



**RECOMENDACIONES PARA EL ESTUDIO Y
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

**COMITÉ DE ANEMIA.
SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA
E HIPERTENSIÓN.**

VERSION CORREGIDA AGOSTO 2018

MIEMBROS DEL COMITÉ DE ANEMIA
SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA E HIPERTESIÓN
(SLANH)

Dra. María Nieves Campistrús
Co-coordinadora
Comité de Educación Médica Continua
Sociedad Uruguaya de Nefrología.
Montevideo. Uruguay.

Dr. Raul G. Carlini B.
Co-coordinador
Hospital Universitario de Caracas.
Caracas. Venezuela.

MIEMBROS

Dra. Liliana Andrade.
Hospital Churruca Visca (PFA). Buenos Aires. Argentina.

Dr. Carlos Blanco.
Hospital Aeronáutico Central. Buenos Aires. Argentina.

Dra. Liliana Chifflet.
Fondo Nacional de Recursos. Montevideo. Uruguay.

Dra. Zulma Carolina Cruz de Trujillo.
Facultad de Medicina. Universidad de El Salvador. San Salvador. El Salvador.

Dra. María Eugênia Fernandes Canziani.
Universidade Federal de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Q.F. Lic. Thais A. Forster
Ciencias de Información en Salud. Montevideo. Uruguay.

Dr. Marcus Gomes Bastos.
Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora. Brasil.

Dr. Gregorio T. Obrador Vera.
Universidad Panamericana. Escuela de Medicina. Ciudad de México. México.

Dr. Jorge F. Pérez-Oliva D. PhD., MSc.
Instituto Nacional de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López". Universidad de Ciencias Médicas. La Habana. Cuba.

Dr. Hugo Poblete Badal.
Centros de Diálisis Sermedial, Valparaíso y Viña del Mar, Valparaíso. Chile.

Dr. Fernando Renjel Claros.
Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba. Bolivia.

Agradecimientos:

Junta Directiva de Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión.
Comisión Directiva de la Sociedad Uruguaya de Nefrología.
Fundación Mexicana del Riñón.
Autoridades del X Congreso Uruguayo de Nefrología.

Índice

Abreviaturas de uso frecuente.

Introducción.

Criterios de clasificación de la evidencia y fortaleza de la recomendación.

Criterios de búsqueda bibliográfica.

Resumen de recomendaciones.

Recomendaciones y Justificación.

ABREVIATURAS DE USO FRECUENTE:

AEE	Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
APCR	Aplasia Pura de Células Rojas
ARAII	Antagonista Receptor Angiotensina II
AVE	Accidente Vascular Encefálico
CHOIR	Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
CREATE	Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DP	Diálisis Peritoneal
ERBP	European Renal Best Practice
ECCA	Estudio Clínico Controlado de Asignación Aleatoria
Epo	Eritropoyetina recombinante humana
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERC-ND	Enfermedad Renal Crónica que No está en Diálisis
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FGe	Filtrado Glomerular estimado
GPC	Guías de Buena Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálisis
HTA	Hipertensión arterial
IECA	Inhibidor de la enzima convertasa
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LA	Latinoamérica
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA (S/D)	Presión arterial (Sistólica / Diastólica)
PCR	Proteína C Reactiva
PTH	Hormona Paratiroidea
SC	Subcutáneo
Sem	Semana
SEN	Sociedad Española de Nefrología
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SLANH	Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión
snm	Sobre el nivel del mar
TRS	Tratamiento renal sustitutivo
%ST	Porcentaje de saturación de transferrina
TREAT	Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
VO	Vía Oral

INTRODUCCIÓN.

La anemia constituye una complicación muy frecuente e importante para los pacientes con ERC, presentándose generalmente a partir del estadio 3, cuando el FGe desciende de 60 ml/min/1,73 m². Es ocasionada fundamentalmente por insuficiente producción de eritropoyetina así como por la alteración de la sensibilidad al oxígeno como consecuencia del daño renal. No obstante, otras etiologías pueden contribuir al desarrollo y severidad de la anemia por lo que deben ser estudiadas y tratadas cada vez que sea posible. La carencia férrica es la causa más frecuente y fácil de compensar. Otra causa a considerar es el estado inflamatorio crónico que suele asociarse a la ERC, el que resulta mucho más difícil de tratar.

La disponibilidad de Epo desde 1986, y otros AEE desarrollados posteriormente, ha constituido el más importante aporte al tratamiento de los enfermos renales crónicos desde el advenimiento de la diálisis de suplencia, contribuyendo al bienestar de los pacientes y reduciendo la necesidad de transfusiones. No obstante, su amplio uso clínico puso en evidencia los efectos adversos vinculados al tratamiento con AEE, por lo cual ha sido necesario establecer criterios de seguridad para su empleo en los pacientes con anemia y ERC. La experiencia clínica acumulada y las evidencias generadas por estudios de alta calidad han sido la base para elaborar las GPC que ayudan al médico clínico a tomar decisiones sobre sus pacientes en base al conocimiento científico más reciente.

El presente documento ofrece una actualización de las "Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica⁽¹⁾".

Esta nueva publicación ofrece a los nefrólogos y médicos de LA que asisten pacientes con ERC, un documento de apoyo igualmente práctico, pero suficientemente actualizado que propone recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamientos más efectivos para los pacientes adultos portadores de ERC con anemia en cualquier etapa evolutiva de la enfermedad. No son considerados aspectos específicos relacionados al manejo de la anemia en niños, en pacientes embarazadas ni en portadores de un trasplante renal funcionante, así como no pretende asumir situaciones clínicas complejas o no habituales.

OBJETIVO Y JUSTIFICACIÓN DE ESTA ACTUALIZACIÓN.

Con el transcurso del tiempo han aparecido nuevas evidencias sobre esta complicación. Algunos trabajos plantean cambios significativos para el estudio y tratamiento de la anemia de la ERC así como otros reafirman conceptos conocidos y aplicados previamente otorgándoles mayor fortaleza. Ante ello, ha sido necesario revisar las "Recomendaciones" del 2009 y actualizarlas en función de los nuevos conocimientos.

Estas recomendaciones abordan varios aspectos vinculados al estudio y tratamiento de la anemia de la ERC, pero jerarquizamos los objetivos fundamentales que deben ser siempre considerados: a) mejorar los síntomas causados por la anemia es el objetivo principal, b) prevenir el riesgo de mortalidad por todas las causas y de complicaciones cardiovasculares así como prevenir la progresión de la ERC, c) mejorar la calidad de vida del paciente de acuerdo a su propia expectativa, d) identificar el rango de Hb a alcanzar con el tratamiento teniendo en cuenta la situación clínica y necesidades del paciente, las dosis de AEE/hierro IV necesarias y los eventuales efectos adversos relacionados, f) utilizar racionalmente las transfusiones.

La guía de anemia de KDIGO publicada en 2012, las ERBP 2013, así como las guías NICE 2015 nos han servido como modelos y rica fuente de información para nuestro trabajo⁽²⁻³⁻⁴⁾. No obstante, ya sea por hallarse en idioma inglés las primeras y fundamentalmente, porque los sistemas de salud y los recursos disponibles en nuestro continente son muy variables de un país a otro, consideramos necesario la elaboración y efectiva difusión de un documento elaborado por nefrólogos de LA, en español y portugués, de modo que pueda ser implementado o adaptado a la heterogénea realidad de LA.

FUNCIONES Y LIMITACIONES.

Las recomendaciones propuestas no pretenden ser prescripciones para el médico, sino que constituyen una herramienta de apoyo para tomar decisiones en la práctica clínica cada vez que las considere necesarias.

El médico siempre es el único responsable al decidir qué conductas adoptar en relación a cada paciente individual. Las GPC le informan, pero no sustituyen su juicio clínico ni modifican la relación médico - paciente. Independientemente de la fortaleza de la evidencia, sigue siendo responsabilidad del médico interpretar cuándo las aplica, tomando asimismo en cuenta las necesidades y deseos del paciente individual, así como las circunstancias que le rodean. Esto significa que las primeras "guías de buena práctica clínica" consisten en:

- Considerar si un tratamiento recomendado, resulta apropiado para un paciente en particular según sus características clínicas y no clínicas.
- Tomar en cuenta las contraindicaciones antes de decidir si se administra o no cualquier tratamiento recomendado por las GPC.
- Antes de adoptar cualquier decisión clínica, el médico deberá informar al paciente y/o familia acerca de los beneficios esperados sobre la salud, así como sobre los posibles efectos adversos que puedan asociarse, obteniendo en consecuencia su consentimiento explícito para administrar el tratamiento o realizar el estudio propuesto.

PROCESO DE ELABORACIÓN:

- Se utilizó el instrumento AGREE II en su versión en español como guía para la elaboración de estas recomendaciones⁽⁵⁾.
- Fue convocada la participación de una experta bibliotecóloga y documentalista en el área de la salud, como una integrante más del grupo responsable de estas recomendaciones, con el fin de asegurar la calidad, cantidad y actualidad de la bibliografía necesaria para la actualización propuesta. Los métodos utilizados al respecto se detallan más adelante.
- Se definieron los aspectos (capítulos) específicos y fundamentales que integrarían el documento final y se distribuyeron entre los integrantes del Comité de Anemia de la SLANH. Cada uno de ellos, ya sea individualmente o en pequeños subgrupos, se ocuparon de revisar las guías ya existentes y la nueva evidencia disponible, en función de lo cual ha sido formulada la nueva presentación de cada tema actualizado. Ese material se fue compartiendo entre todos los miembros, por correo electrónico y/o reuniones *online*, dando lugar a un productivo intercambio de comentarios y las correspondientes modificaciones. Finalmente, en agosto/2016 se realizó una reunión presencial en Montevideo que permitió el definitivo análisis y discusión del material previamente revisado. Durante este proceso, los desacuerdos fueron resueltos por consenso, ya que cada vez que se consideraba necesario se buscaba nueva evidencia y se rediscutían los temas hasta alcanzar acuerdos.
- A continuación de la reunión de Montevideo, los coordinadores compaginaron el material antes elaborado y aprobado, unificando estilos de redacción y formatos de presentación. Asimismo, se escribieron los capítulos relativos a los aspectos generales. El texto resultante es sometido a un nuevo proceso de revisión interna a los efectos de confirmar el consenso existente respecto a cada una de las recomendaciones.
- El texto final así aprobado es sometido a una revisión externa pública, enviándolo a todos los miembros de la SLANH. Las sugerencias recibidas son consideradas para la eventual modificación de la versión de las "Recomendaciones" generada hasta ese momento.

ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN.

El Comité ha procurado facilitar la implementación de estas recomendaciones en el ámbito nefrológico de LA a través de su publicación en los dos idiomas mayoritarios, así como usando un lenguaje sencillo para el texto e insertando tablas, algoritmos y resúmenes destacados cuando corresponde.

Otras estrategias externas de implementación para mejorar la aceptación y cumplimiento de la guía exceden la capacidad de este Comité. La implementación real de estas recomendaciones será

responsabilidad de los médicos nefrólogos y de los Servicios donde se realiza el seguimiento clínico de los pacientes portadores de ERC.

Consideramos no obstante, que las Sociedades de Nefrología locales integrantes de la SLANH tienen un importante rol a cumplir en la difusión eficaz de éstas y otras GPC relacionadas al tratamiento del paciente con ERC. Es a nivel de las mismas que podrán identificarse las principales barreras y facilitadores específicos para su aplicación en un país o área determinada. El conocimiento y comunicación respecto a la efectividad de diferentes estrategias de implementación de guías clínicas permitiría aplicarlas más efectivamente en contextos similares. Una de esas estrategias puede consistir en la "adaptación" de las GPC globales a una determinada realidad local, que puede ser muy adecuado siempre que se respeten los criterios de estudio y tratamiento que se basan en niveles de evidencia fuertes.

El Comité de Anemia de la SLANH tiene particular interés en conocer periódicamente el grado de cumplimiento de estas "Recomendaciones" y las principales barreras para su óptima implementación en las diferentes regiones del continente.

Esperamos que estas "Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica" contribuyan de modo significativo a mejorar la vida de estos pacientes en LA, así como pretendemos colaborar con las autoridades de los sistemas de salud de los diferentes países brindándoles evidencias que apoyen sus campañas de mejora y de obtención de recursos sanitarios.

BIBLIOGRAFIA.

1. Carlini R, Andrade L, Bregman R, Campistrús MN, Chifflet L, Correa-Rotter R et al. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología Latinoamericana. 2009;13:1-30. http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=224
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2012;2:279-335.
3. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(6):1346-1359.
4. National Institute for Health and Care Excellence Anaemia management in chronic kidney disease: update 2015. (Clinical guideline ng8). London: 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng8>
5. Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica. AGREE II. Consorcio AGREE. 2009. <http://www.guiasalud.es> <http://www.agreetrust.org>

CRITERIOS DE CLASIFICACION DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES.

En la primera versión de las Guías de Anemia SLANH (2009) se aplicaron criterios de graduación de la evidencia aunque sin explicar su significado⁽¹⁾.

En la reunión del Comité de Anemia SLANH en Montevideo, en Agosto 2016, se acordó utilizar la nomenclatura y clasificación similar a las Guías KDIGO y K/DOQUI así como a las Guías de ERC de SLANH (2012), destacando explícitamente su significado⁽²⁻⁴⁾.

La nomenclatura utilizada se basa en el sistema GRADE, utilizado por múltiples organizaciones elaboradoras de GPC, el que clasifica las recomendaciones planteadas en las Guías como Fuertes (Grado 1) o Débiles (Grado 2).

NOMENCLATURA Y ALCANCE DEL GRADO DE LAS RECOMENDACIONES.

a) Grado 1: Se recomienda.

- a) A la mayoría de los pacientes se les ofrecería lo recomendado.
- b) La recomendación puede ser adoptada como política de salud en la mayoría de los casos.

b) Grado 2: Se sugiere.

- a) La mayoría de los pacientes habrá de seguir la recomendación, aunque los médicos podrán ofrecer opciones diferentes a pacientes individuales.

b) La recomendación puede requerir discusión entre las partes involucradas antes de ser adoptada como política de salud.

c) **Sin Grado.**

- Se usa para proveer una recomendación basada en sentido común o cuando no es posible la adecuada aplicación de evidencia.

Para la nomenclatura y descripción de los niveles de evidencia ver **tabla 1**.

El criterio para establecer la fuerza de una recomendación debe considerar el balance entre los beneficios y los riesgos que implica, la calidad de la evidencia en que se basa y su posible aplicación en circunstancias específicas. La **tabla 2**, describe los distintos grados de recomendación, así como sus implicaciones para los pacientes y la sociedad⁽⁵⁻⁶⁾.

BIBLIOGRAFIA.

1. Carlini R, Andrade L, Bregman R, Campistrús MN, Chifflet L, Correa-Rotter R, et al. Comité de Anemia de la SLANH. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología Latinoamericana 2009;13(2):1-30. http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=224
2. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006;70(12):2058-2065.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; (Suppl 1):1-266.
4. Obrador-Vera GT, Bourlón de los Ríos MT, Gómez-Sámano MA, Gonzáles AL, Contreras-Estrada D, Correa-Rotter R et al. Guías latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica. Naucalpan de Juárez: SLANH/Fundación Mexicana del Riñón, 2012. http://anhaes.org/wp-content/uploads/2012/08/guias_slanh.pdf
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist G, Liberati A, Schünemann HJ et al. GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336 (7652):1049-1051.
6. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chilena Infectol. 2014;31(6):705-718. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>

CRITERIOS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos PubMed, Scopus, Google Scholar, SciELO, Clinical Trials, National Institute for Health and Care Excellence – NICE, Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE y en UpToDate y Dynamed Plus utilizando los siguientes términos: (("Anemia" AND "Kidney Failure, Chronic") NOT "Renal Dialysis" NOT "Kidney Transplantation") y ("Renal Insufficiency, Chronic") AND ("Iron" OR "Iron Compounds" OR "Iron Overload" OR "Iron, Dietary" OR "Iron Metabolism Disorders" OR "Anemia, Iron-Deficiency" OR "Hemochromatosis").

Las búsquedas fueron limitadas a artículos que incluían estudios clínicos controlados, meta-análisis, revisiones sistemáticas y grandes estudios observacionales publicados en los últimos cinco años. Además, se buscaron pautas sobre anemia en pacientes portadores de enfermedad renal crónica en los sitios web de sociedades nacionales e internacionales de nefrología. Los títulos y resúmenes de los artículos hallados fueron enviados al grupo de expertos médicos quienes los seleccionaron y distribuyeron entre ellos según los temas en cuestión.

RESUMEN GENERAL DE LAS RECOMENDACIONES.

CAPITULO 1: DEFINICIÓN, EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA.

1. Se define anemia en adultos y niños >15 años con ERC, cuando la concentración de Hb es < 13 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres (*Sin Grado*).
2. La anemia debe ser investigada y tratada en todo paciente en cualquiera de las etapas evolutivas de la ERC y a cualquier edad, realizando los siguientes exámenes de laboratorio (*Sin Grado*):
 - 2.1. Hemograma completo.
 - 2.2. Recuento de reticulocitos.
 - 2.3. Ferrocínica.
 - 2.4. Niveles de vitamina B12 y de ácido fólico en caso de macrocitosis.
3. A los pacientes con ERC sin anemia y sin tratamiento con AEE y/o hierro, recomendamos la determinación de la concentración de Hb de la siguiente forma, o más frecuentemente si la situación clínica lo indica (*Sin Grado*).
 - 3.1. Por lo menos cada seis meses en ERC estadio 3, especialmente en pacientes diabéticos.
 - 3.2. Por lo menos una vez cada tres meses en ERC estadio 4, estadio 5 ND y estadio 5 DP.
 - 3.3. Por lo menos una vez al mes en pacientes con ERC estadio 5 HD.
4. A los pacientes portadores de ERC con anemia y con tratamiento con AEE y/o hierro, recomendamos la determinación de la concentración de Hb (*Sin Grado*):
 - 4.1. Por lo menos una vez cada tres meses en ERC estadios 3 - 4, estadio 5 ND y estadio 5 DP.
 - 4.2. Por lo menos una vez al mes en pacientes con ERC estadio 5 HD.
 - 4.3. Con mayor frecuencia si la situación clínica lo determina.

CAPITULO 2: HIERRO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

5. Antes de prescribir hierro es necesario hacer un balance de los beneficios potenciales (evitar o minimizar el tratamiento con transfusiones de sangre o AEE y los síntomas relacionados con la anemia) y los riesgos (reacciones de hipersensibilidad agudas y riesgos a largo plazo desconocidos) de manera individual (*Sin Grado*).
6. En pacientes con ERC y anemia se sugiere administrar suficiente hierro para mantener un nivel mínimo de ferritina > 100 ng/ml con un %ST >20%. (*1B*).
7. En pacientes con ERC y anemia que aún no reciben tratamiento con hierro o AEE se sugiere hacer una prueba terapéutica con hierro IV (o con hierro VO durante 1-3 meses en pacientes con ERC-ND) si (*2C*):
 - 7.1. Existe deficiencia absoluta de hierro (ST <20% y ferritina <100 ng/ml).
 - 7.2. Se desea aumentar el nivel de Hb sin tener que recurrir al tratamiento con AEE cuando el %ST es <30% con una ferritina <500 ng/ml.
 - 7.3. En todos los casos, se sugiere no sobrepasar intencionalmente %ST >30% y ferritina >500 ng/ml.
8. En pacientes con ERC y anemia que reciben tratamiento con AEE se sugiere hacer una prueba terapéutica con hierro IV (o con hierro oral durante 1-3 meses en pacientes con ERC-ND) si (*2C*):
 - 8.1. Se desea aumentar el nivel de Hb o reducir la dosis de AEE, cuando el %ST es <30% y ferritina <500 ng/ml. Se sugiere no superar intencionalmente el %ST >30% y ferritina >500 ng/ml.
 - 8.2. El %ST y la ferritina están cercanas al límite superior de 30% y 500 ng/ml respectivamente. En este caso, se sugiere hacer un balance del riesgo/beneficio antes de empezar el tratamiento

- con hierro, particularmente en pacientes en HD (considerar disponibilidad, hipo-respuesta y riesgos asociados con AEE, riesgo de transfusiones, riesgos del tratamiento con hierro).
- 8.3. En pacientes con ERC, especialmente los que no se encuentran en HD, se sugiere prescribir hierro por VO. En caso de intolerancia gástrica o insuficiencia de esta vía de administración para alcanzar y/o mantener niveles adecuados de ferritina y %ST se sugiere administrar hierro por vía IV (*Sin Grado*).
9. Se sugiere guiar la administración subsecuente de hierro en base a (*Sin Grado*):
- 9.1. La respuesta de la Hb al tratamiento previo con hierro.
 - 9.2. La respuesta al tratamiento con AEE.
 - 9.3. El nivel de Hb.
 - 9.4. Los valores del %ST y ferritina sérica.
 - 9.5. La presencia de pérdidas persistentes de sangre.
 - 9.6. Las tendencias de cada parámetro (hematológico y ferrocínético).
 - 9.7. La condición clínica del paciente.
10. Se sugiere evaluar la ferrocínética (%ST y ferritina) cada 3 meses durante la terapia continua con AEE (*Sin Grado*).
11. Se sugiere evaluar la ferrocínética con más frecuencia (p. ej., cada mes) si (*Sin Grado*):
- 11.1. Se inició o se está ajustando la dosis de AEE.
 - 11.2. Se requiere evaluar la respuesta a un curso de hierro IV.
 - 11.3. Existen pérdidas de sangre.
 - 11.4. En circunstancias en las que es probable que haya una deficiencia de hierro.
12. Cuando se administra hierro dextrano IV, especialmente el de alto peso molecular, se recomienda vigilar al paciente durante la primera infusión, así como en las sucesivas administraciones, y hasta una hora después de finalizada la misma. Se debe disponer de equipo de reanimación, medicamentos y personal médico/paramédico entrenado para evaluar y tratar posibles efectos adversos (*1B*).
13. Cuando se administra hierro no dextrano IV por primera vez, se sugiere vigilar al paciente durante una hora después de la infusión y contar con equipo de reanimación, medicamentos y personal médico entrenado para evaluar y tratar posibles efectos adversos (*2C*).
14. Evitar administrar hierro IV a pacientes con una infección sistémica activa (*2C*).

CAPITULO 3: OBJETIVO DEL TRATAMIENTO. NIVEL DESEADO DE HEMOGLOBINA.

15. Se recomienda que el valor de Hb en pacientes adultos portadores de ERC no sea inferior a 10 g/dl (*1B*).
16. Se sugiere que, en pacientes adultos con ERC y anemia tratados con AEE, el rango de Hb se encuentre entre 10 - 12 g/dl, en cualquier etapa evolutiva de la enfermedad (*2B*).
17. El nivel de Hb a alcanzar con el tratamiento ha de ser determinado en forma individual, teniendo en cuenta (*Sin Grado*):
- 17.1. Las preferencias y las necesidades del paciente.
 - 17.2. La presencia de síntomas de anemia y/o la necesidad de transfusiones.
 - 17.3. La comorbilidad asociada.
 - 17.4. El tipo de tratamiento y dosis necesarias para alcanzar y mantener dicho nivel.
18. En pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE, se recomienda no pretender alcanzar concentración de Hb \geq 13 g/dl (*1A*).

**CAPITULO 4: TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS:
INDICACIONES, DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.**

19. Se recomienda considerar el tratamiento con AEE para los pacientes adultos con ERC que presentan Hb menor de 10 g/dl, cuando otras causas de anemia han sido excluidas y las reservas de hierro son las adecuadas (1B).
20. Se recomienda que la dosis y frecuencia de los AEE en la fase de corrección sean determinadas por la Hb inicial del paciente y su velocidad de ascenso con el tratamiento, por la clase de medicamento usado y por las circunstancias clínicas del paciente (1B).
21. Se sugiere que la vía de administración de los AEE, SC o IV, se determine considerando la etapa de la ERC, la eficacia y seguridad de uso, así como el tipo de medicamento indicado (2B).
22. Se sugiere evaluar la respuesta al tratamiento en base a la concentración mensual de Hb (2C).
 - 22.1. En la fase de corrección, si a las 4 semanas del inicio del tratamiento el incremento de la Hb es >1 g/dl se recomienda reducir la dosis en un 25%; si fuera < 1 g/dl se recomienda aumentar la dosis del AEE en 25%; si es >2 g/dl, reducirla en 25% hasta alcanzar el objetivo de 10- 12 g/dl.
 - 22.2. La dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración del AEE deberán ser ajustadas para mantener la Hb en el nivel deseado.
23. Si de manera no intencional la Hb se mantiene ≥ 13 g/dl, se recomienda suspender temporalmente o reducir la dosis o la frecuencia de administración de AEE hasta que su concentración alcance el objetivo de 10 - 12 g/dl (1A).
24. No se deben hacer cambios en las dosis de los AEE en períodos menores de un mes, para evitar la variabilidad de la Hb, factor descrito como predictor de mortalidad en pacientes en diálisis (2C).

CAPITULO 5: COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS.

25. Se sugiere que antes de decidir la indicación de AEE, se realice un balance entre sus beneficios (reducción de transfusiones, mejora de los síntomas de anemia) y sus riesgos potenciales (HTA, AVE, trombosis venosas), en cada caso individual (1B).
26. Se sugiere que los beneficios y los riesgos del tratamiento con AEE sean informados por el médico y discutidos con el paciente, así como con su familia (o cuidadores) (*Sin Grado*).
27. Se sugiere iniciar el tratamiento con AEE luego de normalizar las cifras de presión arterial (2C).
28. Si durante el tratamiento con AEE se instala un inadecuado control de la HTA, se recomienda (1B):
 - 28.1. Iniciar tratamiento antihipertensivo o incrementar la dosis si el paciente ya lo estaba recibiendo.
 - 28.2. Adecuar el peso seco con ultrafiltración si el paciente está en diálisis o tratar la presencia de edemas en pacientes con ERC-ND.
 - 28.3. Evitar el ascenso brusco de la Hb durante el uso de AEE para prevenir los episodios de incremento en la PA.
29. Se recomienda máxima cautela si se decide usar AEE en pacientes portadores de ERC asociada a:
 - 29.1. Antecedente de AVE (1B).
 - 29.2. Neoplasia activa, particularmente si una cura es posible (1B).
 - 29.3. Antecedente de neoplasia (2C).

30. Se recomienda suspender la administración de AEE ante el diagnóstico de Aplasia Pura de Células Rojas inducida por estos medicamentos (1A).
La anemia, en estos casos, deberá ser tratada con transfusiones de glóbulos rojos según se necesiten.

CAPITULO 6: RESISTENCIA A AGENTES ESTIMULADORES DE ERITROPOYESIS Y TERAPIAS ADYUVANTES.

31. Se recomienda considerar que existe resistencia al tratamiento con AEE cuando el paciente no alcanza o no mantiene la Hb deseada con dosis crecientes de AEE, en ausencia de carencia de hierro y otras causas de hipo-respuesta (1B).
32. Se recomienda investigar las causas de hipo-respuesta y tratarlas cada vez que sea posible. Las más frecuentes son (1B):
- 32.1. Carencia de hierro.
 - 32.2. Incumplimiento del tratamiento (AEE/hierro).
 - 32.3. Inflamación y/o infecciones crónicas.
 - 32.4. Malnutrición y/o carencia de vitaminas.
 - 32.5. Diálisis inadecuadas.
 - 32.6. Hiperparatiroidismo secundario severo.
 - 32.7. Medicación concomitante.
 - 32.8. Patologías asociadas.
33. Se sugiere (2C):
- 33.1. Durante la etapa de corrección de la anemia, no incrementar las dosis de AEE por encima del doble de la dosis máxima recomendada.
 - 33.2. Durante la etapa de mantenimiento, no aumentar más del doble de la dosis con la cual el paciente se mantuvo estable en el rango de Hb deseada.
34. Se sugiere individualizar el tratamiento, considerando la relación entre riesgo y beneficio, en aquellos pacientes que mantienen una respuesta inadecuada a AEE aún luego de corregir las causas tratables de la misma (Sin Grado).
Las opciones son:
- 34.1. Mantener una concentración de Hb más baja que el objetivo habitual.
 - 34.2. Si el paciente necesita mantener Hb en el rango previo, se podrá continuar con AEE tomando en cuenta las dosis requeridas y su eventual riesgo.
 - 34.3. Transfusión de glóbulos rojos según necesidad.
35. Se sugiere no utilizar medicamentos coadyuvantes del tratamiento con AEE, tales como andrógenos, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, L-carnitina y pentoxifilina, excepto ante demostración o sospecha de su carencia específica (2B).

CAPITULO 7: INDICACIÓN DE TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

36. Se recomienda evitar las transfusiones de glóbulos rojos para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC con la finalidad de prevenir los riesgos inherentes a las mismas (1B).
37. En pacientes con ERC en lista de espera para trasplante renal, se recomienda evitar en lo posible las transfusiones de glóbulos rojos para reducir el riesgo de sensibilización del HLA (1B).
38. La decisión de transfundir a un paciente con ERC y anemia no aguda debe basarse en la presencia de síntomas clínicos dependientes de esta complicación más que en un determinado valor de Hb (2C).
39. En algunas situaciones clínicas agudas, los pacientes pueden ser transfundidos cuando se necesita una rápida corrección de la anemia (hemorragia aguda, enfermedad coronaria sintomática) (2C).
40. Se sugiere que el beneficio de la transfusión de glóbulos rojos puede ser mayor que el riesgo implicado en esta terapéutica cuando:

- 40.1. El tratamiento con AEE sea inefectivo (hemoglobinopatías, insuficiencia medula ósea, hiporespuesta al AEE).
- 40.2. El riesgo en la prescripción de los AEE puede ser mayor que su beneficio (malignidad, AVE).

CAPITULO 1: DEFINICIÓN, EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

1. Se define anemia en adultos y niños > 15 años con ERC, cuando la concentración de Hb es < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres (*Sin Grado*).
2. La anemia debe ser investigada y tratada en todo paciente en cualquiera de las etapas evolutivas de la ERC y a cualquier edad, realizando los siguientes exámenes de laboratorio (*Sin Grado*):
 - 2.1. Hemograma completo.
 - 2.2. Recuento de reticulocitos.
 - 2.3. Ferrocínética.
 - 2.4. Niveles de vitamina.
3. A los pacientes con ERC sin anemia y sin tratamiento con AEE y/o hierro, recomendamos la determinación de la concentración de Hb de la siguiente forma, o más frecuentemente si la situación clínica lo indica (*Sin Grado*).
 - 3.1. Por lo menos cada seis meses en ERC estadio 3, especialmente en pacientes diabéticos.
 - 3.2. Por lo menos una vez cada tres meses en ERC estadio 4, estadio 5 ND y estadio 5 DP.
 - 3.3. Por lo menos una vez al mes en pacientes con ERC estadio 5 HD.
4. A los pacientes portadores de ERC con anemia y con tratamiento con AEE y/o hierro, recomendamos la determinación de la concentración de Hb (*Sin Grado*):
 - 4.1. Por lo menos una vez cada tres meses en ERC estadios 3 - 4, estadio 5 ND y estadio 5 DP.
 - 4.2. Por lo menos una vez al mes en pacientes con ERC estadio 5 HD
 - 4.3. Con mayor frecuencia si la situación clínica lo determina.

JUSTIFICACIÓN.

La definición de anemia en pacientes con ERC está basada según los criterios de la OMS y las guías KDIGO 2012⁽¹⁻²⁾. Para determinar la severidad de la anemia y el adecuado funcionamiento de la medula ósea se utiliza la concentración de Hb. El hematocrito es un examen sujeto a variabilidad porque es una prueba no estandarizada⁽³⁾. El punto de corte establecido para la definición de anemia es menor de 13 g/dl para hombres y menor de 12 g/dl para mujeres⁽¹⁻²⁾. El nivel de Hb puede estar afectado por condiciones fisiológicas como: edad, género, raza, embarazo y no fisiológicas: altitud y el hábito de fumar⁽⁴⁻⁸⁾.

La altitud geográfica es particularmente importante en LA en virtud que existe un importante número de zonas densamente pobladas a altitudes entre 2.000 y 4.000 metros snm. La altitud afecta tanto el número total de eritrocitos como el tamaño y, por ende, la masa eritrocitaria. Por lo tanto, el nivel de Hb que define la anemia debe ser incrementado para pacientes residentes en zonas a 2.000 metros snm o más.

Otra población especial está constituida por las personas de raza negra, prevalentes en algunas regiones de LA. En general, estas personas presentan una concentración de Hb 0,5-0,9 g/dl menor que la población de origen amerindio, caucásico u oriental, diferencia más acentuada en las mujeres que en los hombres⁽⁸⁾.

Se necesitarían estudios epidemiológicos que brinden información sobre el efecto de la altitud y eventuales diferencias étnico/ raciales en relación con la anemia de la población en LA.

La anemia en la ERC es normocítica, normocrómica e hipoproliferativa, causada principalmente por un déficit en la eritropoyetina. Sin embargo, los niveles séricos de eritropoyetina no se corresponden con el grado de pérdida de la función renal y son considerados inapropiadamente bajos para el grado de anemia. Un estudio demostró que por debajo del punto de corte de una FGe de 40 ml/min/1,73m² no existe correlación entre los niveles de eritropoyetina y la concentración de Hb⁽⁹⁾.

Otra causa frecuente de anemia en paciente con ERC es la deficiencia de hierro⁽¹⁰⁾. Etiologías, menos habituales, y que al mismo tiempo han generado muchas controversias se muestran en la **tabla 3**. A medida que el deterioro de la función renal progresa la severidad, así como la prevalencia de la anemia aumenta. En un grupo de pacientes del estudio NHANES III se demostró que la prevalencia de anemia pacientes con FGe de 60 ml/min/1,73m² fue del 1% mientras que los que tenían 15 ml/min/1,73m² era del 33%⁽¹¹⁾. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que, en pacientes diabéticos, la anemia se presenta con mayor frecuencia en los estadios iniciales (estadios 2-3) de la enfermedad renal comparados con los no diabéticos y que esto se acompaña de niveles bajos de eritropoyetina⁽¹²⁾.

EVALUACIÓN DE LA ANEMIA EN LA ERC.

El estudio de la anemia en el paciente con ERC tiene como objetivo definir su etiología, su magnitud, así como su impacto clínico.

Para el diagnóstico y seguimiento de esta complicación, se deben evaluar varios parámetros de laboratorio:

- Hemograma completo:
 - a) Hb.
 - b) Índices de glóbulos rojos: Volumen Corpuscular Medio, Hemoglobina Corpuscular Media.
 - c) Recuento de leucocitos y clasificación.
 - d) Recuento plaquetario.
- Ferrocínica: ferritina, %ST.
- Niveles séricos: vitamina B12, ácido fólico.

Con el monitoreo sugerido de la Hb no solo conocemos el grado de la anemia, sino que también lo utilizamos para evaluar los tratamientos con AEE y hierro, así como la necesidad de transfusiones sanguíneas.

La determinación de los índices de glóbulos rojos nos permite diagnosticar sobre el tipo de anemia que tiene el paciente. Como hemos mencionado anteriormente, la anemia en pacientes con ERC es normocítica normocrómica. La presencia de microcitosis podría orientarnos hacia una anemia secundaria a déficit de hierro o una hemoglobinopatía tipo talasemia. La macrocitosis generalmente se observa en deficiencia de ácido fólico y/o vitamina B12.

La ferrocínica incluye la ferritina que representa una estimación del depósito de hierro, mientras que el %ST nos informa sobre el hierro disponible para la eritropoyesis⁽¹⁰⁾. Como se discute en el capítulo 3, estos dos exámenes solicitados conjuntamente pueden determinar el estado del hierro del paciente, así como valorar la efectividad del tratamiento con los suplementos de hierro y con los AEE.

En caso de encontrar el origen de la anemia en los resultados de los análisis mencionados, deberán solicitarse otros exámenes:

- a) Heces: sangre oculta, parásitos.
- b) Proteína C reactiva.
- c) Hormona paratiroidea.
- d) Aluminio en sangre.

La investigación de los medicamentos que está recibiendo el paciente con efectos inhibitorios de la eritropoyesis debe incluirse dentro de la valoración de las causas de anemia. La intervención de un hematólogo estará indicada cuando no se logre identificar la etiología de la persistencia de anemia o se detecte otra hemopatía concomitante asociada.

La frecuencia de determinación de los exámenes de laboratorio dependerá de la etapa de la ERC y de la necesidad clínica del paciente. Para los pacientes que no tengan anemia y sin tratamiento para esta complicación (AEE y/o hierro), recomendamos realizar el hemograma a partir del estadio 3 de ERC cada seis meses, especialmente en pacientes diabéticos por las consideraciones expuestas arriba. En estadio 4, estadio 5 ND y estadio 5 DP se reiterarán cada tres meses y en estadio 5HD una vez al mes. Cuando el paciente presenta anemia y está bajo tratamiento con AEE y/o hierro, recomendamos efectuar hemograma cada tres meses estadios 3-4, estadio 5 ND y estadio 5 DP, mientras que en la ERC estadio

5HD una vez al mes. La valoración del hemograma debería efectuarse a mitad de la semana de HD, para minimizar el efecto de la variabilidad de los valores de Hb ocasionados por el periodo largo de los días sin HD (última HD de la semana con primera HD de la semana siguiente).

BIBLIOGRAFIA.

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: 2001. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;(Supp 2):279-335.
3. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D et al. Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1346-1359.
4. Dallman PR, Barr GD, Allen CM, Shinefield HR. Hemoglobin concentration in white, black, and Oriental children: is there a need for separate criteria in screening for anemia?. *Am J Clin Nutr* 1978;31(3):377-380.
5. Tirlapur VG, Gicheru K, Charalambous BM, Evans PJ, Mir MA. Packed cell volume, haemoglobin, and oxygen saturation changes in healthy smokers and nonsmokers. *Thorax.* 1983;38(10):785-787.
6. Garn SM, Smith NJ, Clark DC. Lifelong differences in hemoglobin levels between Blacks and Whites. *J Natl Med Assoc.* 1975;67(2):91-96.
7. Cresanta JL, Croft JB, Webber LS, Nicklas TA, Berenson GS. Racial difference in hemoglobin concentration of young adults. *Prev Med.* 1987;16(5):659-669.
8. Tufts DA, Haas JD, Beard JL, Spielvogel H. Distribution of hemoglobin and functional consequences of anemia in adult males at high altitude. *Am J Clin Nutr.* 1985;42(1):1-11.
9. Fehr T, Ammann P, Garzoni D, Korte W, Fierz W, Rickli H, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int.* 2004;66(3):1206-1211.
10. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907-916.
11. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12.
12. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto N, Emoto M, Inaba M et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol.* 1998;11(2):83-86.

CAPITULO 2: HIERRO PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

5. Antes de prescribir hierro es necesario hacer un balance de los beneficios potenciales (evitar o minimizar el tratamiento con transfusiones de sangre o AEE y los síntomas relacionados con la anemia) y los riesgos (reacciones de hipersensibilidad agudas y riesgos a largo plazo desconocidos) de manera individual (*Sin Grado*).
6. En pacientes con ERC y anemia se sugiere administrar suficiente hierro para mantener un nivel mínimo de ferritina > 100 ng/ml con un %ST >20% (*1B*).
7. En pacientes con ERC y anemia que aún no reciben tratamiento con hierro o AEE se sugiere hacer una prueba terapéutica con hierro IV (o con hierro VO durante 1-3 meses en pacientes con ERC-ND) si (*2C*):
 - 7.1. Existe deficiencia absoluta de hierro (ST <20% y ferritina <100 ng/ml).
 - 7.2. Se desea aumentar el nivel de Hb sin tener que recurrir al tratamiento con AEE cuando el %ST es <30% con una ferritina <500 ng/ml.
 - 7.3. En todos los casos, se sugiere no sobrepasar intencionalmente %ST >30% y ferritina >500 ng/ml.
8. En pacientes con ERC y anemia que reciben tratamiento con AEE se sugiere hacer una prueba terapéutica con hierro IV (o con hierro oral durante 1-3 meses en pacientes con ERC-ND) si (*2C*):
 - 8.1. Se desea aumentar el nivel de Hb o reducir la dosis de AEE, cuando el %ST es <30% y ferritina <500 ng/ml. Se sugiere no superar intencionalmente el %ST >30% y ferritina >500 ng/ml.
 - 8.2. El %ST y la ferritina están cercanas al límite superior de 30% y 500 ng/ml respectivamente. En este caso, se sugiere hacer un balance del riesgo/beneficio antes de empezar el tratamiento con

- hierro, particularmente en pacientes en HD (considerar disponibilidad, hipo-respuesta y riesgos asociados con AEE, riesgo de transfusiones, riesgos del tratamiento con hierro).
- 8.3. En pacientes con ERC, especialmente los que no se encuentran en HD, se sugiere prescribir hierro por VO. En caso de intolerancia gástrica o insuficiencia de esta vía de administración para alcanzar y/o mantener niveles adecuados de ferritina y %ST se sugiere administrar hierro por vía IV (*Sin Grado*).
9. Se sugiere guiar la administración subsecuente de hierro en base a (*Sin Grado*):
- 9.1. La respuesta de la Hb al tratamiento previo con hierro.
 - 9.2. La respuesta al tratamiento con AEE.
 - 9.3. El nivel de Hb.
 - 9.4. Los valores del %ST y ferritina sérica.
 - 9.5. La presencia de pérdidas persistentes de sangre.
 - 9.6. Las tendencias de cada parámetro (hematológico y ferrocínético).
 - 9.7. La condición clínica del paciente.
10. Se sugiere evaluar la ferrocínética (%ST y ferritina) cada 3 meses durante la terapia continua con AEE (*Sin Grado*).
11. Se sugiere evaluar la ferrocínética con más frecuencia (p. ej., cada mes) si (*Sin Grado*):
- 11.1. Se inició o se está ajustando la dosis de AEE.
 - 11.2. Se requiere evaluar la respuesta a un curso de hierro IV.
 - 11.3. Existen pérdidas de sangre.
 - 11.4. En circunstancias en las que es probable que haya una deficiencia de hierro.
12. Cuando se administra hierro dextrano IV, especialmente el de alto peso molecular, se recomienda vigilar al paciente durante la primera infusión, así como en las sucesivas administraciones, y hasta una hora después de finalizada la misma. Se debe disponer de equipo de reanimación, medicamentos y personal médico/paramédico entrenado para evaluar y tratar posibles efectos adversos (*1B*).
13. Cuando se administra hierro no dextrano IV por primera vez, se sugiere vigilar al paciente durante una hora después de la infusión y contar con equipo de reanimación, medicamentos y personal médico entrenado para evaluar y tratar posibles efectos adversos (*2C*).
14. Evitar administrar hierro IV a pacientes con una infección sistémica activa (*2C*).

JUSTIFICACIÓN.

Para la adecuada eritropoyesis se necesita que los niveles séricos de hierro, así como sus depósitos sean apropiados. En la ERC la deficiencia de hierro es la causa más frecuente de la respuesta inadecuada a los AEE. En este sentido, para la corrección de la anemia, el adecuado diagnóstico de la homeostasis del hierro es indispensable para suministrarlo, ya sea como tratamiento único o en combinación con los AEE.

En sujetos normales, el balance de hierro se mantiene porque la ingesta y la absorción intestinal normal de hierro reemplazan las pérdidas habituales. En pacientes con ERC, el balance de hierro tiende a ser negativo porque la absorción intestinal de hierro está disminuida y las pérdidas aumentadas (sobre todo en pacientes que reciben HD)⁽¹⁻⁵⁾. La evaluación del hierro sérico se realiza utilizando los exámenes que se muestran en la **tabla 4**.

Si bien es cierto, que existen diversos exámenes para la evaluación de la ferrocínética, guías internacionales para el tratamiento de la anemia en ERC recomiendan principalmente la determinación de ferritina y el % ST. Sin embargo, se ha observado mucha variabilidad interindividual en las determinaciones del %ST. Por otro lado, la ferritina podría aumentar debido a que es un reactante de fase aguda⁽⁶⁾.

En la deficiencia de hierro se deben tener en consideración los siguientes puntos:

- La deficiencia funcional de hierro está caracterizada por un %ST < 20% con una ferritina normal o elevada⁽⁷⁾. Generalmente esta situación se presenta en el llamado "bloqueo del

sistema retículo endotelial (SRE)" que ocurre durante los procesos de inflamación/infección. En esta circunstancia, el proceso es mediado por un aumento en la hepcidina ocasionando un bloqueo del hierro dentro del SRE, por lo que este mineral no puede ser entregado a la transferrina, produciendo así la disminución en el valor del %ST. Además, el incremento en la hepcidina induce internalización de la ferropontina de la mucosa intestinal por lo cual disminuye la absorción de hierro^(8,9).

- En la deficiencia absoluta de hierro no existe hierro en depósito o su presencia es mínima^(10,11). Se caracteriza por un %ST <20% y ferritina sérica <100 ng/ml. Las causas más frecuentes son:
 - a) pérdidas de sangre (por vía gastrointestinal, tomas de muestras de sangre frecuentes para estudios de laboratorio y las asociadas a la HD).
 - b) absorción intestinal deficiente de hierro (por el aumento de los niveles de hepcidina y el uso de medicamentos, como los inhibidores de la bomba de hidrógeno y los quelantes de fósforo que contienen calcio).
 - c) ingesta baja de hierro (secundaria a anorexia, desnutrición o consejo dietético para reducir la ingesta de proteínas).

Se ha tratado de estimar la exactitud de los diferentes exámenes que se utilizan para estudiar la ferrocínética mediante el cálculo de la sensibilidad y especificidad. En una revisión de 6 estudios, las guías NICE 2015 reportaron que un valor de %ST <20% tenía una sensibilidad 61% con especificidad del 78% mientras que un nivel de ferritina <100 µg/l, una sensibilidad 39% con especificidad del 81%⁽¹⁰⁾. Una mejor evaluación se podría obtener al combinar ambos niveles (ferritina <100µg/l + %ST<20%) obteniéndose una sensibilidad de 27% con especificidad del 92% para una deficiencia absoluta de hierro en la medula ósea⁽¹²⁾. Los resultados de ferritina y %ST, ambos, deben interpretarse junto con los niveles de Hb y la dosis de AEE para guiar la conducta terapéutica (**tabla 5**).

Otras pruebas, como un porcentaje de eritrocitos hipocrómicos alto (>6-10%) o un contenido de Hb reticulocitaria baja (CHR <26-30 pg), son mejores indicadores de insuficiente disponibilidad de hierro para la eritropoyesis^(10,11). El nivel de receptor soluble de transferrina y la hepcidina en suero no son de utilidad clínica actualmente.

Esta Comisión sugiere evaluar los niveles de ferritina sérica y %ST cada mes, al inicio del tratamiento con AEE y cada 3 meses durante la fase de mantenimiento.

Puede ser necesario evaluar los estudios de hierro con mayor frecuencia (por ejemplo, cada mes) en ciertas situaciones, como:

- a) Sangrado reciente.
- b) Después de una intervención quirúrgica.
- c) Hospitalizaciones.
- d) Evaluar la respuesta al tratamiento con hierro IV.
- e) Al inicio del tratamiento con AEE, particularmente si no se alcanza la Hb objetivo.
- f) Respuesta inadecuada a los AEE.

Determinar el nivel crítico de ferritina y del %ST para evitar la sobrecarga o una deficiencia de hierro ha sido y sigue siendo un desafío. Las guías KDIGO de 2012 sugieren administrar hierro si el %ST es ≤30%⁽¹¹⁾. Ante la falta de evidencia, esta opinión está basada en: a) un nivel de %ST bajo (<30%) suele indicar deficiencia de hierro; b) pacientes con anemia y %ST 20-30% suelen responder al tratamiento con hierro incrementando el nivel de Hb o reduciendo la dosis de AEE.

El límite superior de la ferritina sérica no está aún definido debido a las numerosas controversias en los resultados publicados. En una cohorte de 50.058 pacientes en HD con niveles de ferritina 200-1.200 ng/ml y %ST 30-50% no se evidenció incremento en la mortalidad en pacientes con ferritina igual a 1.200 ng/ml⁽¹³⁾. El estudio Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) incluyó pacientes en HD con ferritina 500-1.200 ng/ml y un %ST ≤ 25% tratados con 1.000 mg de gluconato férrico vs. un grupo control que no recibió hierro. A las 6 semanas la Hb se elevó significativamente en el grupo tratado con hierro comparado con control (p=0,028), sugiriendo, que la prescripción de hierro en pacientes con nivel elevado de ferritina podría tener un efecto beneficio al producir disminución de las dosis de AEE con una corrección de la anemia⁽¹⁴⁾. Una posterior extensión del DRIVE, el DRIVE II,

confirmó los hallazgos del estudio anterior⁽¹⁵⁾. El Ferinject assessment in patients with Iron deficiency anaemia and Non-Dialysis-dependent Chronic Kidney Disease (FINDCKD), fue un estudio multicéntrico y prospectivo en pacientes con ERC o en HD. Se utilizaron dos grupos de pacientes, uno tratado con hierro IV (ferritina 400-600 µg/l) y otro con hierro VO (ferritina 100-200µg/l). El grupo de pacientes con ferritina elevada que recibieron hierro IV no mostró un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares comparado con el VO⁽¹⁶⁾.

Se hace énfasis que la interpretación de estos estudios debe ser hecha con cautela debido a la presencia de sesgos: estudios retrospectivos, observaciones, carencia de un grupo control adecuado, no aleatorizados, inclusión de un pequeño número de pacientes con un corto periodo de seguimiento como para establecer conclusiones de seguridad / toxicidad.

En base a los hallazgos clínicos encontrados podríamos decir que, hasta el presente, la mayoría de los pacientes con ERC y ferritina sérica >100 ng/ml tienen un nivel normal de hierro en la médula ósea. Muchos de estos pacientes y suelen responder con un incremento de la Hb o una reducción de la dosis de AEE, después de la administración de hierro. Las guías K/DOQI del 2006 no recomendaban administrar hierro a pacientes con niveles de ferritina de 500-800 ng/ml, entre otras razones porque la respuesta al incremento de la Hb o la reducción de la dosis de AEE estaba limitada por los posibles efectos adversos del hierro⁽¹⁷⁾. Las KDIGO 2012 no recomiendan la administración de hierro IV cuando la ferritina es consistentemente >500 ng/ml⁽¹¹⁾. De igual modo la ERBP 2013 sugiere precaución durante el tratamiento combinado de hierro y AEE cuando se excede un valor de ferritina de 500 ng/ml especialmente si el %ST es adecuado (>30%)⁽¹⁸⁾. Tanto las ERBP 2013 como las NICE 2015 establecen como límite superior de ferritina sérica 800 ng/ml^(18,10). Puede haber situaciones especiales, como pacientes con %ST <30% y ferritina >500 ng/ml. En este contexto, este Comité sugiere hacer un balance del riesgo/beneficio y considerar la administración de hierro. Esta opinión está basada en algunos estudios que han demostrado una posible utilidad de la administración de hierro a pesar de tener una ferritina elevada^(14,15). Otro escenario puede presentarse en pacientes con Hb >12 g/dl y deficiencia absoluta de hierro. En estos casos, este Comité sugiere administrar hierro con cautela siempre y cuando la Hb no exceda 13 g/dl; si el paciente estaba recibiendo AEE es recomendable suspenderlo y continuar la repleción de hierro con monitorización frecuente de los niveles de Hb, ferritina y %ST.

El único estudio que ha analizado los niveles de ferritina y %ST en LA es el primer reporte del Comité de anemia de la SLANH. En el trabajo se recolectaron datos sobre anemia de 9.025 pacientes en HD de 16 países y se obtuvo que la media de ferritina fue de 570 ± 539 µg/l y %ST 29.5 ± 15%⁽¹⁹⁾.

Debido a que no existe un consenso universalmente aceptado por la falta de evidencia, los miembros de este Comité después de analizar la literatura más reciente estuvieron de acuerdo en las recomendaciones para administrar suplementación con hierro, que se muestran en la **tabla 6**.

Las evidencias actuales son insuficientes para recomendar una vía de administración específica (VO o IV) de hierro.

Los requerimientos de hierro elemental son de aproximadamente 200 mg/día. Las diversas presentaciones de hierro VO difieren en su contenido de hierro elemental (**tabla 7**). Para una mejor tolerancia de la VO, es preferible dividir la dosis total en varias tomas. Si después de 1 a 3 meses de tratamiento no se ha alcanzado la normalización de los valores ferrocínéticos, se debe considerar la posibilidad de indicar hierro IV. En paciente con ERC-ND se podría iniciar tratamiento VO a menos que existan contraindicaciones tales como de intolerancia gástrica o insuficiencia de la VO. En cuanto a la efectividad de las diferentes sales de hierro VO, no hay una demostración concluyente que una sea más efectiva que otra. Recientemente, han estado disponibles nuevas presentaciones para administración VO. El citrato férrico, utilizado como quelante de fósforo, puede simultáneamente elevar los parámetros ferrocínéticos, disminuyendo así los requerimientos de hierro IV⁽²⁰⁾. Otros hierros como el polipéptido y el pirofosfato hierro liposomado aparentemente tienen una mejor absorción intestinal y con menos efectos secundarios, sin embargo, se necesitan mayores estudios para su recomendación⁽²¹⁻²²⁾. El citrato-pirofosfato férrico es un compuesto que se añade al concentrado de la HD⁽²³⁾, sobre el cual se esperan nuevas evidencias.

Todos los hierros administrados por vía IV incrementan los parámetros ferrocinéticos de manera similar. La mayor diferencia entre ellos la constituyen la incidencia de efectos secundarios. Existen dos maneras de administrar hierro por vía IV: la de repleción y la de mantenimiento. La repleción de hierro consiste en administrar dosis elevadas en corto tiempo, en la ocasión de diagnosticar el déficit de hierro por la ferrocinética. Algunas presentaciones, como carboximaltosa, isomaltosa 1000 y ferumoxitol lo permiten (**tabla 8**). La otra forma, de mantenimiento, administra dosis intermitentes y regulares para evitar la disminución de los parámetros de hierro por debajo de los límites establecidos como adecuados para la ERC. Se han efectuado también estudios comparando la efectividad del hierro VO vs. IV, evidenciándose que el hierro IV es superior al VO en cualquier estadio de la ERC⁽²⁶⁻³²⁾.

La sobrecarga de hierro se refiere a un nivel elevado de hierro corporal total el cual ha sido asociado con un mayor riesgo de daño orgánico con el tiempo. Desafortunadamente, se sabe poco de las circunstancias en las que el exceso de hierro puede ocasionar lesión a los órganos donde se acumula y las consecuencias de la sobrecarga. Aunque un nivel de ferritina elevado no necesariamente se correlaciona con una cantidad aumentada de hierro en el hígado, el aumento del %ST y de la ferritina podría estar vinculado con un mayor depósito de hierro en el parénquima de este órgano. La resonancia magnética permite evaluar el contenido de hierro del hígado, no obstante, en ausencia de una elevación de las transaminasas la significación clínica de un depósito aumentado de hierro es poco clara por lo que no se recomienda este estudio, de forma rutinaria, para guiar el tratamiento con hierro en la práctica clínica⁽³³⁾.

Investigaciones clínicas en pacientes con ERC han mostrado que la administración de hierro IV promueve daño oxidativo en linfocitos periféricos, DNA, oxidación de proteínas y peroxidación de lípidos. También puede favorecer la apoptosis celular, la disfunción endotelial y la adhesión de monocitos⁽³⁴⁻³⁷⁾. Sin embargo, los métodos actuales para medir estrés oxidativo y evaluar el riesgo o el pronóstico son débiles. Por otro lado, la evidencia que la administración de hierro promueve el desarrollo de arterioesclerosis y la remodelación arterial ha sido difícil de interpretar por los múltiples factores de confusión que inciden en su patogenia⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Con respecto al deterioro de la función renal por la administración de hierro IV, no existe una clara evidencia de esta complicación^(41,16). Diversos estudios clínicos principalmente en pacientes en HD, han mostrado posible asociación entre las dosis de hierro IV (total de mg en un determinado lapso de tiempo) y morbi-mortalidad, sin embargo los hallazgos no son concluyentes⁽¹³⁻¹⁶⁾.

Se necesitan estudios prospectivos controlados con asignación aleatoria que permitan evaluar los riesgos de exponer a los pacientes a altas dosis acumulativas de hierro. Entre tanto esta Comisión sugiere actuar con prudencia balanceando riesgos y beneficios del aporte de hierro en ERC.

Infecciones

La actual evidencia clínica es insuficiente para determinar si la administración de hierro se asocia con un mayor riesgo de infecciones. Gran parte de los trabajos publicados derivan de estudios observacionales realizados en pacientes en HD; adicionalmente, los ensayos clínicos controlados son pocos y con un número limitado de pacientes, así como de seguimiento. Por otro lado, la evidencia es aún más escasa en ERC-ND o en DP demostrados por varios meta-análisis y revisiones sistemáticas no han sido concluyentes. En este sentido, el reciente estudio controlado Randomized Trial to Evaluate IV and Oral iron in Chronic Kidney Disease (REVOKE), fue terminado prematuramente debido a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares serios y de infecciones que requirieron hospitalización en los pacientes que recibieron hierro IV comparado con los que recibieron hierro VO⁽⁴⁴⁾. En contraste, el FIND-CKD no mostró un aumento del riesgo de infecciones ni de eventos cardiovasculares en el grupo asignado aleatoriamente que recibió hierro carboximaltosa IV⁽¹⁸⁾. Sin embargo, hay diferencias significativas en la metodología en cada uno de estos dos estudios, por lo que no son del todo comparables.

Con las evidencias que existen actualmente, este Comité sugiere no administrar hierro IV en presencia de infecciones bacterianas sistémicas.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad a la administración de hierro IV pueden ser: 1) leves, (mareos, sensación de calor cefalea, náusea, prurito, mialgias, artralgias e hipertensión) está indicado: suspender la administración de hierro IV por unos 15 minutos y luego se puede reiniciar la infusión a una velocidad 50% menor a que la que venía recibiendo previamente el paciente. 2) moderadas, (tos, taquicardia, disnea, urticaria, hipotensión) está indicado: suspender la infusión, atención médica inmediata, considerar la administración de solución fisiológica + corticosteroides. 3) severas, (estridor laríngeo, edema periorbitario, cianosis, pérdida del conocimiento, paro cardio/respiratorio) el paciente debe ser ingresado en unidad de cuidados intensivos.

Cuando un paciente presenta una reacción hipersensibilidad severa este Comité sugiere no volver a administrar hierro IV.

Han sido informadas reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la administración de todas las formulaciones de hierro IV aunque su incidencia ha sido muy diferente entre ellas. En un estudio retrospectivo, la frecuencia de reacciones anafilactoides con hierro dextrano de alto peso molecular fue 3-4 veces mayor que con la de otros tipos de hierro IV (11,3 por millón de pacientes con el hierro dextrano de alto peso molecular comparado con 3,3 para hierro dextrano de bajo peso molecular, 0,9 para gluconato férrico y 0,6 para hierro sacarato)⁽⁴⁵⁾. En otro estudio igualmente retrospectivo, se observó que el riesgo de reacciones anafilactoides en la primera administración de hierro dextrano fue de 68 por 100.000 pacientes y de 24 por 100.000 pacientes en los que recibieron hierro no dextrano⁽⁴⁶⁾. Si se excluye el hierro dextrano de alto peso molecular, la frecuencia de reacciones anafilactoides es <1:200.000 administraciones⁽⁴⁷⁾. La FDA, ha reportado reacciones de hipersensibilidad severas con la administración de ferumoxitol y recomienda enlentecer la infusión de este compuesto⁽⁴⁸⁾.

Las reacciones pueden presentarse después de haber tolerado la dosis de prueba o de haber recibido varias dosis terapéuticas previas. Además, no hay evidencia que el pretratamiento con corticosteroides o antihistamínicos pueda reducir el riesgo de una reacción de hipersensibilidad⁽⁴⁹⁾. Es por ello que este Comité sugiere vigilar siempre la administración de hierro IV y disponer de un equipo médico y paramédico capacitado para atenderlas, particularmente cuando se administra hierro dextrano IV.

En cuanto al hierro VO, este puede causar efectos secundarios hasta en un 60% de los pacientes, siendo principalmente náusea y constipación, pero las reacciones de hipersensibilidad son muy raras⁽⁵⁰⁾. Finalmente, una reciente Conferencia de Controversias de KDIGO evaluó la evidencia respecto de los riesgos asociados al tratamiento con hierro, particularmente con el uso de altas dosis de hierro IV. Después de revisar los estudios publicados, se concluyó que éstos eran insuficientes para determinar los posibles efectos deletéreos como: la sobrecarga de hierro en el organismo, el aumento del riesgo cardiovascular secundario al efecto inflamatorio y de estrés oxidativo, el aumento del riesgo y la gravedad de las infecciones y el riesgo ocasional de reacciones de hipersensibilidad. Por lo tanto, sería oportuno que los nefrólogos reconozcan ampliamente los beneficios y limitaciones de la administración de hierro intravenoso, usándolo con cautela ya que son necesarios mayores y mejores estudios para emitir recomendaciones finales sobre estos aspectos ⁽⁵¹⁾.

BIBLIOGRAFIA.

1. Fishbane S. Iron management in non dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):736-743.
2. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev.* 2008;13(4):393-404.
3. Rosenblatt SG, Drake S, Fadem S, Welch R, Lifschitz MD. Gastrointestinal blood loss in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1982;1(4):232-236.
4. Wizemann V, Buddensiek P, de Boor J, Grebe S, Schütterle G. Gastrointestinal blood loss in patients undergoing maintenance dialysis. *Kidney Int. Suppl.* 1983;16:S218-220.
5. Sargent JA, Acchiardo SR. Iron requirements in hemodialysis. *Blood Purif.* 2004; 22(1):112-123.
6. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med.* 1974; 290(22):1213-1216.
7. Besarab A, Coyne DW. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(12):699-710.
8. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1691-1701.
9. Coyne DW. Heparin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int.* 2011;80(3):240-244.

10. National Institute for Health and Care Excellence Anaemia management in chronic kidney disease: update 2015. (Clinical guideline ng8). London: 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng8>
11. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;(Supp 2): 279-335.
12. Stancu S, Stanciu A, Zugravu A, Bârsan L, Dumitru D, Lipan M et al. Bone marrow iron, iron indices, and the response to intravenous iron in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):639-647.
13. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3070-3080.
14. Coyne DW, Toros Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV et al. the DRIVE Study Group 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. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):975-984.
15. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK, Moran J, Rizkala AR, Geronemus R et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):372-379.
16. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D et al. FINDCKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2075-2084.
17. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. K/DOQI. *Am J Kidney Dis.* 2006;(Suppl 3):18-85.
18. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1346-1359.
19. Carlini R, Obrador G, Campistrus N, Andrade L, Chifflet L, Bregman R et al. The First Report of the Latin America Society of Nephrology and Hypertension (SLANH) anemia Committee in chronic hemodialysis patients. *Nefrología.* 2014;34(1):96-104.
20. Block GA, Fishbane S, Rodriguez M, Smits G, Shemesh S, Pergola PE et al. A 12-week, double-blind, placebo-controlled trial of ferric citrate for the treatment of iron deficiency anemia and reduction of serum phosphate in patients with CKD stages 3-5. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(5):728-736.
21. Dull RB, Davis E. Heme iron polypeptide for the management of anaemia of chronic kidney disease. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):386-390.
22. Pisania A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, Del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):645-652.
23. Gupta ALV, Guss C, Pratt R, Ikizler TA, Besarab A. Ferric pyrophosphate citrate administered via dialysate reduces erythropoiesis-stimulating agent use and maintains hemoglobin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2015; 88(5):1187-1194.
24. Wingard R, Parker RA, Ismail N, Hakim RM. Efficacy of oral iron therapy in patients receiving recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(3):433-439.
25. Hodson EM, Craig JC. Oral iron for patients receiving dialysis: what is the evidence?. *Semin Dial.* 2014;27(1):8-10.
26. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):967-974.
27. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996;50(5):1694-1699.
28. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(1):41-46.
29. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayer J et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in nondialysis dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(3):646-655.
30. Wong G, Howard K, Hodson E, Irving M, Craig JC. An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(2):413-420.
31. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane database of systematic reviews.* 2012; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007857.pub2/abstract>
32. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):677-690.
33. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Medicine.* 2012;125(10):991-999.
34. Carlini RG, Alonzo E, Bellorin-Font E, Weisinger JR. Apoptotic stress pathway activation mediated by iron on endothelial cells *in vitro*. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(11):3055-3061.

35. Agarwal R, Vasavada N, Sachs N, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65(6):2279-2289.
36. Agarwal R. Proinflammatory effects of iron sucrose in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(7):1259-1263.
37. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY, Wasse H. Parenteral iron formulations: A comparative toxicologic analysis and mechanisms of cell injury. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):90-103.
38. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(5):1005-1012.
39. Drüeke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106(17):2212-2217.
40. Kuo KL, Hung SC, Lee TS, Tarnag DC. Iron sucrose accelerates early atherogenesis by increasing superoxide production and upregulating adhesion molecules in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(11):2596-2606.
41. Mircescu G, Gârneat L, Campusa C, Ursea N. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):120-124.
42. Miskulin DC, Tangri N, Bandeen-Roche K, Zhou J, McDermott A, Meyer KB et al. Developing Evidence to Inform Decisions about Effectiveness (DECIDE) Network Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators. Intravenous iron exposure and mortality in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(11):1930-1939.
43. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int.* 2015;87(1):162-168.
44. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014;88(4):905-914.
45. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):378-382.
46. Moniem KA, Bhandari S. Tolerability and efficacy of parenteral iron therapy in hemodialysis patients. *Trans Alt Trans Med.* 2007;(1):37-42.
47. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M et al. Comparative risk of anaphylactic reactions associated with intravenous iron products. *JAMA.* 2015;314(19):2064-2068.
48. US Food and Drug Administration. FDA strengthens warnings and changes prescribing instructions to decrease the risk of serious allergic reactions with anemia drug Feraheme (ferumoxytol). US Food and Drug Administration, Drug Safety Communications (Silver Spring). March 30, 2015. <http://www.fda.gov/gsa-fety/UCM440336.pdf>.
49. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014;99(11):1671-1676.
50. de Barrio M, Fuentes V, Tornero P, Sánchez I, Zubeldia J, Herrero T. Anaphylaxis to oral iron salts. Desensitization protocol for tolerance induction. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2008;18(4):305-308.
51. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt K-U, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P et al. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;89(1):29-39.

CAPITULO 3: OBJETIVO DEL TRATAMIENTO. NIVEL DESEADO DE HEMOGLOBINA.

15. Se recomienda que el valor de Hb en pacientes adultos portadores de ERC no sea inferior a 10 g/dl (1B).
16. Se sugiere que, en pacientes adultos con ERC y anemia tratados con AEE, el rango de Hb se encuentre entre 10 - 12 g/dl, en cualquier etapa evolutiva de la enfermedad (2B).
17. El nivel de Hb a alcanzar con el tratamiento ha de ser determinado en forma individual, teniendo en cuenta (*Sin Grado*):
 - 17.1. Las preferencias y las necesidades del paciente.
 - 17.2. La presencia de síntomas de anemia y/o la necesidad de transfusiones.
 - 17.3. la comorbilidad asociada.
 - 17.4. El tipo de tratamiento y dosis necesarias para alcanzar y mantener dicho nivel.
18. En pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE, se recomienda no pretender alcanzar concentración de Hb \geq 13 g/dl (1A).

JUSTIFICACIÓN.

La presencia y la severidad de la anemia, hallada desde etapas tempranas de la ERC, es factor de riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad, así como se asocia a alteración de la calidad de vida de los pacientes afectados, tanto en las etapas pre diálisis como en diálisis⁽¹⁻⁷⁾.

Los AEE constituyen una excelente alternativa terapéutica para compensar la anemia de la ERC, no obstante, aún no contamos con evidencia suficiente para establecer con certeza cuál es la concentración óptima de Hb a alcanzar con dicho tratamiento.

El nivel objetivo de la Hb en pacientes con ERC que necesitan AEE debe ser establecido tomando en cuenta los beneficios del tratamiento, mejor calidad de vida y reducción de la necesidad de transfusiones de sangre, así como sus posibles efectos adversos (HTA, riesgo de enfermedad tromboembólica, de neoplasma y aún mayor riesgo de muerte). Para establecer el grado más adecuado de compensación de la anemia de la ERC se han publicado múltiples estudios clínicos así como cuidadosos meta-análisis de sus resultados⁽⁸⁻¹⁰⁾. Así como el estudio NHT de 1998 no encontró beneficio al pretender normalizar el hematocrito de pacientes en HD crónica con cardiopatía clínica asociada, los más recientes estudios prospectivos controlados mostraron que la pretensión de corregir en forma completa la anemia (o sea, alcanzar y mantener la Hb alrededor de 13 g/dl) comparado con una compensación parcial de la misma en pacientes portadores de ERC en etapas previas al TRS, no reduce el riesgo de complicaciones cardiovasculares sino que aún puede asociarse mayor riesgo de eventos adversos severos con muy escasa o sin evidente mejora de la calidad de vida relacionada con la salud⁽¹¹⁻¹⁴⁾. La **tabla 9** resume sus principales características y conclusiones.

Los meta-análisis acumulativos de S. Palmer y col y de Jing y col.^(15,16) revisaron respectivamente 27 y 24 trabajos prospectivos controlados con grupos seleccionados al azar, evidenciando mayor riesgo asociado al tratamiento con AEE cuando se propone alcanzar objetivos de Hb más elevados. Palmer y col.⁽¹⁵⁾ encontraron que el tratamiento para alcanzar niveles altos de Hb en pacientes con ERC en cualquier etapa, tanto con Epo como Darbepoetina α , se asociaba a peor control de la hipertensión, mayor riesgo de AVE y de trombosis del acceso vascular, comparado con el tratamiento de grupos controles que pretende un objetivo de Hb menos elevado. No evidenciaron diferencias significativas entre grupos asignados a alcanzar mayor o menor Hb en relación a riesgo de muerte por todas las causas, eventos CV severos ni velocidad en la necesidad de tratamiento sustitutivo, pero los puntajes estimados para cada uno de los criterios evolutivos analizados favorecían al objetivo de Hb menor sin observarse beneficio clínico relevante para los grupos asignados a Hb más alta. El meta-análisis más reciente⁽¹⁶⁾, encontró una diferencia en el límite de la significación estadística al analizar el riesgo de muerte comparando los grupos de pacientes con Hb objetivo alta versus Hb baja (18 estudios, 9.859 pacientes; RR 1,10; 95% CI: 1,00 - 1,21; $p = 0,05$). Los 24 estudios fueron clasificados en dos tipos, según que utilizaran AEE solamente en el grupo asignado a Hb elevada (9 estudios) o bien que ambos grupos de pacientes asignados a objetivo de Hb alto o bajo, recibieran AEE (15 estudios). El valor promedio de Hb alcanzada en el grupo de Hb alta de estos 15 estudios era 13 g/dl mientras su valor era alrededor de 10 g/dl en el grupo de Hb baja. En los otros 9 estudios, los pacientes asignados al tratamiento con AEE alcanzaban nivel de Hb alrededor de 12 g/dl, mientras los grupos con placebo o sin tratamiento tenían Hb alrededor de 9 g/dl. En general, el objetivo de Hb alta se alcanzaba con dosis significativamente mayores de AEE en relación a los grupos con Hb baja.

Hasta ahora no existen evidencias definitivas respecto a la asociación entre la corrección de la anemia y el grado de progresión de la ERC. Algunos estudios han demostrado que el deterioro de la función renal es más lento cuando se logra la corrección total de la anemia, pero otros muestran una deficiente evolución o ningún efecto de la corrección de la anemia sobre la pérdida de función renal⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Por lo tanto, la progresión de la ERC no debe ser un factor limitante para el tratamiento ni determinante absoluto del valor de Hb deseado.

De modo que, revisiones sistemáticas y meta-análisis de calidad realizados hasta ahora evidencian que el tratamiento con AEE de la anemia de pacientes con ERC pretendiendo valores de Hb próximos a la normalidad, no reduce el riesgo de muerte ni de progresión del deterioro funcional renal sino que suele asociarse a aumento del riesgo cardiovascular.

Si bien algunos de estos estudios se referían a poblaciones de pacientes con determinada comorbilidad (insuficiencia cardíaca, diabetes tipo 2, antecedentes de AVE o de neoplasia), no existe aún evidencia suficiente para sugerir una contraindicación absoluta al uso de AEE en esas situaciones ni se puede, genéricamente, establecer un objetivo de Hb específico para esos casos.

Se sugiere cautela y análisis personalizado de los beneficios y los riesgos que el tratamiento con AEE puede ofrecer a cada paciente, informándolo y siempre considerando su opinión en relación al tratamiento, sus metas individuales, su respuesta hematológica y la dosis requerida para alcanzarla. A menudo, la percepción (o necesidad) de mejoría para el paciente es diferente a la expectativa del médico tratante: el médico se preocupa por el nivel de colesterol o el riesgo de HVI mientras el paciente pretende independencia para sus actividades de la vida diaria. Ambos criterios del ejemplo son importantes y ambos deben ser conocidos y considerados⁽⁶⁾.

Varios estudios prospectivos controlados evalúan parámetros de CVRS en relación al tratamiento de la anemia con AEE^(6,11-13,19) hallando cambios significativos en algunos de ellos. Asimismo, se realizaron revisiones sistemáticas y meta-análisis en base a ese tipo de estudios. Clement y col.⁽²⁰⁾ revisaron 11 estudios, 5 sobre pacientes en diálisis y 6 sobre pacientes en pre diálisis, 9 de los 11 usaban el 36-item ShortForm (SF-36). Los pacientes fueron clasificados según el objetivo del tratamiento: a) Hb baja a intermedia (9-12 g/dl) y b) nivel alto de Hb objetivo (>12 g/dl). Las mayores diferencias entre los grupos se observaron en los dominios que evalúan vitalidad, desempeño social y percepción de salud general, no obstante, sólo la diferencia relacionada a desempeño social alcanzó significación estadística mientras que ninguno de los dominios muestran diferencias clínicamente significativas. De modo que los autores concluyen que la pretensión de alcanzar Hb mayor de 12 g/dl se asocia con mejora muy pequeña y sin significación clínica para la CVRS del paciente, por lo que sugieren que un rango de Hb entre 9 y 12 g/dl sería el objetivo más seguro y razonable del tratamiento con AEE para pacientes con ERC. Por su lado, Leaf y Goldfarb⁽²¹⁾, revisan en profundidad estudios seleccionados por su excelencia y encuentran: a) los dominios de CVRS que mejoran más con el uso de AEE son los síntomas físicos, vitalidad, energía y desempeño; b) los dominios de funcionamiento social y salud mental muestran mejoría modesta; y c) los dominios de funcionamiento emocional y dolor muestran muy pequeña mejoría. El máximo aumento en los scores de CVRS por cada g/dl de incremento de la Hb parece ocurrir en el rango de 10-12 g/dl. Más allá, la normalización adicional de la Hb resulta en mejora continua de la CVRS pero con mínima pendiente y sin significación clínica

Recientemente, Collister y col.⁽²²⁾ publican una revisión sistemática y meta-análisis con el fin de evaluar el efecto del uso de AEE sobre la CVRS según diferentes objetivos de Hb, en adultos con ERC, con y sin diálisis. Seleccionaron 17 estudios prospectivos controlados (12 estudios sobre pacientes en diálisis, 4 sobre pacientes sin diálisis y 1 estudio con población mixta) en los cuales se evaluó la CVRS con SF36 en 13 estudios y con el Kidney Disease Questionnaire (KDQ) en los demás. El análisis de los estudios que usaron el SF-36 mostró que los grupos de pacientes expuestos a niveles de Hb más altos no evidenciaron mejora estadísticamente significativa en ninguno de los dominios evaluados por ese método. Los 4 estudios que utilizaron el KDQ encontraron mejora en los grupos expuestos a los niveles más altos de Hb, en los siguientes dominios: síntomas físicos (0,5 puntos), fatiga (0,5 puntos), y depresión (0,2 puntos), pero estas diferencias no eran significativas. El análisis de estos estudios por subgrupos de pacientes mostró que las diferencias observadas con el SF-36 se redujeron más en los grupos en diálisis, mientras el "funcionamiento físico" mejoró en el grupo de pacientes con ERC-ND (promedio=3.61 [CI: 6,54 – 0,67]), pero esta diferencia no resulta clínicamente significativa. Los autores concluyeron que el tratamiento con AEE pretendiendo objetivos de Hb más altos no se asocia con diferencias importantes en la CVRS de pacientes con ERC. No obstante, hay que tomar en cuenta las limitaciones que presentan estos meta-análisis, debido a la significativa heterogeneidad entre los estudios, así como son muy pocos los considerados de buena calidad y con bajo riesgo de sesgos.

Los aspectos económicos también deben ser considerados al plantear recomendaciones clínicas ya que éstas se presentan para que realmente puedan ser aplicadas en los pacientes así como propuestas ante diferentes sistemas de organización sanitaria.

El Grupo que Desarrolla las Guías NICE (GDG-NICE) utiliza un método de análisis de costo-efectividad, por el cual la unidad de efectividad, Años de Vida Ajustada a Calidad (QALY) comprende el riesgo de muerte, así como parámetros de CVRS evaluados por el SF-36. El costo considera las dosis de AEE

necesarias para alcanzar determinada Hb objetivo, así como otros costos directos vinculados al tratamiento de la anemia. Los cálculos están basados en datos procedentes de estudios prospectivos con grupo control seleccionado al azar que los incluyen, referidos a pacientes portadores de ERC-ND. El GDG-NICE encontró que el tratamiento con AEE que pretende Hb objetivo > 12 g/dl no es costo efectivo si se lo compara con un objetivo de Hb < 12 g/dl. El tratamiento con objetivo menor (entre 9 y 12 g/dl) implica menor costo económico y mejor evolución, expresada ésta en años de vida ajustados a calidad. Esta conclusión fue considerada vigorosa una vez expuesta a varios análisis de sensibilidad⁽²³⁾.

Tonelli y col.⁽²⁴⁾ estimaron la relación costo/efectividad del tratamiento con Epo con método similar pero con datos de pacientes en HD. Ellos encontraron que, comparando pacientes tratados con un objetivo de Hb entre 11 y 12 g/dl en relación a un objetivo de 9,5 a 10,5 g/dl, el costo por cada año de vida ganado ajustado a calidad (QALY) correspondió a 55.295 dólares americanos, lo que consideraron razonable. Ante objetivos más altos de Hb, el costo se incrementaba considerablemente en tanto los años de vida ganados ajustados a calidad eran mínimos. Los autores concluyeron que la pretensión de un objetivo de Hb superior a 12 g/dl en pacientes en HD tratados con Epo no resulta favorable desde la perspectiva del análisis de costo-efectividad.

A consecuencia de los resultados expresados se propone como límite superior del rango de Hb a alcanzar con AEE en pacientes portadores de ERC en cualquier etapa el valor de 12 g/dl, evitando en todo caso exceder intencionalmente un nivel de Hb de 13 g/dl.

Pero ¿cuál es el umbral inferior del rango deseado de Hb en estos pacientes?

Obviamente, no se puede recurrir más que a estudios observacionales para definirlo.

Hace una década, el estudio DOPPS, analizó la relación entre nivel de Hb y morbimortalidad en 5.591 pacientes en diálisis, procedentes de 5 países europeos, 84% de los cuales recibían Epo. Se encontró que los niveles de Hb más elevados se asociaban con menor riesgo relativo de muerte y de hospitalización, no obstante, el análisis de regresión de Cox utilizando rangos de Hb como variable categórica permite discernir que ese riesgo se acerca a la significación estadística cuando la concentración de Hb desciende de 10 g/dl⁽¹⁾. Más recientemente, el grupo del estudio DOPPS de Japón realizó análisis de supervivencia de pacientes en diálisis en base a los valores de Hb medidos cada 4 meses, tomados como variables dependientes de tiempo. Encontraron que tanto la concentración de Hb <9 g/dl como >12 g/dl se relacionaban a mal pronóstico vital luego del ajuste por variables de confusión. Así mismo hallaron que la población anciana (≥ 75 años) era capaz de tolerar niveles más bajos de Hb que los pacientes más jóvenes⁽²⁵⁾.

El análisis de la rama placebo del estudio TREAT con seguimiento de 2,3 años, evidenció que la mayoría de sus pacientes mantuvieron niveles de Hb estable sin AEE, necesitando algunos y por periodos cortos de "rescate" con Darbepoyetina α o transfusiones cuando se presentaban síntomas de anemia la Hb era ≤ 9 g/dl. Esos pacientes, diabéticos con ERC y FGe promedio de 34 ml/min/1,73 m² de superficie se mantuvieron en rango de Hb entre 9 y 11 g/dl (promedio=10,6 g/dl). Por lo tanto, el principal hallazgo de este estudio fue que la diferencia de 2 g/dl en la concentración de Hb entre las dos ramas no permitió evidenciar ningún beneficio relativo a complicaciones CV o renales como consecuencia de la corrección de la anemia, y sugiere que el umbral inferior del rango de Hb deseado puede ser inferior a los 11 g/dl planteados en GPC previas⁽²⁶⁾.

Johansen y col.⁽²⁷⁾ realizaron una revisión sistemática acerca de la presencia y grado de fatiga antes y después del tratamiento con AEE en pacientes adultos en diálisis de mantenimiento, seleccionando 15 trabajos que utilizaban diferentes métodos válidos para estimar ese parámetro de CVRS. Los autores evaluaron el cambio porcentual del score de fatiga observado en cada uno de los estudios y lo relacionaron, respectivamente, a los cambios de Hb entre el nivel basal y el nivel logrado luego de tratamiento con AEE. Los estudios que referían Hb basal <10 g/dl y corrección parcial de la anemia hasta un mínimo de Hb ≥ 10 g/dl mostraron en promedio 34,6% de mejora en parámetros de fatiga. Los estudios con Hb basal ≥ 10 g/dl y ≥ 1 g/dl de ascenso del nivel de Hb mostraron mejora de la fatiga del orden de 5,5 %, mientras que un ascenso de Hb < 1 g/dl se asociaba a aparente empeoramiento del síntoma (0,7%). Esta revisión concluye que la evidencia disponible sugiere que el tratamiento con AEE se asocia a mejora, entre moderada e importante, de la fatiga observada en los pacientes antes del tratamiento y que dicha mejora se mantiene con Hb de mantenimiento ≥ 10 g/dl.

Este concepto coincide con lo observado por otros estudios relativos a la variación de parámetros de CVRS con el tratamiento de la anemia, los que manifiestan su mayor grado de mejoría cuando la Hb de los pacientes alcanza el rango entre 10 y 12 g/dl ^(20,22).

El Comité de Anemia de la SLANH considera que un rango de Hb entre 10 y 12 g/dl es un objetivo adecuado, seguro y accesible para el tratamiento de la anemia con AEE en la mayoría de pacientes portadores de ERC en cualquier etapa de la misma. Asimismo, creemos que dicho tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta la edad, otras situaciones comórbidas y antecedentes del paciente, sus necesidades funcionales y expectativas personales, así como la dosis necesaria para compensar la anemia.

Una reciente revisión del estudio CHOIR sugiere que el nivel de Hb no sería responsable de los efectos deletéreos encontrados al pretender su normalización, sino lo sería la elevada dosis de AEE necesaria para alcanzar el objetivo del estudio ⁽²⁸⁾. Este análisis muestra que aquellos pacientes que debían alcanzar niveles más altos de Hb utilizaban mayores dosis de AEE, así mismo, dentro del grupo que debía alcanzar el objetivo menos elevado, los que necesitaron mayores dosis también presentaron más complicaciones, sugiriendo que las complicaciones estarían más asociadas a las dosis elevadas de AEE que al nivel alcanzado de Hb. Asimismo, un análisis por meta-regresión en base a 31 estudios seleccionados que aportaban datos de 12.956 pacientes con ERC, concluyó que las dosis elevadas de AEE estarían asociadas al riesgo de muerte por todas las causas y a las complicaciones cardiovasculares de modo independiente del valor de la Hb⁽²⁹⁾.

Los pacientes portadores de ERC que habitan zonas con altitud mayor a 2.000 metros deberían ser tratados para alcanzar un objetivo de Hb corregido según la pauta de la OMS referida en el Capítulo 1 de esta guía. No obstante, no existiendo aún evidencia clínica publicada que evalúe sus riesgos y beneficios nos limitamos a sugerir que se realice en LA la investigación correspondiente.

Un grupo especial de pacientes está constituido por aquéllos que presentan anemia falciforme asociada a la ERC, en quienes el valor máximo de Hb (ya sea con transfusiones o con AEE o con su asociación) no debe superar 10 g/dl, por los problemas de hiperviscosidad⁽³⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Locatelli F, Pisoni R.L, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L et al. Anaemia in five European countries and associated morbidity and mortality among haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(1):121-132.
2. Portolés J, Gorriz JL, Rubio E, de Alvaro F, García F, Alvarez-Chivas V et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/K/DOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrology.*2013;14:2.doi:10.1186/1471-2369-14-12.
3. Jurkovic C, Abramson JL, Viola L, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the Prospective Community-Based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(11):2919-2925.
4. Dmitrieva O, Lusignan S, Macdougall IC, Gallagher H, Tomson C, Harris K et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrology.* 2013;14 :24. doi: 10.1186/1471-2369-14-24.
5. Valderrábano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;(Suppl 3):23-28.
6. Klinger AS, Fishbane S, Finkelstein FO. Erythropoietic stimulating agents and quality of patient's life: individualizing anemia treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(2):354-357.
7. Fort J, Cuevas X, García F, Pérez-García R, Lladós F, Lozano J et al. ANSWER study. Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2702-2710.
8. Stripoli GFM, Craig JC, Manno C, Schena FP. Hemoglobin targets for the anemia of chronic kidney disease: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):3154-3165.
9. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, Barrett B, Ethier J, Carlisle E et al. 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.
10. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2180-2189.

11. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. 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(9):584-590.
12. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 355(20):2085-2098.
13. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Burger HU et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-2084.
14. Pfeffer M, Burdmann EA, Cooper DE, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-2032.
15. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):23-33.
16. Jing Z, Weijie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 7(8): e43655.
17. Gouva C, Nilolopoulos P, Loannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004;66(2):753-760.
18. Rossert J, Levin A, Roger SD, Horl LWH, Fouqueray B, Gassamnn-Mayer C et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):738-750.
19. Lefebvre P, Vekeman F, Sarokhan B, Enny C, Provenzano R, Cremieux PY. Relationship between hemoglobin level and quality of life in anemic patients with chronic kidney disease receiving epoetin alfa. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1929-1937.
20. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease. a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009;169(12):1104-1112.
21. Leaf DE, Goldfarb DS. Interpretation and review of health-related quality of life data in CKD patients receiving treatment for anemia. *Kidney Int.* 2009;75(1):15-24.
22. Collister D, Komenda P, Hiebert B, Gunasekara R, Xu Y, Eng F et al. The effect of erythropoietin-stimulating agents on health-related quality of life in anemia of chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2016;164(7):472-478.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Anaemia management in chronic kidney disease: rapid update 2011. Appendix C. Cost-effectiveness analysis of optimal treatment target for the 2011 rapid update. London: Royal College of Physicians (UK), 2011. NICE Clinical Guidelines, 114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65531/>.
24. Tonelli M, Winkelmayr WC, Jindal K, Owen WF, Manns BJ. The cost effectiveness of maintaining higher hemoglobin targets with erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003;64(1):295-304.
25. Hanafusa N, Nomura T, Hasegawa T, Nangaku M. Age and anemia management: relationship of hemoglobin levels with mortality might differ between elderly and nonelderly hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(12):2316-2326.
26. Skali H, Lin J, Pfeffer MA, Chen CY, Cooper ME, McMurray JJ et al. Hemoglobin stability in patients with anemia, CKD, and type 2 diabetes: an analysis of the TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy) placebo arm. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):238-246.
27. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2418-2425.
28. Szczech AL, Barnhart H, Inrig J, Reedan D, Saap S, Califf R et al. Secondary analysis of de CHOIR trial epoetin-alfa dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int.* 2008;74(6):791-798.
29. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos T, 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.
30. Ricard Andrés MP, Villegas A. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Grupo de Eritropatología. Guía de manejo de las enfermedades falciformes. Madrid: Grupo de Acción Médica, 2009. http://www.hematologiamadrid.org/wpcontent/uploads/2017/01/Guia_Falciforme_2010.pdf

CAPITULO 4: TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS: INDICACIONES, DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

19. **Se recomienda considerar el tratamiento con AEE para los pacientes adultos con ERC que presentan Hb menor de 10 g/dl, cuando otras causas de anemia han sido excluidas y las reservas de hierro son las adecuadas (1B).**

20. Se recomienda que la dosis y frecuencia de los AEE en la fase de corrección sean determinadas por la Hb inicial del paciente y su velocidad de ascenso con el tratamiento, por la clase de medicamento usado y por las circunstancias clínicas del paciente (1B).
21. Se sugiere que la vía de administración de los AEE, SC o IV, se determine considerando la etapa de la ERC, la eficacia y seguridad de uso, así como el tipo de medicamento indicado (2B).
22. Se sugiere evaluar la respuesta al tratamiento en base a la concentración mensual de Hb (2C).
 - 22.1. En la fase de corrección, si a las 4 semanas del inicio del tratamiento el incremento de la Hb es >1 g/dl se recomienda reducir la dosis en un 25%; si fuera < 1 g/dl se recomienda aumentar la dosis del AEE en 25%; si es >2 g/dl, reducirla en 25% hasta alcanzar el objetivo de 10-12 g/dl.
 - 22.2. La dosis de mantenimiento y la frecuencia de administración del AEE deberán ser ajustadas para mantener la Hb en el nivel deseado.
23. Si de manera no intencional la Hb se mantiene ≥ 13 g/dl, se recomienda suspender temporalmente o reducir la dosis o la frecuencia de administración de AEE hasta que su concentración alcance el objetivo de 10 - 12 g/dl (1A).
24. No se deben hacer cambios en las dosis de los AEE en períodos menores de un mes, para evitar la variabilidad de la Hb, factor descrito como predictor de mortalidad en pacientes en diálisis (2C).

JUSTIFICACIÓN.

En los últimos 25 años el uso de los AEE ha demostrado ser un tratamiento eficaz y seguro para la anemia en pacientes con ERC. El uso de AEE es recomendado en todas las fases de la ERC, incluyendo pacientes que están en diálisis y aquellos con trasplante renal que presenten Hb < 10 g/dl, después de descartar otras causas de anemia⁽¹⁻⁵⁾. Las posibles causas de anemia en la ERC incluyen: deficiencia absoluta y funcional de hierro, diálisis inadecuada, infecciones, neoplasias, sangrados crónicos, hemólisis, hiperparatiroidismo secundario severo, intoxicación por aluminio, desnutrición, deficiencias de folatos y/o vitamina B12 (ver capítulo 1).

Al decidir utilizar AEE, se deben considerar los beneficios de la corrección de la anemia (reducción en la necesidad de transfusión sanguínea, mejoría en la calidad de vida, disminución de la morbimortalidad)^(6,7) y los riesgos relacionados con estos medicamentos (aumento de la presión arterial, riesgo de eventos trombóticos, entre otros)⁽⁶⁻¹³⁾. La administración de AEE debe ser particularmente cautelosa en pacientes con historia previa de accidente vascular encefálico o neoplasia, visto el aumento del riesgo de eventos trombóticos en esa población⁽¹¹⁾.

Los AEE disponibles comercialmente en LA incluyen Epo α y β , Darbepoetina α y la metoxipolietilenglicol-eritropoyetina β que se designa como activador continuo del receptor de eritropoyetina (C.E.R.A.). Vale resaltar que la eficacia y la seguridad de los AEE actualmente comercializados son semejantes entre todos ellos⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. La Epo, tanto α como β , son eficaces y seguras, su vida media es corta, siendo utilizadas 1 a 3 veces por semana⁽¹⁾. La Darbepoetina α tiene una vida media más larga, pudiendo utilizarse dos veces al mes, con resultado clínico comparable a la eritropoyetina recombinante⁽¹⁹⁾. El C.E.R.A. tiene una vida media todavía mayor que la anterior, permitiendo la administración mensual⁽²⁰⁾.

Los AEE biosimilares han tenido un amplio uso, sin embargo los datos disponibles en cuanto a seguridad y efectividad son escasos y en general de baja calidad, por lo que no ofrecen información suficiente para evaluar tanto los beneficios como sus riesgos⁽²¹⁾.

La vía IV es más cómoda para los pacientes en HD, pero se requiere dosis mayor a la administrada por vía SC excepto para el C.E.R.A. cuya dosis es la misma. Es importante considerar que existen evidencias que la administración de Epo por vía SC es más eficiente que la IV^(22,23). Para pacientes con ERC-ND, en DP y trasplantados, la vía SC es la de elección.

Las dosis, frecuencia y vía de administración de los AEE obedecen a las características farmacodinámicas de la molécula utilizada, las condiciones clínicas y la opción de los pacientes^(24, 25). Una serie de nuevas moléculas de AEE están siendo estudiadas con resultados preliminares muy alentadores.

Entre estos medicamentos, los estabilizadores de los factores inductores de hipoxia se encuentran en fase 3 de estudios clínicos y son administradas por vía oral una a tres veces por semana⁽²⁶⁾.

La dosis inicial de AEE para la corrección de la anemia depende principalmente de la severidad de la anemia y de la molécula a ser utilizada (**tabla 10**). Se recomienda un aumento gradual de la Hb hasta el nivel definido como objetivo. Durante la fase de corrección, el valor de la Hb debe ser monitoreado todos los meses.

Se deben considerar ajustes en las siguientes situaciones: 1) si en la fase de corrección de la Hb y después de 4 semanas de tratamiento la Hb permanece por debajo de 10 g/dl y no hay aumento de 1 g/dl, se recomienda incrementar la dosis en 25%; 2) si el aumento mensual de la Hb es >1 g/dl se recomienda reducir 25% de la dosis de AEE, sin suspender su administración; 3) Si la Hb estuviera ≥ 13 g/dl se recomienda suspender temporalmente o reducir la dosis en 25-50% hasta obtener un descenso de Hb a una concentración de por lo menos 12 g/dl.

En caso que fuera necesaria una suspensión transitoria, cuando se reinicie la medicación se debe indicar una dosis equivalente al 25%-50% de la previamente administrada. No se deben hacer cambios en las dosis de los AEE en períodos menores de un mes, para evitar la variabilidad de la Hb, factor descrito como predictor de mortalidad en pacientes en diálisis^(3,27).

BIBLIOGRAFIA.

1. Moist LM, Foley RN, Barret BJ, Madore F, White CT, Klarenbach SW et al. Clinical Practice Guidelines for evidence-based use of erythropoietic stimulating agents. *Kidney Int.* 2008;(Suppl 110):12-18.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;(Suppl 3):1-146.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;(Supp 2):279-335.
4. Carlini R, Andrade L, Bregman R, Campistrús MN, Chifflet L, Correa-Rotter R et al; Comité de Anemia de la SLANH. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología Latinoamericana.* 2009;13(2):1-30.
http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=224
5. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D et al. Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1346-1359.
6. Robinson BM, Joffe MM, Berns JS, Pisoni RL, Port FK, Feldman HI. Anemia and mortality in hemodialysis patients: Accounting for morbidity and treatment variables updated over time. *Kidney Int.* 2005;68(5):2323-2330.
7. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *BMJ.* 1990;300(6724):573-578.
8. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. 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(9):584-590.
9. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Burger HU et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2071-2084.
10. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-2098.
11. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al.; TREAT Investigators. A trial of Darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361(21):2019-2032.
12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153(1):23-33.
13. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL et al: Practice Guideline Update Committee. American Society of Hematology/American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood.* 2010;116(20):4045-4059.
14. Suttrop MM, Hoekstra T, Mittelman M, Ottl I, Franssen CF, Dekker FW. Effect of erythropoiesis-stimulating agents on blood pressure in pre-dialysis patients *Plos One* 2013;8(12):e84848. doi: 10.1371/journal.pone.0084848.
15. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with chronic kidney disease: systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):69-74.

16. Winkelmayr WC, Chang TI, Mitani AA, Wilhelm-Leen ER, Ding V, Chertow GM, et al. Longer-term outcomes of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with ESRD initiating hemodialysis: a quasi-experimental cohort study *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):106-113.
17. Alsalimy N; Awaisu A. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa for anemia in non-dialysis-dependent CKD: a systematic review. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1115-1125.
18. Hahn D, Cody JD, Hodson EM. Frequency of administration of erythropoiesis stimulating agents for the anaemia of end-stage kidney disease in dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD003895. doi:10.1002/14651858.CD003895.pub3.
19. Locatelli F, Canaud B, Giancardy F, Martin-Malo A, Baker N, Wilson J. Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo). *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(2):362-369.
20. Besarab A, Salifu MO, Lunde NM, Bansal V, Fishbane S, Dougherty FC et al. 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 Therap.* 2007;29(4):626-639.
21. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(12) :CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.
22. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. for the Department of Veterans Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(9):578-583.
23. Jensen JD, Madsen JK, Jensen LW. Comparison of dose requirement, serum epoetin and blood pressure following intravenous and subcutaneous epoetin treatment of dialysis patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996 ;50(3):171-177.
24. Vercaigne LM, Collins DM, Penner SB. Conversion from subcutaneous to intravenous erythropoietin in a hemodialysis population. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(8):895-900.
25. Albitar S, Meulders Q, Hammoud H, Soutif C, Bouvier P, Pollini J. Subcutaneous versus intravenous administration of erythropoietin improves its efficiency for the treatment of anaemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;(Suppl 6):40-43.
26. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1665-1673.
27. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbanes S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3164-3170.

CAPITULO 5: COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS.

25. Se sugiere que antes de decidir la indicación de AEE, se realice un balance entre sus beneficios (reducción de transfusiones, mejora de los síntomas de anemia) y sus riesgos potenciales (HTA, AVE, trombosis venosas), en cada caso individual (*1B*).
26. Se sugiere que los beneficios y los riesgos del tratamiento con AEE sean informados por el médico y discutidos con el paciente, así como con su familia (o cuidadores) (*Sin Grado*).
27. Se sugiere iniciar el tratamiento con AEE luego de normalizar las cifras de presión arterial (*2C*).
28. Si durante el tratamiento con AEE se instala un inadecuado control de la HTA, se recomienda (*1B*):
 - 28.1. Iniciar tratamiento antihipertensivo o incrementar la dosis si el paciente ya lo estaba recibiendo.
 - 28.2. Adecuar el peso seco con ultrafiltración si el paciente está en diálisis o tratar la presencia de edemas en pacientes con ERC-ND.
 - 28.3. Evitar el ascenso brusco de la Hb durante el uso de AEE para prevenir los episodios de incremento en la PA.
29. Se recomienda máxima cautela si se decide usar AEE en pacientes portadores de ERC asociada a:
 - 29.1. Antecedente de AVE (*1B*).
 - 29.2. Neoplasia activa, particularmente si una cura es posible (*1B*).
 - 29.3. Antecedente de neoplasia (*2C*).

- 30. Se recomienda suspender la administración de AEE ante el diagnóstico de Aplasia Pura de Células Rojas inducida por estos medicamentos (IA).**
La anemia, en estos casos, deberá ser tratada con transfusiones de glóbulos rojos según se necesiten.

JUSTIFICACIÓN.

La introducción del tratamiento con Epo desde 1986 y de otros AEE más recientemente, ha significado el aporte más importante al tratamiento de la ERC avanzada desde el advenimiento de la diálisis de suplencia. Ha resultado eficaz para incrementar la Hb con lo cual se redujo la necesidad de transfusiones en esta población, contribuyendo a mejorar su morbilidad y calidad de vida. No obstante, el uso de AEE ha estado asociado a efectos adversos desde el comienzo, fundamentalmente representados por HTA severa, trombosis del acceso vascular y mortalidad de causa cardiovascular de pacientes en HD⁽¹⁻⁵⁾.

Mortalidad y complicaciones cardiovasculares.

Un meta-análisis publicado en 2007, sobre 5.143 pacientes procedentes de 9 ensayos clínicos con al menos 12 meses de seguimiento, evidenció mayor riesgo de muerte por todas las causas (RR=1,17, IC 95%: 1,01-1,35; p=0,031) así como de trombosis del acceso vascular (RR=1,34, IC 95%: 1,16-1,54; p=0,0001) en el grupo de pacientes sometidos a Hb más elevada comparado con el grupo con Hb más baja⁽⁶⁾. Por otra parte, pacientes en HD que tienen naturalmente una concentración elevada de Hb no presentan esos riesgos como los observados en pacientes con Hb elevada tratados con AEE⁽⁷⁾.

Importantes estudios prospectivos controlados con selección aleatoria, evidencian que la corrección completa de la anemia con AEE en pacientes portadores de ERCND genera beneficio mínimo o ausente en la calidad de vida pero se asocia a mayor riesgo de HTA, AVE y complicaciones tromboembólicas⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Un meta-análisis de 2010, realizado sobre 27 estudios y 10.452 pacientes, confirmó esos hallazgos al evidenciar que el tratamiento con AEE con objetivo de Hb más alto se asociaba a mayor riesgo de AVE (RR=1,51, IC 95%:1,03-2,21), HTA (RR=1,67, IC:1,31- 2,12), y trombosis del acceso vascular (RR=1,33, IC:1,16-1,53) comparando con objetivo de Hb más bajo⁽¹¹⁾. No evidenció diferencias significativas en relación a riesgo de muerte por todas las causas, eventos CV severos ni velocidad en la necesidad de tratamiento sustitutivo, no obstante, los puntajes estimados para cada uno de los criterios evolutivos analizados favorecían al grupo con objetivo de Hb menor sin observarse beneficio clínico relevante para el grupo asignado a Hb más alta. El meta-análisis acumulativo más reciente, de 2012, encontró una diferencia en el límite de la significación estadística al analizar el riesgo de muerte comparando los grupos de pacientes con Hb objetivo alta versus Hb baja (18 estudios, 9.859 pacientes; RR 1,10; IC 95%: 1,00-1,21; p = 0,05). El valor de Hb alcanzada en los grupos de Hb alta era 12 a 13 g/dl mientras se hallaba alrededor de 9 a 10 g/dl en los grupos de Hb baja. En general, el objetivo de Hb alta se alcanzaba con dosis mayores de AEE en tanto los grupos con Hb baja usaban dosis menores. Este estudio asimismo confirmó hallazgos previos, ya que los pacientes tratados para alcanzar Hb alta presentaron mayor riesgo de AVE (RR=1,73; IC 95%: 1,31-2,29) y de HTA (RR=1,4; IC 95%: 1,11-1,75)⁽¹²⁾.

Estas complicaciones del tratamiento pueden depender de la elevada concentración de Hb alcanzada *per se*, del empleo de dosis muy altas de AEE, de la variabilidad de la Hb en el tiempo, de un efecto directo, no sólo eritropoyético de la hormona, o como resultado de la comorbilidad asociada que suelen presentar los pacientes portadores de ERC avanzada⁽¹³⁻²⁰⁾.

La HTA es el efecto secundario más frecuente del tratamiento con AEE. Se manifiesta porque alto porcentaje de los pacientes tratados con AEE necesitan incrementos de la dosis del antihipertensivo habitual o bien por la reaparición de la HTA que estaba previamente controlada. Los principales factores de riesgo para esta complicación son: HTA preexistente, severidad de la anemia pre tratamiento con AEE, el rápido aumento de la Hb y la presencia de riñones nativos. Pero importa destacar que este efecto adverso se puede controlar con medicación eficaz y/o adecuada ultrafiltración por diálisis para mantener el peso seco adecuado⁽²¹⁾. Un estudio observacional realizado sobre 502 nuevos pacientes de

25 clínicas de cuidados prediálisis confirmó el efecto hipertensivo del tratamiento con AEE ya que los pacientes tratados recibían más medicación antihipertensiva que aquellos no tratados. Sin embargo, no existía diferencia significativa entre la PA de los pacientes que recibían o no recibían AEE, controlándose eficazmente el aumento tensional con medicación⁽²²⁾.

El riesgo de trombosis del acceso vascular asociado al uso de AEE ha sido observado en múltiples estudios y meta-análisis y se lo ha vinculado al valor elevado de Hb así como se ha presentado con mayor frecuencia en los injertos protésicos en relación a las fistulas nativas^(4,6,11). Por lo tanto, se debe prestar atención especial a los niveles crecientes de Hb durante el tratamiento con AEE sin superar los valores recomendados. Por otra parte, la calidad y tipo del acceso vascular así como la existencia de una estenosis no diagnosticada en la fístula arterio-venosa puede ser su causa subyacente, en cuyo caso la eventual trombosis es independiente del empleo de los AEE⁽²³⁾.

Cáncer

Las Guías KDIGO 2012 y ERBP 2013 coinciden en expresar una advertencia sobre el uso de AEE en pacientes con cáncer y ERC, para lo cual se basan en el análisis secundario del estudio TREAT. Éste mostró que 7,4% de los pacientes en tratamiento con Darbepoetina α fallecían por cáncer cuando existían antecedentes de enfermedad neoplásica, versus 0,6% en el grupo placebo^(10, 23 - 24).

En pacientes con cáncer y sin ERC se observó también esta complicación asociada al tratamiento con AEE. En el 2008 se publicó una extensa revisión para evaluar riesgo de mortalidad y de tromboembolismo venoso asociados a la administración de AEE como tratamiento de la anemia de pacientes con cáncer de órgano sólido. Fueron analizados 51 estudios clínicos (13.611 pacientes) que brindaban datos de sobrevida y 38 estudios (8.172 pacientes) con información sobre tromboembolismo venoso. Los pacientes con cáncer que recibían AEE presentaron mayor riesgo de tromboembolismo venoso (RR=1,57; IC 95%: 1,31-1,87) así como de mortalidad (RR=1,10; IC 95%: 1,01-1,20)⁽²⁵⁾.

Una reciente actualización de las guías European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sugirió que el uso de AEE no está contraindicado en pacientes con cáncer siempre y cuando se sigan las direcciones de esa guía⁽²⁶⁾. Un análisis realizado entre los años 2000-2011 de las tendencias sobre la prescripción de AEE en pacientes en HD con cáncer, muestra que han sido indicados con frecuencia extremadamente alta⁽²⁷⁾.

Según la American Society of Clinical Oncology y la American Society of Hematology, el incremento en el riesgo de la mortalidad por cáncer se presenta con Hb elevada y sin bien es cierto que no existen suficientes estudios para determinar con seguridad el rango óptimo de Hb, sugieren que iniciar el tratamiento con AEE con Hb <10 g/dl hasta alcanzar un nivel máximo de 12 g/dl sería lo más prudente⁽²⁸⁾. Esta recomendación fue elaborada para pacientes que no tienen ERC, sin embargo este Comité propone que, mientras no existan nuevas evidencias se debería aplicar también en los pacientes afectados de cáncer y ERC, independientemente de su etapa evolutiva

De modo que, considerando las evidencias disponibles sugerimos ser prudentes con el uso de AEE en pacientes portadores de ERC asociada a un neoplasma en actividad, especialmente en aquellos casos en que es posible un tratamiento y cura del cáncer.

Aplasia Pura de Células Rojas

Se caracteriza por agravación rápida de la anemia durante el tratamiento con AEE asociado a: recuento reticulocitario <10⁴/ mm³, ausencia de precursores eritroides en la médula ósea con producción normal de megacariocitos y granulocitos, así como presencia de anticuerpos neutralizantes anti-AEE. La anemia deberá ser tratada con transfusiones de glóbulos rojos si se necesitan. Se plantea esta grave complicación en pacientes tratados con AEE durante más de 4 semanas en quienes se observa una rápida declinación de la Hb, mayor o igual a 0,5 g/dl por semana, y/o requieren transfusiones de 1-2 unidades de glóbulos rojos semanales para mantener Hb aceptable⁽²⁹⁾.

En estos casos el estudio de lámina periférica muestra recuento reticulocitario menor a 10⁴/mm³, con recuento normal de plaquetas y leucocitos, el examen de médula ósea muestra hipoplasia o ausencia de precursores eritroides (menos de 5% de eritroblastos con celularidad normal y bloqueo de la maduración de los precursores de células rojas), y el estudio de anticuerpos neutralizantes de AEE es

positivo, lo que confirma el diagnóstico de aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos.

Los primeros casos fueron reportados con el uso de Epo α . Su patogenia ha sido atribuida a múltiples causas: relacionadas al paciente, al producto farmacológico per se o sus agregados, a la ruta de administración, al manejo o almacenamiento inapropiado⁽³⁰⁾. En los últimos años, para determinar la incidencia de nuevos casos de APCR se estableció en Europa el registro "Prospective Immunogenicity Surveillance Register"(PRIMS). Un reciente análisis del registro demostró que la incidencia de APCR no fue diferente entre Epo α y otros tipos de eritropoyetina.⁽³¹⁾ Se han establecido criterios para su diagnóstico y tratamiento y en caso de presentarse una APCR se ha definido no emplear otros AEE, pues existe una reacción cruzada por anticuerpos anti-Epo entre ellos⁽³²⁻³⁴⁾.

El peginesatide fue inicialmente propuesto para el tratamiento de la APCR sin embargo fue retirado por la FDA por reacciones anafilácticas y por HTA severa⁽³⁵⁾.

Se han comunicado estudios con muy pocos casos de APCR tratados con ciclosporina o rituximab, sin embargo no existe suficiente evidencia aún para recomendarlos.

Progresión de la enfermedad renal crónica.

El efecto de la corrección de la anemia sobre la función renal y la progresión de la ERC ha sido estudiado hallándose datos contradictorios, ya que algunos autores encuentran que el tratamiento con AEE es capaz de prevenir el deterioro de la función renal mientras otros sugieren efectos potencialmente deletéreos⁽³⁶⁻³⁸⁾. El uso de AEE se ha extendido a la población portadora de ERC-ND cuando su anemia le genera morbilidad, deterioro de la calidad de vida y necesidad de transfusiones, de modo que es importante definir si existe riesgo de deterioro funcional relacionado a su uso. Una revisión sistemática y meta-análisis realizada en base a 19 estudios controlados (n = 8.129 participantes con ERC en etapas 1-4), no encontró evidencia que el tratamiento con AEE afectara la función renal en comparación al uso de placebo o ningún tratamiento. No hubo diferencia entre grupos con y sin AEE en el riesgo de necesitar tratamiento sustitutivo (RR= 0,97; IC 95%: 0,83 - 1,20 [17 estudios con 8.104 participantes]), ni en la variación de la tasa de FGe (Diferencia Promedio= -0,45; IC 95%: -2,21 a 1,31, [9 ensayos y 1.848 participantes]). Más aún, no se observó diferencia significativa en riesgo de mortalidad (RR= 1.10; IC 95%: 0,90 - 1,35; [16 estudios, n = 8.082 pacientes])⁽³⁹⁾.

Recientemente, el Grupo Cochrane realizó una nueva revisión con el objetivo de definir si el tratamiento con AEE en pacientes con ERC-ND tenía algún efecto sobre el período que transcurre hasta el comienzo de su diálisis. El estudio evidenció que el tratamiento con AEE fue eficaz en mejorar la anemia y reducir el número de pacientes transfundidos, al tiempo que la mayoría de las medidas de progresión de la enfermedad renal no mostraron diferencia significativa entre la población tratada con AEE y la que no recibió tratamiento. De modo que no se ha demostrado hasta la fecha un efecto negativo del tratamiento con AEE sobre la progresión de la ERC⁽⁴⁰⁾.

Otros riesgos

Los casos de convulsiones fueron informados en las etapas iniciales del empleo intravenoso de los AEE a dosis muy elevada⁽⁴¹⁾. Se sugiere administrarlos con precaución e iniciar con dosis baja si el paciente tiene antecedentes de convulsiones o secuelas de AVE.

Se ha señalado la posible progresión de la retinopatía diabética proliferativa por AEE, pero esta complicación no ha sido demostrada de manera fehaciente⁽⁴²⁾.

Este Comité sugiere que cada vez que se considere indicar AEE se realice un balance entre los beneficios esperados para cada paciente individual y los riesgos potenciales vinculados a su uso.

BIBLIOGRAFIA.

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986;11(8517):1175-1178.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JF, Adamsom JW. Correction of anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med*. 1987;316(2):73-78.

3. Valderrábano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. Predialysis survey on anemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(1):89-100.
4. Muirhead N, Laupacis A, Wong C. Erythropoietin for anaemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study (the Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrol Dial Transplant*. 1992; 7(8):811-816.
5. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM et al. 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(9):584-590.
6. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9559):381-388.
7. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM, Combe C, Fluck R, Mendelssohn D et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):358-365.
8. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006; 355 (20) :2085-2098.
9. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Burger HU et al. CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(20):2071-2084.
10. Pfeffer M, Burdmann EA, Cooper DE, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt K-U et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-2032.
11. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med*. 2010;153(1):23-33.
12. Jing Z, Weijie Y, Nan Z, et al. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 7(8): e43655. doi: 10.1371/journal.pone.0043655
13. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44: 866-876.
14. Rosner MH, Boltonn WK. The mortality risk associated with higher hemoglobin: is the therapy to blame? *Kidney Int*. 2008; 74: 695-697.
15. Szczech L, Barnhart H, Sapp S, Reedan D, Saap S, Califf R et al. A secondary analysis of the CHOIR trial shows that comorbid conditions differentially affect outcomes during anemia treatment. *Kidney Int*. 2010;77(3): 239-246.
16. Chaknos CM, Berns JS. Erythropoiesis-stimulating agents on Trial: are higher dosages causing harm? *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):6-8.
17. Koulouridis I, Alfayez 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.
18. Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collin AJ. Hemoglobin level variability: associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1205-1210.
19. Schneider A, Asmás G, Biggar P, Braún P, Dellanna F et al. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients. *Nephrology Research & Reviews*. 2010; 2-e: 1-5. DOI: 10.4081/nr.2010.e1
20. Ortega LM, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina 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):288-294.
21. Luft FC. Erythropoietin and arterial hypertension. *Clin Nephrol*. 2000;(Suppl 1):61-64.
22. Suttrop MM, Hoekstra T, Mittelman M, Ott I, Franssen CF, Dekker FW. Effect of erythropoiesis-stimulating agents on blood pressure in pre-dialysis patients. *PLoSOne* 2013; 8(12): e84848. doi: 10.1371/journal.pone.0084848
23. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;(Supp 2):279-335.
24. Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(6):1346-1359.
25. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*.2008;299(8):914-924.
26. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents. *Oncologist* 2008;(Suppl 3): 33-36.
27. Butler AM, Kshirsagar AV, Olshan AF, Nielsen ME, Wheeler SB, Brookhart MA. Trends in anemia management in hemodialysis patients with cancer. *Am J Nephrol*. 2015;42(3):206-215.
28. Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL et al. American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology Practice Guideline Update Committee. 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. *Blood*. 2010; 116(20):317-320.

29. Casadevall N. Antibodies against rHuEPO: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;(Suppl 5):42-47.
30. Macdougall IC, Roger SD, de Francisco A, Goldsmith DJ, Schellekens H, Ebberts H et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights. *Kidney Int*. 2012;81(8):727-732.
31. Macdougall IC, Casadevall N, Locatelli F, Combe C, London GM, Di Paolo S et al. Incidence of erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia: the Prospective Immunogenicity Surveillance Registry (PRIMS). *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(3):451-460.
32. Rossert J, Casadevall N, Eckardt KU. Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):398-406.
33. Pollock C, Johnson DW, Hörl WH, Rossert J, Casadevall N, Schellekens H et al. Pure red cell aplasia induced by erythropoiesis-stimulating agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):193-199.
34. Wish JB. Erythropoiesis-stimulating agents and pure red-cell aplasia: you can't fool Mother Nature. *Kidney Int*. 2011;80(1):11-13.
35. Bennett CL, Jacob S, Hymes JU, Usvayat LA, Maddux FW. Anaphylaxis and hypotension after administration of peginesatide. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2055-2056.
36. 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(2):753-760.
37. 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(2):307-312.
38. Garcia DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988; 85(16):6142-6146.
39. Covic A, Nistor I, Donciu M-D, Dumea R, Bolignano D, Goldsmith D. Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies. *Am J Nephrol*. 2014; 40(3):263-279.
40. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016;1:CD003266. doi:10.1002/14651858.CD003266.pub3.
41. Sundal E, Kaeser U. Correction of anaemia of chronic renal failure with recombinant human erythropoietin: safety and efficacy of one year's treatment in a European multicentre study of 150 haemodialysis-dependent patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1989;4(11):979-987.
42. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby L, Radcliff L, Carter T. A hypothesis: can erythropoietin administration affect the severity of retinopathy in diabetic patients with renal failure? *Am J Med Sci*. 2007;334(4):260-264.

CAPITULO 6: RESISTENCIA A AGENTES ESTIMULADORES DE ERITROPOYESIS Y TERAPIAS ADYUVANTES.

31. **Se recomienda considerar que existe resistencia al tratamiento con AEE cuando el paciente no alcanza o no mantiene la Hb deseada con dosis crecientes de AEE, en ausencia de carencia de hierro y otras causas de hipo-respuesta (1B).**
32. **Se recomienda investigar las causas de hipo-respuesta y tratarlas cada vez que sea posible. Las más frecuentes son (1B): Carencia de hierro.**
 - 32.2. **Incumplimiento del tratamiento (AEE/hierro).**
 - 32.3. **Inflamación y/o infecciones crónicas.**
 - 32.4. **Malnutrición y/o carencia de vitaminas.**
 - 32.5. **Diálisis inadecuadas.**
 - 32.6. **Hiperparatiroidismo secundario severo.**
 - 32.7. **Medicación concomitante.**
 - 32.8. **Patologías asociadas.**
33. **Se sugiere (2C):**
 - 33.1. **Durante la etapa de corrección de la anemia, no incrementar las dosis de AEE por encima del doble de la dosis máxima recomendada.**
 - 33.2. **Durante la etapa de mantenimiento, no aumentar más del doble de la dosis con la cual el paciente se mantuvo estable en el rango de Hb deseada.**

34. Se sugiere individualizar el tratamiento, considerando la relación entre riesgo y beneficio, en aquellos pacientes que mantienen una respuesta inadecuada a AEE aún luego de corregir las causas tratables de la misma (*Sin Grado*).

Las opciones son:

- 34.1. Mantener una concentración de Hb más baja que el objetivo habitual.
- 34.2. Si el paciente necesita mantener Hb en el rango previo, se podrá continuar con AEE tomando en cuenta las dosis requeridas y su eventual riesgo.
- 34.3. Transfusión de glóbulos rojos según necesidad.
35. Se sugiere no utilizar medicamentos coadyuvantes del tratamiento con AEE, tales como andrógenos, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, L-carnitina y pentoxifilina, excepto ante demostración o sospecha de su carencia específica (2B).

JUSTIFICACIÓN.

La resistencia a los AEE se ha definido de múltiples formas. Resistencia e hipo-respuesta, son términos similares que pueden equipararse con respuesta inadecuada. Conceptualmente, se considera resistencia o hipo-respuesta a los AEE cuando, durante su uso, el nivel de Hb alcanzado es inapropiadamente bajo en relación a la dosis administrada, requiriendo un significativo aumento de la misma para mantener el valor de Hb⁽¹⁾.

Un estudio realizado en 2008 en una cohorte de más de 138.000 pacientes de Medicare en HD, comparó 3 definiciones de respuesta disminuida a AEE: una de ellas considera exclusivamente la dosis, otra define la respuesta en base a dosis de AEE/peso, la tercera considera el "Índice de Resistencia" a AEE. Se encontró que la población que requiere dosis de AEE por encima del percentil 90, tiene similares condiciones comórbidas, independientemente de cuál de las tres definiciones se aplique, y que las condiciones que se asociaron más frecuentemente a requerimientos mayores fueron el sexo femenino, afroamericanos, edad menor de 40 años con nefropatías causantes de falla renal diferentes de diabetes o hipertensión y mayor tiempo en diálisis⁽²⁾.

Según diferentes recomendaciones de tratamiento de anemia en LA, la resistencia al uso de AEE, se define por la necesidad de dosis de Epo >300 UI/kg/sem, de Darbepoetina α de 1,5 μ g/kg/sem para poder mantener el nivel de Hb estable, dificultad en alcanzar el incremento deseado de Hb (1-2 g/dl/mes) o mantener la Hb objetivo con dosis de hasta 200 μ g/kg/sem^(1,3-5). La guía de práctica clínica KDIGO 2012 define hipo-respuesta a AEE como la incapacidad de alcanzar o mantener la Hb objetivo⁽⁶⁾. Se define como hipo-respuesta inicial, la ausencia de incremento esperado de Hb durante un mes de tratamiento con dosis adecuadas al peso corporal y se recomienda no aumentar más del doble de la dosis inicial de Darbepoetina α por incremento del riesgo de AVE^(6,7).

Se define como hipo-respuesta subsecuente o hipo-respuesta adquirida cuando, en pacientes que alcanzaron y mantuvieron el nivel objetivo de Hb con dosis estables del AEE, se requieren hasta 2 incrementos de 50% de la dosis habitual para intentar mantener el nivel de Hb⁽⁸⁾.

Un grupo que realizó comentarios sobre las guías KDIGO 2012, consideró más apropiado un periodo de 2 meses para la definición de hipo-respuesta a AEE, mientras se implementa el estudio de las causas⁽⁹⁾. La causa más frecuente es el déficit de hierro, ya sea absoluto o funcional, pero también otros factores influyen en la respuesta⁽¹⁰⁻¹³⁾. En el estudio de Gilbertson et al⁽²⁾, las comorbilidades más fuertemente asociadas a resistencia fueron el sangrado gastrointestinal y el cáncer.

En ausencia de déficit de hierro, se recomienda pesquisar y corregir, como causas principales de resistencia a AEE:

Incumplimiento del tratamiento (AEE/hierro).

El cumplimiento de las dosis de AEE y/o de hierro indicadas debe ser verificado, sobre todo cuando la medicación es administrada por el propio paciente o un cuidador en domicilio (DP o ERC en etapa 3-4), así como cuando el acceso a la medicación depende de los recursos propios del paciente^(1,14).

Inflamación y/o infecciones crónicas.

Los mediadores de inflamación liberados durante infecciones o enfermedades inflamatorias vuelven a los progenitores eritroides resistentes a los AEE, así como bloquean la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. Estas causas son factibles de ser tratadas y revertidas, por lo que ante resistencia a AEE deben pesquisarse focos de inflamación/infecciones no evidentes clínicamente. Se recomienda en estos casos mantener tratamiento sin aumentar las dosis de AEE⁽¹⁵⁾.

Malnutrición y/o carencia de vitaminas.

La ERC se asocia a múltiples causas de malnutrición y/o carencia de vitaminas, entre las que podemos: catabolismo proteico aumentado con disminución de su síntesis, insulino resistencia, estrés oxidativo, carencia de nutrientes específicos. Ya sea por pérdida durante la diálisis o carencia por otras causas, la desnutrición y el déficit de vitaminas (B12, ácido fólico, vitamina D), favorecen la respuesta inadecuada a AEE^(10-13,15).

Diálisis inadecuada.

La toxicidad urémica debido a una dosis de diálisis inadecuada es causa reconocida de resistencia a AEE, así como el daño mecánico a los eritrocitos durante el procedimiento. Estudios clínicos muestran que con dosis de diálisis adecuadas, los requerimientos de AEE son menores^(13,16).

En HD deben considerarse la calidad del agua y del concentrado de diálisis, verificar que ambos cumplan los requisitos de calidad, pesquisar la intoxicación con aluminio como causa de resistencia, el cumplimiento habitual de la prescripción (duración de las sesiones de HD, recambios en DP), el funcionamiento del acceso para diálisis, así como otras medidas de ahorro de sangre en relación al procedimiento en HD y las extracciones para estudios en cualquiera de las modalidades^(1,17).

Hiperparatiroidismo secundario severo.

Estudios clínicos han mostrado que el incremento de la PTH se asocia a una respuesta inadecuada a AEE por reducción de los progenitores eritroides en la médula ósea y menor supervivencia de los eritrocitos⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Medicación concomitante.

Agentes mielosupresores se han asociado a disminución en los niveles de Hb, así como la prescripción de IECA y ARAII^(10, 18-19).

Patologías asociadas.

Neoplasias, mielodisplasias, mieloma, hemoglobinopatías.

TEREPIAS ADYUVANTES.

El manejo de la anemia en la ERC ha contemplado otras medidas terapéuticas, además de la optimización en las terapias dialíticas, buena nutrición y aporte de hierro adecuado, que pueden secundar al tratamiento con los AEE.

Dentro de este grupo de terapias se encuentran:

- a) Ácido Fólico y Complejo B.
- b) Ácido Ascórbico.
- c) L-carnitina.
- d) Pentoxifilina y Estatinas.
- e) Andrógenos.

Un meta-análisis publicado en 2013 se propuso estudiar el efecto de las intervenciones para mejorar la anemia en pacientes resistentes a AEE que se hallaban ya sea en ERC etapa 5 o en diálisis. Sólo se encontraron 2 trabajos que cumplieran los criterios de inclusión, siendo la intervención en ambos diferente, por lo que no pudo concretarse el meta-análisis. Los autores no encontraron evidencia

adecuada para recomendar ninguna intervención capaz de mejorar la resistencia al tratamiento con AEE, concluyendo que se necesitan estudios controlados con selección aleatoria que permitan determinar la seguridad y eficacia de las intervenciones en esos pacientes.⁽²⁰⁾ Este argumento, así como los expresados más abajo determinan que no podemos recomendar ninguno de estos tratamientos con el fin de compensar la anemia de la ERC en pacientes resistentes a los AEE, excepto cuando se compruebe carencia de alguna de estas sustancias. Esta posición ha sido adoptada también por las guías KDIGO 2012 y NICE 2010^(6, 21).

Ácido Fólico, Vitaminas B6 y B12.

Si bien es cierto que estos medicamentos se prescriben de manera casi rutinaria en todo paciente con ERC, hasta el presente la evidencia que justifique su indicación es exigua. Su carencia es muy rara en pacientes con ERC-ND. Dado que son vitaminas hidrosolubles de bajo peso molecular pueden difundir a través del peritoneo y las membranas de HD, sobre todo las de "alto flujo". No obstante, la dieta actualmente poco restringida así como los depósitos hepáticos habitualmente repletos han permitido considerar que su suplementación resulte opcional más bien que rutinaria. Existe cierta evidencia que el uso de AEE aumenta el requerimiento de ácido fólico. Un estudio comunicó el desarrollo de hipo-respuesta a los AEE conjuntamente con macrocitosis en pacientes en HD. Pese a niveles normales de folato en plasma, se administró 10 mg/día de ácido fólico y se observó mejoría de la respuesta eritropoyética y disminución del volumen corpuscular medio en 8 pacientes⁽²²⁾.

Se sugiere evaluar los niveles de estas vitaminas cuando se detecta macrocitosis persistente. Para indicar suplementos de ácido fólico es conveniente medir la concentración de folato intraglobular en lugar de la plasmática⁽²³⁾.

Ácido Ascórbico.

Puede aumentar la liberación de hierro de la ferritina y del sistema retículo-endotelial, mejorando su utilización para la síntesis del Hemo. Además, se han descrito propiedades anti-oxidantes⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Dos meta-análisis, realizados en los años 2009 y 2011 sobre estudios controlados con asignación aleatoria demostraron que el suplemento de vitamina C aumentó los niveles de Hb con menor dosis de AEE así como mejoró el %ST en pacientes en HD⁽²⁷⁻²⁸⁾. Son análisis de buena calidad, pero incluyen pocos pacientes, con períodos de seguimiento breves y poblaciones muy heterogéneas. Los efectos secundarios fueron escasamente evaluados y ninguno de los estudios determinó oxalemia. Sólo uno de esos artículos fue realizado con una población de 42 pacientes en HD con hipo-respuesta a AEE y/o deficiencia funcional de hierro. Se evidenció beneficio al suministrar ácido ascórbico a dosis de 300 mg IV en cada sesión de diálisis durante 6 meses, observándose aumento de la Hb en el grupo tratado de 9,3 a 10,5 g/dl vs. 9,3 a 9,6 g/dl en el grupo control; los niveles de %ST aumentaron en el grupo tratado de 28,8 a 37,7% vs. 28,7 a 29,3% en el grupo control. La dosis de EPO se redujo de 477 a 429 vs. 447 a 477 UI/kg/sem⁽²⁹⁾.

Se ha reportado nivel elevado de oxalemia en pacientes en HD tratados con vitamina C oral⁽³⁰⁻³¹⁾. No hay evidencias sobre el uso de ácido ascórbico en DP.

L-carnitina.

Es un aminoácido hidrosoluble que actúa como cofactor para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga a través de la membrana mitocondrial, lo cual conduce a su oxidación y la consecuente producción de energía. Asimismo, favorece la conversión de acetil CoA la cual es tóxica y se acumula en la ERC. Algunos estudios han sugerido que puede haber deficiencia en los niveles plasmáticos de pacientes en DP y HD; no así en la diálisis peritoneal cíclica nocturna, terapia que se considera reduce los disturbios del metabolismo de L-carnitina que se presentan en la diálisis convencional. La información obtenida procede de pequeñas series de casos en las cuales se sugiere que la administración IV u oral de L-carnitina incrementa los niveles de Hb y/o reduce los requerimientos de AEE tanto en niños como en adultos con ERC, la mayoría de ellos en HD⁽³²⁻³³⁾.

Una revisión y meta-análisis exploratorio de 2002, evaluó el tratamiento con L-carnitina en pacientes en diálisis de mantenimiento. En 4 de 6 ensayos controlados de asignación aleatoria se observó que la dosis de AEE fue significativamente menor en el grupo tratado con carnitina comparado al grupo placebo, por lo que se sugirió su efecto beneficioso para el control de la anemia en HD ⁽³⁴⁾. Más recientemente se realizó uno de los estudios más importantes sobre el tema, multicéntrico, doble ciego, controlado con asignación aleatoria de 92 pacientes incidentes en HD, que recibieron placebo o 1 g de L-carnitina IV después de cada sesión de HD durante 1 año. La concentración plasmática de carnitina aumentó en el grupo tratado, de un promedio de $79 \pm 51 \mu\text{mol/L}$ a $258 \pm 137 \mu\text{mol/L}$, mientras en el grupo placebo descendió de $68 \pm 25 \mu\text{mol/L}$ a $53 \pm 24 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0,001$). Por otro lado, la evolución del Índice de

Resistencia a la Epo fue similar en ambos grupos (diferencia entre grupos: $P = 0,10$) Se concluyó que, si bien los niveles de carnitina descienden durante el primer año de HD, el tratamiento con L-carnitina no mejora la respuesta a la Epo ⁽³⁵⁾.

No se observaron efectos adversos con L-carnitina IV, pero la administración oral se ha asociado a convulsiones en algunos pacientes y hay preocupación por la acumulación de los productos de degradación potencialmente tóxicos por su uso a largo plazo ⁽³⁶⁻³⁷⁾.

El uso de DL-carnitina racémica se ha asociado a disfunción neuromuscular, esta forma de carnitina no debe ser administrada.

Las guías KDIGO 2012 y NICE 2015 han señalado que no existen suficientes evidencias para recomendar la administración de L-carnitina para el tratamiento de la anemia de la ERC^(6,18). Un meta-análisis más reciente confirma esta posición. En base a 49 estudios clínicos controlados de asignación aleatoria que incluían 1.734 pacientes, no fue posible confirmar los efectos de la L-carnitina descritos previamente sobre la Hb y las dosis de Epo, aunque sí se observó que su administración descendía significativamente la lipoproteína de baja densidad y la PCR⁽³⁹⁾.

Pentoxifilina y Estatinas.

Se han considerado por sus efectos anti-inflamatorios y el último como antioxidante sin embargo no hay evidencia suficiente hasta este momento para utilizarlos como terapia adyuvante a los AEE^(40 - 42).

Andrógenos.

Se utilizaron antes del advenimiento de los AEE con moderados resultados para tratar la anemia de la ERC. Se considera que los andrógenos mejoran la anemia por su capacidad de aumentar la producción de Eritropoyetina endógena en el parénquima renal remanente o bien por aumentar la sensibilidad de los progenitores eritroides a la hormona disponible⁽²²⁾. En la era de los AEE se realizaron varios estudios con andrógenos como coadyuvantes de los mismos, pero incluyendo pocos pacientes y con breves períodos de seguimiento. En 2014 se publicó una revisión y meta-análisis con el objetivo de determinar los beneficios y riesgos de los andrógenos para el tratamiento de la anemia de pacientes adultos con ERC. Sólo ocho estudios controlados con selección aleatoria que incluían 181 participantes fueron pasibles de análisis. Se encontró que el decanoato de nandrolona es capaz de aumentar la Hb de pacientes con riñón remanente al comparar con pacientes sin ningún tratamiento (2 estudios con 33 participantes: ascenso promedio de Hb = $1,04 \text{ g/dl}$, IC95% = $0,66 - 1,41$). En base a 3 estudios con 73 participantes, se encontró que el decanoato de nandrolona asociado a Epo logra mayor aumento del hematocrito al compararlo con Epo sola (diferencia promedio de hematocrito = $2,54\%$, IC95% = $0,96 - 4,12$). Los autores concluyen, ante la escasa calidad de estos resultados, que la evidencia es insuficiente para asegurar el beneficio del tratamiento con andrógenos para la anemia de la ERC ⁽⁴³⁾. No obstante, su uso podría estar indicado en varones mayores de 50 años con ERC y anemia, cuando los AEE no son accesibles en la región donde habita, controlando su eficacia y efectos colaterales⁽⁴⁴⁾.

El uso de andrógenos suele asociarse a efectos secundarios de importancia variable como acné, virilización, priapismo, peliosis hepática, anomalías en las pruebas de función hepática y riesgo de carcinoma hepatocelular. Por estos motivos no se aconseja utilizarlos como terapia coadyuvante a los AEE^(45 - 49).

BIBLIOGRAFIA.

1. Carlini R, Andrade L, Bregman R, Campistrús MN, Chifflet L, Correa-Rotter R et al. Comité de Anemia de la SLANH. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología Latinoamericana*. 2009;13(2):1-30. http://www.imbiomed.com/1/1/articulos.php?id_revista=224.
2. Gilbertson DT, Peng Y, Arneson TJ, Dunning S, Collins AJ. Comparison of methodologies to define hemodialysis patients hyporesponsive to epoetin and impact on counts and characteristics. *BMC Nephrology*. 2013;14:44. doi:10.1186/1471-2369-14-44.
3. Andrade L, Blanco C, Carone T, Demicheli H, Lancestremer G, Locatelli et al. ; Grupo de Trabajo Anemia. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Nefrología, 2015. http://san.org.ar/2015/docs/diag_trat_anemia_enf_renal_cronica.pdf
4. Abreu PF, Romão JE, Bastos MG. Uso de agentes estimuladores da eritropoiese. *J Bras Nefrol* 2014;(Suppl 1):19-23.
5. Pérez-Oliva JF, Magrans BC, Herrera VR, Vargas BA, Suárez MG, Piedra SP. 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. La Habana, MSP, 2013. <http://files.sld.cu/nefrologia/files/2013/06/guaidetratamiento-de-la-anemiaprovocada-por-la-enfermedad-renal-cronicaconae.pdf>
6. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;(Suppl 2):279-335.
7. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU et al. TREAT Investigators. A trial of Darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-2032.
8. Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA, McFarlane P et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 kdigo clinical practice guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):860-873.
9. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A et al. K/DOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):849-859.
10. Hörl WH. Adjuvant therapy in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;(Suppl 5):35-38.
11. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, Kovesdy CP. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;53(5):823-834.
12. Alves MT, Vilaça SS, Carvalho MDG, Fernandes AP, Dusse LMS, Gomes KB. Resistance of dialyzed patients to erythropoietin. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2015;37(3):190-197.
13. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, Aronoff GR. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):576-581.
14. Wazny LD, Stojimirovic B, Heidenheim P, Blake PG. Factors influencing erythropoietin compliance in PD patients. *Am J Kidney Dis* 2002;40(3):623-628.
15. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1672-1679.
16. Movilli E, Cancarini GC, Zani R, Camerini C, Sandrini M, Maiorca R. Adequacy of dialysis reduces the doses of recombinant erythropoietin independently from the use of biocompatible membranes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(1):111-114.
17. Blanco J, Castillo T, Chifflet L, Díaz L, Garat S, Larre P, Leiva G et al. Guía de gestión de calidad del agua para diálisis. 2 ed. Montevideo, Fondo Nacional de Recursos, 2014. Publicación Técnica 23. http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/publicaciones/FNR_guia_dialisis_2014.pdf
18. National Institute for Health and Care Excellence Anaemia management in chronic kidney disease: update 2015. (Clinical guideline ng8). London: 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng8>
19. Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B, Koroglu M, Covic A. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif*. 2010;29(1):1-12.
20. Badve S, Beller EM, Cass A, Francis DPF, Hawley C, Madougall IC. Interventions for erythropoietin-resistant anaemia in dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: CD006861. doi: 10.1002/14651858.CD006861.pub3.
21. Mikhail A, Shrivastava R, Richardson D. Renal Association Clinical Practice Guideline on anemia of chronic kidney disease. 2009-2012. *Nephron Clin Pract*. 2011;(Suppl 1):C101-124.
22. Hörl WH. Is there a role for adjuvant therapy in patients being treated with epoetin? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;(Suppl 2):50-60.
23. Schaefer RM, Teschner M, Kosch M. Folate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;(Suppl 5):24-27.
24. Bridges KR, Hoffman KE. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem*. 1986;261(30):14273-14277.

25. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RW. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol.* 1971;20(2):155-163.
26. Goldberg A. The enzymic formation of haem by the incorporation of iron into protoporphyrin; importance of ascorbic acid, ergothioneine and glutathione. *Br J Haematol.* 1959;5(2):150-157.
27. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M, Hemmelgarn BR. Alberta Kidney Disease Network. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1089-1097.
28. Einerson B, Chaiyakunapruk N, Kitiyakara C, Maphanta S, Thamlikitkul V. The efficacy of ascorbic acid in suboptimal responsive anemic hemodialysis patients receiving erythropoietin: a meta-analysis. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2011;(Suppl 1):134-146.
29. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, Besarab A. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(4):644-654.
30. Tarrg DC, Haung TP, Wie YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;(Suppl 5):35-39.
31. Sirover WD, Siddiqui AA, Benz RL. Beneficial hematologic effects of daily oral ascorbic acid therapy in ESRD patients with anemia and abnormal iron homeostasis: a preliminary study. *Ren Fail.* 2008;30(9):884-849.
32. Hothi DK, Geary DF, Fisher L, Chan CT. Short-term effects of nocturnal haemodialysis on carnitine metabolism. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(9) :2637-2641.
33. Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis.* 2003; (Suppl 4):S27-S34.
34. Hurot JM, Cucherat M, Haugh M, Fouque D. Effects of L-carnitine supplementation in maintenance hemodialysis patients: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(3):708-714.
35. Mercadal L, Coudert M, Vassault A, Pieroni L, Debure A, Ouziala M et al. Lcarnitine treatment in incident hemodialysis patients: the multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled CARNIDIAL trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7:1836-1842.
36. Semeniuk J, Shalansky KF, Taylor N, Jastrzebski, Cameron EC et al. Evaluation of the effect of intravenous l-carnitine on quality of life in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2000;54(6):470-477.
37. Evans A. Dialysis-related carnitine disorder and levocarnitine pharmacology. *Am J Kidney Dis* 2003;(Suppl 4):S13-26.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. K/DOQI. *Am J Kidney Dis.* 2006;(Suppl 3):18-85.
39. Chen Y, Abbate M, Tang L, Cai G, Gong Z, Wei R, et al. L-Carnitine supplementation for adults with end-stage kidney disease requiring maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2): 408-422.
40. Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV, Kim Dalziel, Cass A, Clarke P et al. A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD: the Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) trial. *Am J Kidney Dis.* 2015; 65(1):49-57.
41. Tsouchnikas I, Dounousi E, Papakonstantinou S, Ioannou K, Kelesidis A, Kotzadamis N et al. Beneficial effect of atorvastatin on erythropoietin responsiveness in maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2009;14(6):560-564.
42. Chiang CK, Yang SY, Peng YS, Hsu SP, Pai MF, Huang JW al. Atorvastatin increases erythropoietin-stimulating agent hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients: role of anti-inflammation effects. *Am J Nephrol.* 2009;29(5): 392-397.
43. Yang Q, Abudou M, Xie XS, Wu T. Androgens for the anaemia of chronic kidney disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD006881. doi: 10.1002/14651858.CD006881.pub2.
44. Adamu B, Ma'aji SM, Erwin PJ, Tleyjeh IM. Meta-analysis of randomized controlled trials on androgens versus erythropoietin for anaemia of chronic kidney disease: implications for developing countries. *Int J Nephrol.* 2012;2012:580437. doi:10.1155/2012/580437
45. Navarro JF, Mora-Fernández C, Rivero A, Macía M, Gallego E, Chahin J et al. Androgens for the treatment of anemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.*1998;14:232-235.
46. Navarro JF, Mora C, Macía M, García J. Randomized prospective comparison between erythropoietin and androgens in CAPD patients. *Kidney Int.* 2002; 61(4):1537-1544.
47. Ballal SH, Domoto DT, Polack DC, Marciulonis P, Martin KJ. Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(1):29-33.
48. Gaughan WJ, Liss KA, Dunn SR, Mangold AM, Buhsmer JP, Michael B et al. A 6month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1997; 30(4):495-500.
49. Sheashaa H, Abdel-Razek W, El-Husseini A, Selim Ab, Hassan N, Abbas T et al. Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005;99(4):102-106. doi:10.1159/000083891.

CAPITULO 7: INDICACIÓN DE TRANSFUSIONES DE GLÓBULOS ROJOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

36. Se recomienda evitar las transfusiones de glóbulos rojos para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC con la finalidad de prevenir los riesgos inherentes a las mismas (1B).
37. En pacientes con ERC en lista de espera para trasplante renal, se recomienda evitar en lo posible las transfusiones de glóbulos rojos para reducir el riesgo de sensibilización del HLA (1B).
38. La decisión de transfundir a un paciente con ERC y anemia no aguda debe basarse en la presencia de síntomas clínicos dependientes de esta complicación más que en un determinado valor de Hb (2C).
39. En algunas situaciones clínicas agudas, los pacientes pueden ser transfundidos cuando se necesita una rápida corrección de anemia (hemorragia aguda, enfermedad coronaria sintomática) (2C).
40. Se sugiere que el beneficio de la transfusión de glóbulos rojos puede ser mayor que el riesgo implicado en esta terapéutica cuando (2C):
 - 40.1. El tratamiento con AEE sea inefectivo (hemoglobinopatías, insuficiencia medula ósea, hiporrespuesta al AEE).
 - 40.2. El riesgo en la prescripción de los AEE puede ser mayor que su beneficio (malignidad, accidentes cerebro-vasculares).

JUSTIFICACIÓN.

El valor de la Hb en el que está indicada la transfusión de glóbulos rojos no está bien definido. Lo que sí está demostrado es que la necesidad de transfusión es mayor en pacientes con ERC sintomáticos que tienen Hb alrededor de 9 - 10 g/dl o menor. La transfusión de sangre dependerá del criterio clínico del médico tratante y del consentimiento del paciente. En ciertas situaciones de urgencia como hemorragias agudas severas o isquemia aguda miocárdica, es necesaria la transfusión inminente para la corrección de la anemia. En este escenario el valor de Hb en la que sugerimos efectuar la transfusión de glóbulos rojos es ≤ 7 g/dl^(1,2).

Desde la introducción de los AEE se ha observado una reducción en número de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes con ERC, sin embargo, la tasa de transfusiones sigue siendo relativamente elevada. Un estudio retrospectivo sobre 120.000 pacientes con ERC-ND que evaluó el número de transfusiones de sangre realizadas entre los años 2002 y 2008, evidenció que la tasa de transfusión fue 2,68/ 100 pacientes/año. En aquellos pacientes que progresaron a ERC en HD la tasa se duplicó alcanzando 49,7/100 pacientes para el año 2008⁽³⁾. El más reciente informe de la US Renal Data System ha demostrado que para el año 2013 el 23,9% de los pacientes había recibido la transfusión de un concentrado de glóbulos rojos⁽⁴⁾.

Con las nuevas tecnologías para el manejo de los derivados de sangre las complicaciones asociadas a las transfusiones han disminuido, sin embargo, éstas siguen estando vinculadas a diversos riesgos, tales como: infecciones virales, reacciones de hipersensibilidad y sensibilización del antígeno leucocitario humano (HLA). Otras complicaciones incluyen: sobrecarga de volumen, hiperpotasemia, toxicidad por citrato, sobrecarga de hierro, lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión y la hemólisis intravascular por glóbulos rojos incompatibles⁽⁵⁻⁷⁾.

Con respecto a la transmisión de infecciones virales por transfusión, las de VIH y hepatitis C tienen un similar riesgo de 1 en 2.000.000 a 1 en 3.000.000, mientras que la transmisión de hepatitis B es más frecuente siendo de 1 en 100.000 a 1 en 200.000 transfusiones⁽⁸⁾.

Durante el almacenamiento de la sangre para la transfusión, ocurren numerosos cambios bioquímicos. Uno de éstos, es el incremento de potasio en el plasma sobrenadante del concentrado globular. Una unidad de glóbulos rojos con pocos días de refrigeración contiene aproximadamente 0,5 mmol/l de potasio, mientras que con tres semanas el potasio se incrementa aproximadamente a 5 mmol/l⁽⁹⁾. Por otra parte, la sobrecarga de volumen por transfusión de sangre puede representar una complicación

especialmente grave⁽¹⁰⁾. La mayoría de los pacientes con ERC-ND logran responder al tratamiento con diuréticos. Los pacientes en diálisis son más susceptibles a esta complicación por lo que se sugiere, en lo posible, realizar la transfusión durante este procedimiento.

El citrato en forma de citrato sódico o ácido cítrico se utiliza como anticoagulante en las bolsas de sangre. La toxicidad por citrato se origina cuando hay: una transfusión de sangre masiva, en caso de falla hepática o durante la aféresis⁽⁹⁾. En estos casos, el exceso de citrato puede producir hipocalcemia por quelación del calcio.

La sobrecarga de hierro se presenta en pacientes que han recibido múltiples transfusiones de glóbulos rojos. Cada concentrado de glóbulos rojos contiene 200-250 mg de hierro. Puede sospecharse sobrecarga de hierro cuando un paciente ha recibido aproximadamente 120 ml/Kg de peso de concentrado de glóbulos rojos⁽¹¹⁾.

La lesión pulmonar aguda relacionada a transfusiones se caracteriza por hipoxemia, falla respiratoria, fiebre, edema pulmonar, que se presentan en las 6 horas siguientes a la transfusión. En esta complicación han sido implicados el HLA clase I y II y antígeno de neutrófilo humano⁽¹²⁾.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas a la transfusión de sangre son raras, pero pueden poner en peligro la vida del paciente. El riesgo de hemólisis es de 1 en 1.000.000 transfusiones⁽¹¹⁾. Las reacciones de hipersensibilidad leves son menos serias, pero se presentan con mayor frecuencia, de hecho, las reacciones febriles pueden ocurrir con una frecuencia de 1 en 300 unidades y la urticaria y otras reacciones de piel de 1 en 50 o 1 en 100 unidades de sangre transfundidas⁽¹¹⁾.

En las últimas dos décadas, diversos estudios han demostrado que el riesgo de sensibilización del HLA con las transfusiones de glóbulos rojos ha venido disminuyendo de manera considerable. Este hecho ha sido atribuido a que la sangre es menos inmunogénica, debido a un menor contenido de glóbulos blancos. Sin embargo, los glóbulos rojos lavados no parecen ser menos inmunogénicos que los no lavados⁽¹³⁾. Igualmente, existe controversia sobre el número de transfusiones y el riesgo a la sensibilización del HLA. Un análisis del US Renal Data System demostró que al comparar los pacientes que nunca había recibido una transfusión de sangre con los que si la recibieron, estos últimos tenían un riesgo de sensibilización con un OR para el panel de anticuerpos reactivos $\geq 80\%$ de 2,38⁽¹⁴⁾. Existe también debate referente a si la transfusión de glóbulos rojos pobre en leucocitos resulta efectiva para reducir el riesgo de sensibilización del HLA. En este contexto, varios trabajos en pacientes que se encuentran en lista de espera para trasplante renal, así como en los trasplantados, han mostrado que la transfusión pobre en leucocitos no disminuye esta sensibilización⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. A pesar de este debate, en muchos países europeos así como en USA, la mayoría de las transfusiones que se practican son pobres en leucocitos.

Debido a la escasez de estudios controlados sobre el uso y complicaciones de la transfusión de glóbulos rojos en pacientes con ERC, principalmente por razones éticas, sugerimos efectuar estudios observacionales orientados en los siguientes puntos: motivo de la indicación de la transfusión, complicaciones de hipersensibilidad, nivel de sensibilización del HLA, sobrevida del riñón trasplantado.

BIBLIOGRAFIA.

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;(Supp 2):279-335.
2. Tobian AA, Heddle NM, Wiegmann TL, Carson JL. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. *Transfusion.* 2016; 56(10):2627-2630.
3. Gill KS, Muntner P, Lafayette RA, Petersen J, Fink JC, Gilbertson DT et al. Red blood cell transfusion use in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(6):1504-1515.
4. United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2015.
5. https://www.usrds.org/2015/download/vol2_USRDS_ESRD_15.pdf
6. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1062-1069.

7. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood*.2005;105(6):2266-2273.
8. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet*. 2003;361(9352):161-169.
9. Leo A, Pedal I. Diagnostic approaches to acute transfusion reactions. *Forensic Sci Med Pathol*. 2010;6(2):135-145.
10. Mazzei CA, Popovsky MA, Kopko PM. Noninfectious complications of blood transfusion. En: Roback JD, Grossman BJ, Harris T, Hillyer CD. Technical manual. 17 th. ed. Bethesda, MD: AABB; 2011.
11. U.S. Food & Drug Administration. Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: annual summary for fiscal year 2013.-<https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/safetyavailability/reportaproblem/transfusiondonationfatalities/ucm391574.htm>.
12. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet*.2007;370(9585):415-426.
13. Hart S, Cserti-Gazdewich CM, McCluskey SA. Red cell transfusion and the immune system. *Anaesthesia*. 2015;(Suppl 1):38-45.
14. Opelz G, Graver B, Mickey MR, Terasaki PI. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1981;32(3):177-183.
15. U.S. Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2010. <https://www.usrds.org/atlas10.aspx>
16. Scornik JC, Ireland JE, Howard RJ, Fennell RS 3rd, Pfaff WW. Role of regular and leukocyte-free blood transfusions in the generation of broad sensitization. *Transplantation*. 1984;38(6):594-598.
17. Sanfilippo FP, Bollinger RR, MacQueen JM, Brooks BJ, Koepke JA. A randomized study comparing leukocyte-depleted versus packed red cell transfusions in prospective cadaver renal allograft recipients. *Transfusion*. 1985;25(2):116-119.
18. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I, Laidlaw W, Zacharias J, Nickerson P. Leukocyte reduction of red blood cell transfusions does not decrease allosensitization rates in potential kidney transplant candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3);818-824.

**TABLA 1.
NOMENCLATURA Y DESCRIPCIÓN DEL GRADO DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA*.**

A	Evidencia de calidad alta	Hay certeza de que el efecto real está cercano al efecto estimado.
B	Evidencia de calidad moderada	Es probable que el efecto real esté cercano al efecto estimado, pero existe cierta posibilidad de que sea diferente.
C	Evidencia de calidad baja	El efecto real puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
D	Evidencia de calidad muy baja	La estimación del efecto es muy incierta, y con frecuencia podría no coincidir con el efecto real.

(*) Adaptado de "Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1 – 5 de la Enfermedad Renal Crónica". (Abril 2012),

**TABLA 2.
GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES.**

Grado de la recomendación	Beneficios vs riesgos y barreras	Calidad de la evidencia	Implicaciones
1A. Recomendación fuerte. Evidencia de alta calidad.	Los beneficios superan los riesgos y las barreras de aplicación claramente.	ECA sin limitaciones o estudios observacionales de evidencia abrumadora.	Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias.
1B. Recomendación fuerte. Evidencia de moderada calidad.	Los beneficios superan claramente los riesgos y las barreras de aplicación.	ECA con limitaciones, o estudios observacionales que aportan evidencias muy fuertes.	Aplicable a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias
1C. Recomendación fuerte. Evidencia de baja o muy baja calidad.	Los beneficios superan claramente los riesgos y las barreras.	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación fuerte que puede cambiar según nuevas evidencias de mayor calidad.
2A. Recomendación débil. Evidencia de alta calidad.	Beneficios equilibrados con los riesgos y las barreras.	ECA sin importantes limitaciones o evidencia abrumadora de estudios observacionales.	Su aplicación puede variar dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad.
2B. Recomendación débil. Evidencia de moderada calidad.	Los beneficios están equilibrados con los riesgos y barreras de aplicación.	ECA con importantes limitaciones o pruebas muy fuertes a partir de estudios observacionales.	Su aplicación puede variar dependiendo de las circunstancias de los pacientes o de los valores de la sociedad.
2C. Recomendación débil. Evidencia de baja o muy baja calidad.	Incertidumbre en la estimación de beneficios, riesgos y barreras, los que pueden estar equilibrados.	Estudios observacionales o series de casos.	Recomendación muy débil, otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

ECA evidencia de calidad alta

TABLA 3.
INHIBIDORES DE LA ERITROPOYESIS EN PACIENTES CON ERC.

Toxinas urémicas (poliaminas).
Disminución en la supervivencia del glóbulo rojo.
Intoxicación por aluminio.
Hiperparatiroidismo secundario severo.
Síndrome malnutrición-inflamación.
Medicamentos: Inhibidores de la enzima de la convertasa. Azatioprina. Micofenolato.

TABLA 4.
EXÁMENES PARA LA VALORACIÓN DE LA FERROCINÉTICA.

Examen	Definición
Ferritina.	Evalúa el depósito de hierro.
Porcentaje de saturación de transferrina (%ST).	Evalúa la cantidad (%) de hierro circulante disponible para la eritropoyesis. Se calcula dividiendo el hierro sérico entre la capacidad total de unión del hierro (TIBC).
Contenido de Hb reticulocitaria.	Evalúa la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis en la médula ósea en eritrocitos jóvenes (24-48 horas de vida).
Porcentaje de células rojas hipocrómicas.	Evalúa el contenido de Hb en glóbulos rojos.

**TABLA 5.
INTERPRETACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE HIERRO, NIVELES DE Hb Y DOSIS DE AEE.**

Parámetros	Interpretación
Ferritina disminuyendo y Hb estable o bajando	Posible pérdida externa de hierro (p. ej., por sangrado de aparato digestivo).
Ferritina disminuyendo y Hb subiendo	Consumo de hierro por la eritropoyesis aumentada en respuesta al AEE.
Ferritina alta y %ST bajo	Sugiere bloqueo del SER secundario a inflamación. Puede acompañarse de disminución en la Hb y de aumento de los requerimientos de AEE.

Hb=hemoglobina.

%ST=porcentaje de saturación de transferrina.

AEE =agentes estimulantes de la eritropoyesis. SER=sistema retículo endotelial.

**TABLA 6.
RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON HIERRO EN PACIENTES CON ERC.**

Pacientes con ERC y anemia sin tratamiento con hierro o AEE (2C).	Pacientes con ERC y anemia en tratamiento con AEE (2C).
<p>Si hay evidencia de deficiencia absoluta de hierro (%ST <20% y ferritina <100 ng/ml). <u>o</u> Si se desea aumentar la Hb sin recurrir a los AEE, con %ST <30% y ferritina <500 ng/ml.</p>	<p>Si se desea aumentar el nivel de Hb o disminuir la dosis de AEE, siendo %ST <30%, y ferritina <500 ng/ml.</p>
<p>Se sugiere no sobrepasar intencionalmente el %ST >30% y ferritina >500 ng/ml.</p> <p>Si el %ST y la ferritina están cercanas al límite superior (30% y 500 ng/ml respectivamente), se sugiere hacer un balance riesgo/beneficio antes de empezar el tratamiento con hierro.</p>	

%ST=porcentaje saturación de transferrina.
 AEE=agentes estimulantes de la eritropoyesis.
 Hb=hemoglobina.

TABLA 7.
DIFERENTES FORMULACIONES DE HIERRO VO.

Sales de hierro	Tabletas/Dosis	Contenido de hierro elemental
Fumarato ferroso	200 mg	65 mg
Gluconato ferroso	300 mg	35 mg
Sulfato ferroso	300 mg	60 mg
Hidróxido férrico polimaltosado	100 mg	100 mg
Citrato férrico	1.000 mg	210 mg
Hierro polipéptido	12 mg	12 mg
Pirofosfato hierro liposomado	30 mg	30 mg

**TABLA 8.
DIFERENTES FORMULACIONES DE HIERRO IV.**

Parámetros	Dextrano polisacárido (alto peso molecular)	Dextrano polisacárido (bajo peso molecular)	Gluconato	Sucrosa	Ferumoxitol	Isomaltoside	Carboximaltosa*
Peso molecular (kD)	265.000	165.000	289.000 - 444.000	34.000 - 60.000	750.000	150.000	150.000
Dosis máxima (mg)	100	100	125	200	510	20 mg/kg	1.000 mg
Dosis de prueba	Si	Si	No	No	No	No	No
Concentración de hierro (mg/ml)	50	50	12.5	20	30	100	50
Advertencia (FDA)	Si	Si	No	No	No	No	No

* La dosis máxima tolerada en bolo IV es de 200 mg y en perfusión IV de 1000 mg (esta última administrada en 15 minutos). La dosis semanal máxima tolerada es de 1000 mg. FDA= Food and Drug Administration.

TABLA 9.
RESUMEN COMPARATIVO ENTRE PRINCIPALES ESTUDIOS PROSPECTIVOS CON AEE
EN PACIENTES CON ERC-ND.

Parámetros	CREATE (n= 603) Eritropoyetina β		CHOIR (n=1.432) Eritropoyetina α		TREAT (n=4.038) Darbepoetina/placebo	
	Control	Hb Alta	Control	Hb alta	Placebo	Hb alta
Hb objetivo (g/dl)	10,5-11,5	13-15	113	13,5	9-11	12-13
Hb basal (g/dl)	11,6		10,1		10,4	
FGe promedio ml/min/1.73m ²	24,2	24,9	27,3	27	34	33
Edad (años)	58,8	59,3	66,3	66	68	68
Diabetes (%)	21%	20%	51%	47%	100%	100%
Hipertensión arterial (%)	19%	23%	28%	30%	----	---
Hb alcanzada (g/dl)	11,6	13,5	11,3	12,6	10,6	12,5
Dosis AEE (UI /sem)	2.000	5.000	6.276	11.215	-----	176 µg (mes)
Conclusiones:	La corrección temprana de la anemia en ERC 3-4, no reduce el riesgo de evento CV pero se observa mejora en CVRS (SF36).		Pretender alcanzar y mantener Hb = 13,5 g/dl en pacientes con ERC 3-4 se asocia a aumento de riesgo sin mejorar CVRS.		Darbepoetina no reduce el riesgo de morir ni de evento CV ni de IRE. Aumenta riesgo de AVE y TE arterial y venoso. Mejoría leve de CVRS.	

Hb=hemoglobina, AEE=agentes estimulantes de la eritropoyesis, Epo=eritropoyetina
 FGe=filtrado glomerular estimado, CV=cardiovascular, IRE=insuficiencia renal extrema, TE= tromboembolismo,
 AVE=accidente vascular encefálico, CVRS=calidad de vida relacionada con la salud, CHOIR=Ref. 12 (capítulo 3),
 CREATE= Ref. 13 (capítulo 3),
 TREAT= Ref. 14 (capítulo 3), SF36=The Short Form-36 Health Survey

**TABLA 10.
DOSIS RECOMENDADAS PARA EL USO DE LOS AEE.**

Agentes estimulantes de la eritropoyesis	Dosis inicial (fase de corrección)	Dosis de mantenimiento
Eritropoyetina α y β	50-100UI/kg/semana	20% a 30% menor que la dosis de la fase de corrección
Darboepoetina α	0,45-0,75 μ g/kg/semana	20% a 30% menor que la dosis de la fase de corrección
C.E.R.A.	0,6 μ g/kg/semana	60-180 μ g cada dos semanas o 120-360 μ g una vez al mes

C.E.R.A.= activador continuo del receptor de eritropoyetina