levin A: ITA-EPO-7 investigators. Italian randomized trial of hemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2008;21(6):861-70.
20. Chen HH, Tarng DC, Lee KF, Wu CY, Chen YC, Epoetin alfa and darbepoetin alfa: effects on ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *J. Nephrol.* 2008;21(4):543-9.
21. Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. *Kidney Int Suppl* 2002: 44–48
22. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E et al. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1908–1914.
23. Levin A. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an associations of Haemoglobin with long term outcomes *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:370-377
24. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 358–365
25. Lietz K, Lao M, Paczek L et al. The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation. *Ann Transplant* 2003; 8: 17–24.
26. Choukroun G, Kamar N, Dussol B et al. Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 360–368. | [Article](#) | [PubMed](#) |
27. Parfrey PS, Wish T. Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 423–425
28. Singh AK et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098.
29. Drueke TB et al. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
30. Roger SD, Levin A. Epoetin trials: randomised controlled trials don't always mimic observational data. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:684–686.

31. Koulouridis I, Alñfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta regression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):44-56.
32. Bennet CI, SpiegelDM, Macdougall IC, Norris L, Qureshi ZP, et al. A review of safety, efficacy, and utilization of erythropoietin, darbepoetin, and peginesatide for patients with cancer or chronic kidney disease: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):783-96.
33. Buodville N, Kemp A, Moody H, Fassett RG, Pedagogos E, et al. Factors associated with chronic kidney disease progression in Australian nephrology practices. *Nephron Clin Pract.* 2012;121(1-2):c36-41.
34. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996–5010
35. King A, Klepner J, Nord B. new congress: New Challenges for Dialysis Providers (Washington Update: Legislative and regulatory issues that affect renal care) *Dial Transpl.* 2007; 36 (4): 238
36. MacReady N. A Red-Bloded Corporate Battle. (The D & T Report: Must-read information that affects nephrologist and nephrology health professionals). *Dial Transpl* 2007; 36 (4): 174- 178
37. Patel TV, Robinson K., Singh AK. Is it time to reconsider subcutaneous administration of epoetin? *Nephrol News Issues.* 2007; 21(11): 63-64
38. Sundal E, Businger J, Kappeler A: Treatment of transfusion depend anemia of chronic renal failure with recombinant human erithropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 6: 955-965
Agarwal AK. Practical approach to the diagnosis and treatment of anemia associated with CKD. *J Am Med Dir Assoc.* 2006; 7(9S):S7-S12
39. Phrommintikul A. Haas S.J, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with Chronic Kidney Disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 381-388
40. Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R Eficacia del tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana cubana. *Rev Hab C. Médicas.* 2003; 10: 5-1025

41. Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R. Broad Use of Cuban Recombinant Human Erythropoietin (ior-EPOCIM) in Dialysis Patients at the Institute of Nephrology. *MED Rev.* 2005; 7(5): 11-14
42. Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera R, Magrans Ch. Aplasia pura de células rojas inducida por EPO. Una confirmación de la tesis actual. *Nefrología* 2005; 25(5): 576-577
43. Ayus JC. Effects of short daily versus conventional hemodialysis on left ventricular hypertrophy and inflammatory markers: a prospective, controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2778-2788
44. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D. CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071-2084
45. Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, Harford AM, Miskulin D, Meyer KB, Bedrick EJ, Rohrscheib MR, Tzamaloukas AH, Johnson HK, Zager PG. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(3):498-510.
46. Schellekens H Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity. *J Nephrol.* 2008;21(4):497-502.
47. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al., for the TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019-2030
48. Macdougall IC. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP) compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2392-2395
49. Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, Bansal V, FisHgbane S, Dougherty FC, Beyer U; Ba16285 Study Investigators. Efficacy and tolerability of intravenous continuous erythropoietin receptor activator: a 19-week, phase II, multicenter, randomized, open-label, dose-finding study with a 12-month extension phase in patients with chronic renal disease. *Clin Ther* 2007; 29(4):626-639
50. Besarab A. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590

51. Ma JZ, Ebben J, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients [Abst]. J Am Soc Nephrol 1999; 10:610-619
52. Sczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int 2008; 74:791-798.
53. Kalantar-Zadeh K. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 2003; 42(4):761-773
54. Boven K, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. Nephrol Dial Transplant 2005;20(3):33-40.
55. David Nissen, Report Epoetin alfa. Mosby's Drug Consult. Mosby Inc. St. Louis, Missouri; 2005.
56. Schneider A, Asmás G, Biggar P, Braún P, Dellanna F, et al Hemoglobin cycling in hemodiálisis patients. Nephrology Review 2010; 2-e1:1-5
57. Lacson E, Ofsthun N, Lazarus JM: Effect of Variability in Anemia Management on Hemoglobin Outcomes in ESRD. Am J Kidney Dis 2003; 41:111-124
58. Servilla KS, Singh AK, Hunt WC, Harford AM, Miskulin D, Meyer KB, Bedrick EJ, Rohrscheib MR, Tzamaloukas AH, Johnson HK, Zager PG. Anemia management and association of race with mortality and hospitalization in a large not-for-profit dialysis organization. Am J Kidney Dis. 2009;54(3):498-510.
59. Locatelli F, Del Vecchio L, Andrulli S: The modality of dialysis treatment: does it influence the response to erythropoietin treatment? Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1971-1974
60. Chang CH, Chang CC, Chiang SS. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. Clin Nephrol 2002; 57: 136-141
61. Kalantar-Zadeh K, Aronoff G. R. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 479-487.

62. Ortega LM, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina (EPO) y de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la incidencia de malignidad, trombosis e hipertensión: más allá de la anemia. *Nefrología* 2009;29(4):288-94
63. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 309–312
64. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
65. Bárány P, Müller H-J. Maintaining control over haemoglobin levels: optimizing the management of anaemia in chronic kidney disease *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(S 4)10-18
66. Vaziri ND, Zhou XJ. Potential mechanisms of adverse outcomes in trials of anemia correction with erythropoietin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 ;24(4):1082-1088.
67. Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Daha MR, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1215-1222.
68. Perez-Oliva D. J.F. Good practice guidelines on the use of erythropoiesis-stimulating agents. *Nefrología* 2011, 31(3):361-362
69. Pérez-Oliva DJF. Effectiveness and Safety of ior EPOCIM in patients with Chronic Renal Failure on dialysis methods. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Reference Number: 24-076-07-B. Secondary Identifying Numbers: IIC RD-091. <http://registroclinico.sld.cu/> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
70. Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1573-1579
71. Garcia-Lopez F. ¿Merece la pena el beneficio obtenido para varias dianas terapéuticas de hemoglobina con respecto a los costes incurridos en el tratamiento de la anemia de

- la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis?. *Nefrología*. 2011;2(7):53-55
72. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653> [accessed marzo 2013].
73. Guvatt GH. GRADE guidelines: 13. Preparing Summary of Findings tables and evidence profiles—continuous outcomes *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 66, 2: 173-183