

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN-MANAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

HOSPITAL MILITAR ESCUELA “DR. ALEJANDRO DÁVILA BOLAÑOS”



Tesis monográfica para optar al título de Especialista en Medicina Interna

Eficacia de los activadores continuos de los receptores de eritropoyetina, metoxipolietilenglicol epoetina beta (MIRCERA) en comparación con Eritropoyetina Recombinante Humana (EPOrH) alfa en la corrección inicial de la anemia secundaria a Enfermedad Renal Crónica en los pacientes que se encuentran en el programa de hemodiálisis

AUTOR:

Dra. Karla Corea Urbina
Residente de medicina interna

Tutor

Dr. Pablo Ulises Lorío García
Nefrologo – Internista

Asesor metodológico

Dr Christian Sánchez Castrillo
Neumologo – Internista

MARZO 2014

I. RESUMEN

Se realizó un estudio experimental analítico controlado abierto en el programa de hemodiálisis del Hospital Militar Escuela Dr. ADB del universo de 114 pacientes en terapia dialítica al momento del estudio se seleccionó un total de 26 paciente atreves de muestreo probabilístico por cuotas con los siguientes cumpliendo los siguientes criterios de inclusión: Hemoglobina menor de 11 gr/dL, sin ferropenia (ferritina mayor 100mg/dl e IST mayor o igual 20%.) y de exclusión aquellos pacientes con: sangrado del tubo digestivo, infecciones o sepsis, ferropenia funcional y/ o absoluta.

Se incluyeron en grupo MIRCERA y/o EPOrH un total de 13 pacientes en cada grupo. Se administró al grupo MIRCERA 150 ug subcutánea cada 4 semanas y al grupo EPO beta 12,000ui dividida tres veces a la semana en cada sesión de diálisis y se realizo controles de hemoglobina mensuales por tres meses.

Se concluye que la población se caracterizó por ser del sexo masculino y edades entre de 49 a 53 ± 13 años. Las causas de enfermedad renal crónica desconocida en alto porcentaje, seguidas de diabetes Mellitus e hipertensión arterial, las comorbilidades presentadas durante el estudio fueron hipertensión arterial secundaria, Hiperparatiroidismo secundario y uremia.

Se demostró que tanto eritropoyetina convencional como la mircera lograron incrementar la hemoglobina en ambos grupos, sin mostrar diferencias estadísticamente significativa, sin embargo, los ascensos no correlacionan con la literatura internacional donde el incremento debe estar cercano a 3 gr en tres meses, presentando déficit de 2.2 y 2.5 gr respectivamente lo que sugiere que el incremento inadecuado de hemoglobina esta en relación a resistencia a dichas hormonas descubriendo una alta incidencia del Hiperparatiroidismo secundario en ambos grupos (más del 50%). Además consideramos que las dosis son insuficientes para obtener resultados aceptables de acuerdo a las guías. Se determino niveles de Urea tolerable (promedio de 81 mg/dL) para ambos grupo describiendo que es conocido la correlación directa entre más bajo niveles de urea

menor resistencia de eritropoyetina y mayor parámetros de hemoglobina. El efecto secundario severo para ambos grupos fue trombosis de FAV con 7.7%.

Con este estudio se recomendamos realizar estudios de perfil de anemia, así como de las patologías frecuentemente asociadas a resistencia de estimuladores de eritropoyesis. Tratan los factores que ofrecen resistencia los agentes estimuladores de eritropoyesis de difícil control (mircera y EPO) como, Hiperparatiroidismo secundario y niveles de uremia, ajustar la dosis de estimuladores de eritropoyesis de acuerdo al peso de cada paciente y realizar estudios de ktv en aquellos pacientes urémicos. Utilizar ambas eritropoyetinas para terapia de anemia secundaria a enfermedad renal crónica y realizar estudio de costo de ambas hormonas a largo plazo.

II. DEDICATORIA

Dos personas que han inspirado el ser que soy ahora, más que una carrera y un título es mi labor y mi necesidad de servir y ayudar a los demás, me lo enseñaste tú, mi ángel que estas en el cielo y me acompañas cada instante de mi vida, mi hermana Tania, hoy quisiera más que nunca estuvieras acá con nosotros.

Te extraño.

Mi hermano Amilkar a quien amo con todo mí ser, no podría ser lo que soy sin tu existencia

III. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por acompañarme en este difícil camino, cruzar y luchar ante toda adversidad, una etapa que se convirtió en la mejor experiencia de vida que fortaleció mi carácter y me demostró que no puede cumplirse un sueño sino luchas por él que todo inicia con un pensamiento.

Mis padres Francisca y Pablo que jamás dudaron de mi y siempre me dan lo más importante para seguir cada día, su amor.

Amilkar, Christian, Paola mis hermanos por ser fuente de inspiración con su experiencia, por sus consejos y su apoyo incondicional.

A mi esposo Aarón Cajina por tu compañía cada día y hoy que está mi lado en esta etapa importante de mi vida.

Nemesio y Andrés Urbina mis segundos padres por su incondicional apoyo y confianza.

Agradezco la confianza, apoyo y dedicación de tiempo a mis profesores; Dr. Pablo Ulises Lorío, Dr. Sequeira, Dr. Sánchez, Dr. Cuadra, Dr. Espinoza, Dr. García, Dr. Martínez, Dra. Mejía, Dra. Rivera, Dra. Castillo, Dra. Karla García, Dr. Leiva y en mis inicios que compartió su sabiduría el Dr. Solís Piura.

No puedo dejar de agradecer a mis compañeros residentes que desde el primer año fueron estrictos en mi formación y contribuyeron para tener una mejor experiencia y carácter para finalizar esta etapa. Y a mis amigas Dra. Jiménez, Dra. Juanita Pérez, Dra. Alejandra Ortega y Dra. Lilliam Morales que brindaron su amistad y compañía, mis consejeras inolvidables, gracias.

IV. OPINIÓN DEL TUTOR

La anemia es una de las principales morbilidades que influyen directamente en la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que acuden a las unidades de terapia sustitutiva renal en particular la hemodiálisis.

Diferentes estudios internacionales han demostrado la dificultad en su corrección en este grupo de pacientes en particular. Las guías internacionales KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) y KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) demuestran que su objetivo debe ser entre 11 y 12 gr de hemoglobina. El incremento de la mortalidad se ve asociado por arriba de 12 gr en mayor porcentaje que los que tienen hemoglobinas menores.

En Nicaragua en particular todas las unidades de hemodiálisis se enfrentan a diario con este problema es por eso que se realiza en el hospital militar el segundo estudio relacionado a la anemia, cabe mencionar que en el primer estudio se demostró que más del 80% de nuestros pacientes no se encontraron en rangos metas, presentando deficiencia de hierro y otros factores relacionados a persistencia de anemia.

En este presente estudio se valora la eficacia de corrección inicial de las eritropoyetinas tanto convencional como de larga vida para observar si se correlaciona con la literatura internacional, se escogieron dos grupos de 13 pacientes y a pesar de que se corrigieron los factores en el primer estudio como el déficit de hierro, la avitaminosis (vitamina b12) se encuentran otros factores importantes de resistencia al uso de hormona como el Hiperparatiroidismo grave que se presenta en alta incidencia en nuestro grupo de estudio.

A pesar que ambas eritropoyetinas son eficaces en incrementar la hemoglobina no presenta significancia estadística entre ambas, pero tampoco cumplen ascenso esperado por lo que en conclusión este estudio es muy importante en el reconocimiento de factores importantes aun que corregir para obtener mejores resultados con el uso de estas hormonas.

A partir de este estudio se inicia la investigación del Hiperparatiroidismo secundario en todos nuestros pacientes.

Dr. Pablo Ulises Lorío García
Nefrólogo - Internista

V. INDICE

Resumen	2
Dedicatoria	4
Agradecimiento	5
Opinión del tutor	6
Introducción	9
Marco teórico	11
Antecedentes	18
Planteamiento del problema	39
Justificación	40
Objetivos	41
Diseños metodológico	42
Operacionalización de las variables	46
Resultados	49
Discusión y análisis	51
Conclusiones	58
Recomendaciones	59
Anexos	60
Bibliografía	68

VI. Introducción

Las enfermedades crónicas a nivel mundial son un importante problema de salud pública, cada año incrementan las muertes por esta causa. El ascenso de la incidencia está asociada al envejecimiento de la población sobre todo en países desarrollados, así como enfermedades cardiovasculares, diabetes Mellitus, hipertensión arterial y obesidad a nivel latinoamericano existe un alto porcentaje de causa desconocida.

Se estima que en Estados Unidos la prevalencia es de aproximadamente 9.6% (1), en Europa la prevalencia es aproximadamente del 7.7%, con un incremento en el 2013 hasta el 9.6% (4) de los cuales el 50% se encuentran en terapia sustitutiva (3,4). En Centroamérica específicamente en Nicaragua se estima que en el occidente del país la prevalencia es del 13% y según reportes del MINSA la mortalidad por esta causa a incrementado en los últimos años. Todo esto ha sido motivo por lo cual se han realizado múltiples guías de consenso con el objetivo de reducir progresión de enfermedad y manejo adecuado, así como reducción de mortalidad (6, 7,8).

Existe una importante asociación de la enfermedad renal crónica y anemia explicada por múltiples causas una de las principales es la disminución de la eritropoyesis, dicha comorbilidad ha sido motivo del desarrollo de guías a nivel global para su manejo y seguimiento ya que representa una alta prevalencia e incremento de mortalidad por causas cardiovasculares, así como gastos públicos por hospitalización, terapias y transfusiones. En las guías de manejo de anemia asociada a enfermedad renal crónica se habla de terapias con agentes estimuladores de eritropoyesis para lograr alcanzar los niveles de hemoglobinas establecidas con el objetivo de mejorar el estilo de vida de los pacientes y mortalidad por complicaciones de la misma.

Actualmente se han desarrollado una serie de estudios para lograr establecer la mejor terapia con bajo riesgo de efectos secundarios estableciéndose que la

eritropoyetina recombinante humana alfa y beta en comparación con los estimuladores continuos de receptores de eritropoyesis tienen los mismos beneficios respecto al alcance de los niveles de hemoglobina establecidos, sin embargo con esta última las dosis utilizadas y la variabilidad de la hemoglobina es menor, además se demostró en estudios europeos que reduce los gastos hospitalarios tanto por sus costos relacionados con el menor número de dosis utilizada y menor necesidad de hospitalizaciones.

Uno de los grandes retos nefrológicos en la atención de los pacientes con insuficiencia renal crónica que asisten a las unidades de hemodiálisis de nuestro país es lograr la mejoría de los parámetros de hemoglobinas (11-12 gr) según las guías internacionales KDOQI, KDIGO. Esto para lograr la disminución de morbimortalidad por esta causa en las unidades de hemodiálisis especialmente en nuestro hospital como pionero de este tipo de estudios.

El objetivo fundamental de este estudio es conocer la mejor manera de tratamiento que logre impactar en la mejor calidad de vida y de atención del paciente con insuficiencia renal crónica.

VII. MARCO TEÓRICO

La anemia es una complicación frecuente de la ERC que se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes y un aumento en el riesgo de padecer otras complicaciones clínicas, entre ellas un importante incremento del riesgo cardiovascular (RCV). La principal causa de anemia en la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena, hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja. La anemia aparece en estadios precoces de la enfermedad, - estadios KDOQI 2 y 3-, con descenso de la hemoglobina (Hb) cuando la tasa de filtrado glomerular se sitúa alrededor de 70 ml/min/1,73m² (hombres) y 50 ml/min/1,73m² (mujeres). En estadios más avanzados y en pacientes en diálisis, alrededor del 90% de los pacientes presenta anemia.

En pacientes con ERC, la anemia se define como la situación en la que la concentración de Hb en sangre, se encuentra dos desviaciones estándar por debajo de la concentración media de Hb de la población general, corregida por edad y sexo¹⁵³. El límite inferior de la concentración de Hb a partir del cual se considera anemia en mujeres es de 11,5g/dL¹⁵⁴, según la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la KDOQI y la European Renal Best Practice (ERBP) ¹⁵⁵. El límite inferior de la concentración de Hb en hombres de edad inferior a 70 años según la SEN, KDOQI y la ERBP es de 13,5 g/dl y de 13g/dl según la OMS. En el caso de hombres de edad superior a 70 años la SEN y la OMS fijan los límites inferiores de Hb en 12g/dL, la KDOQI y la ERBP en 13,5 g/dL.

Diagnóstico de la anemia, evaluación y criterios para la administración de hierro y AEE.

Características de la Anemia en la ERC

La anemia asociada a la ERC habitualmente es normocítica y normocrómica en su origen y está relacionado con una disminución de la producción de eritropoyetina por las células peritubulares, baja respuesta de la médula ósea, producción aumentada de hepcidina y disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis

Cuándo iniciar el estudio de la anemia en la ERC

- Cuando la cifra de Hb sea <11 g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes.
- Cuando la cifra de Hb sea <12 g/dl en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas.

Cómo estudiar la anemia de la ERC, peticiones de laboratorio

- Hemograma
- Reticulocitos.
- Parámetros de metabolismo férrico: hierro, ferritina, transferrina, índice de saturación de la transferrina (ISAT).
- Descartar pérdidas sanguíneas intestinales (si anemia hipocroma microcítica o sospecha de sangrado digestivo).
- En pacientes con ERC-5 en hemodiálisis (ERC 5D) se aconseja que las muestras se obtengan inmediatamente antes de la sesión de diálisis y en el día intermedio de la semana.

Objetivos

En el paciente con ERC deben buscarse objetivos de control de Hb entre 10 y 12 g/dl en adultos, valorando síntomas y comorbilidades. Si en el paciente con ERC 3B-5 se comprueba Hb < 10.5-11 g/dl debe remitirse a Nefrología si el paciente no estaba en seguimiento o adelantar la revisión.

Metabolismo del hierro (Fe) requerido previo al inicio de tratamiento con Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE)

Deben existir reservas suficientes para alcanzar y mantener la Hb objetivo:

- ISAT $\geq 20\%$ y < 50 %.
- Ferritina ≥ 100 ng/ml y < 500 ng/ml, - en situación pre-diálisis-, u 800 ng/ml (diálisis).

Durante el tratamiento con AEE se reitera el estudio del metabolismo férrico cada 3 meses, si reciben Fe i/v.

En pacientes con AEE sin Fe i/v el control debe ser mensual hasta estabilizar la Hb, entre 10 y 12 g/dl.

En pacientes con DM se recomienda no iniciar tratamiento con AEE hasta Hb < 10 g/dl, si el paciente tiene antecedente de episodio de AVC.

En pacientes no tratados con EPO, el objetivo ha de situarse en ISAT $\geq 20\%$ y ferritina ≥ 100 ng/ml. El control debe realizarse cada 3-6 meses.

La determinación del mismo debe ser 15 días después de la última dosis de Fe i.v.

Pauta de administración de Fe intravenosos (i.v.)

Se administra con el fin de prevenir el déficit y mantener las reservas férricas para alcanzar y mantener el Hto /Hb objetivo. La administración debe realizarse en centro hospitalario.

Pauta de administración de Fe oral (v/o).

- Adultos:200mg/día
- Niños:2-3 mg/Kg/día

En adultos pre-diálisis, en diálisis domiciliaria y Diálisis Peritoneal (DP) que no logran adecuadas reservas férricas con Fe v/o, se administra una infusión de 500-1000mg de hierro dextrano o carboximaltosa i/v, repitiéndose las veces que sea necesario según parámetros férricos.

En pacientes en Hemodiálisis se considera improbable que alcancen el objetivo con Fe v/o, por lo que requerirán aporte de Fe i/v.

Estimación del déficit de Fe

ABSOLUTO: Depleción de reservas férricas.

Concentración sérica de ferritina < 100ng/ml.

ISAT <20%.

FUNCIONAL: Se necesita más hierro para la eritropoyesis que lo que el Sistema Retículo Endotelial (SER) puede liberar.

Concentración sérica de ferritina: normal o elevada.

ISAT: baja.

En los pacientes con ISAT \geq 50%, y/o ferritina \geq 800 ng/ml se aconseja suspender por 3 meses el aporte de Fe iv, reinstalándolo luego de este tiempo

si los parámetros férricos descendieron, a la mitad o un tercio de la dosis. El Fe v/o no está indicado en pacientes que reciben Fe i/v.

Durante el tratamiento con AEE la hemoglobina objetivo es de 10-12g/dl.

Indicaciones de tratamiento con Fe (una vez descartadas otras causas de ferropenia):

Fe v.o: con ferritina < 100 ng/ml

Fe i.v.: si ferritina < 100 ng/ml e intolerancia a Fe v.o., - cuando la Hb < 11 g/dl-

Indicaciones de tratamiento con AEE (EPO):

Si una vez normalizada la ferritina, ≥ 100 ng/ml-, la Hb es < 11 g/dl, -en el paciente no diabético-, o inferior a 10 g/dl en el paciente con DM-.En el caso del paciente con DM y antecedente de episodio de AVC, debe de valorarse cuidadosamente el riesgo.-beneficio de iniciar el AEE.

Se aconseja individualizar la indicación y tratar puntualmente hasta obtener Hb ≥ 10 gr/dl y entonces suspender el tratamiento con el AEE y vigilar estrictamente la cifra de Hb. La Guías KDIGO 2012 recomiendan no administrar con Hb > 11,5 g/dl en adultos con ERC, pero puede ser necesario mantener Hb > 11,5 g/dl para mejorar la calidad de vida del paciente.

Vía de administración de la r-Hu-EPO

Se indica la vía subcutánea en pacientes en HD, DP, y en Diálisis Domiciliaria, rotando el sitio de inyección.

La vía intraperitoneal sería posible, administrando la dosis en abdomen vacío o con escasa cantidad de líquido peritoneal, podrían requerirse dosis mayores por esta vía.

La vía iv estaría indicada en caso de elevadas dosis (volumen),o equimosis recurrentes en sitio de inyección.

Dosis de EPO:

La dosis inicial de AEE y sus ajustes dependerán de la situación clínica del paciente, de los niveles basales de Hb, del objetivo de Hb y de la tasa de incremento de los niveles de Hb observada. Se establece en 40-80 UI/kg/semana de epoetina alfa o beta y de 0,2-0,4 µg/kg/semana de darbepoetina alfa. El objetivo del tratamiento inicial es conseguir aumentar el nivel de Hb en 1-2 g/dl/mes.

La dosis de mantenimiento depende de la tasa de aumento y de los niveles de Hb alcanzados. En caso de aumentar < 1g/dl, es preciso aumentar dosis y disminuirla en caso de que el aumento sea > 2 g/dl. Es aconsejable no suspender totalmente los AEE para evitar oscilaciones cíclicas en la concentración de Hb.

Inicialmente, la dosis semanal total de epoetina debe administrarse repartida entre 1-3 veces y la de darbepoetina en dosis única semanal. Para la fase de mantenimiento en pacientes con ERC, epoetina se puede administrar en dosis única semanal y darbepoetina en dosis semanal o quincenal

Respuesta inadecuada a la EPO

Cuando existe Incapacidad de lograr la Hb objetivo en presencia de adecuadas reservas férricas, con dosis de 300 u/kg/sem en 4-6 meses, o de mantenerlo a estas dosis.

Causas de resistencia a la EPO

En el paciente sin déficit férrico deben investigarse las siguientes alteraciones como causa de inadecuada respuesta:

- Infección - inflamación.
- Pérdida sanguínea crónica.
- Osteítis fibrosa.

- Intoxicación aluminica.
- Hemoglobinopatías.
- Déficit de ácido fólico o vitamina B12.
- Mieloma múltiple.
- Desnutrición.
- Hemólisis.

Cómo manejar la resistencia a la EPO

Pueden administrarse:

- Carnitina
- Andrógenos.
- Aumentar la dosis de diálisis (si es el caso).

Transfusiones en pacientes con ERC

- En pacientes con síndrome funcional anémico.
- En pacientes resistentes a EPO con pérdidas sanguíneas crónicas.

Posibles efectos adversos secundarios al tratamiento con AEE

HTA, convulsiones, trombosis de la fístula arterio-venosa FAV, incremento de la viscosidad sanguínea. El tratamiento con AEE cuando se ha superado Hb > 13g/dl se ha asociado con elevadas tasas de enfermedad cardiovascular aunque sin incremento de la mortalidad 157.

VIII. ANTECEDENTES

El estudio NHANES III, llevado a cabo en Estados Unidos entre 1988 y 1994, en el que se estudiaba la función renal en sujetos mayores de 20 años, observó una prevalencia de enfermedad renal crónica (en los estadios 1 a 4) del 10,8%. Según los distintos grados de enfermedad renal crónica encontraron que 5.900.000 personas (3,3%) presentaban enfermedad renal crónica estadio 1; 5.300.000 personas (3%) se encontraban en el estadio 2 de enfermedad renal crónica; 7.600.000 (4,3%) presentaban enfermedad renal crónica estadio 3 y 400.000 (0,2%) se encontraban dentro del grupo de filtrado glomerular severamente disminuido o enfermedad renal crónica estadio 4. El 0,1% de la población estadounidense (300.000 personas) tienen enfermedad renal crónica avanzada o estadio 5 según datos de United States Renal Data System de 2005. (8, 9,10).

En España, existen pocos datos sobre la prevalencia de la enfermedad renal crónica en estadios 1 - 4. En este sentido, la Sociedad Española de Nefrología está realizando, desde el año 2003, un estudio epidemiológico transversal (EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) en el que se estudia la función renal mediante la fórmula MDRD de filtrado glomerular en una muestra de 8.400 personas seleccionadas de forma aleatorizada. Según la extrapolación efectuada a partir de la fase piloto de este estudio en la provincia de Orense, se estimó que aproximadamente el 13% de la población española presentaba cifras de filtrado glomerular inferiores a 60 mL/min. Los datos preliminares globales del estudio EPIRCE, presentados en marzo de 2006, tras analizar el 13% de la muestra (1.094 personas), indican que la prevalencia de la enfermedad renal crónica en España con FG inferior a 60ml/min se sitúa en torno al 7,7%. Datos aún no publicados con una muestra que alcanza un 35% demuestran una prevalencia de insuficiencia renal con filtrado inferior a 60 ml/min de un 7,8% de la población general (Fuente Sociedad Española de Nefrología). Según los informes del registro de la Sociedad Española de Nefrología, en el año

2005 había 898 pacientes por millón de habitantes en tratamiento renal sustitutivo, lo que supone una prevalencia de 27.765 pacientes (0,063% del total de la población), de los cuales 13.887 (50%) están en hemodiálisis, 1.580 (5,7%) en diálisis peritoneal y 12.298 (44,3%) con trasplante renal funcional. La incidencia anual de pacientes con enfermedad renal crónica que inician tratamiento sustitutivo renal es de 126 pmp, siendo la mayor incidencia en la población entre 65 y 74 años, que supera los 400 pmp. (2,3)

Se observa en los últimos años un incremento progresivo en la prevalencia de la enfermedad renal crónica en los países desarrollados. En Estados Unidos, se estima una tasa de incremento anual de casi un 10% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo.

En España, la incidencia de pacientes en tratamiento renal sustitutivo se encuentra en una posición media con respecto al resto de países europeos, situándose por debajo de países como Grecia, Alemania y Bélgica y siendo superior a la encontrada en Suecia, Noruega e Islandia entre otros.

En Centroamérica se ha notificado un número creciente de casos de enfermedad renal crónica que no tienen relación con las causas más frecuentes de esta enfermedad, como la diabetes y la hipertensión. Predomina entre hombres jóvenes, en particular en trabajadores del campo que viven en comunidades agrícolas de menores recursos. Los casos se concentran en la costa del Pacífico y se asocian a diversos factores como tóxicos ambientales (probablemente agroquímicos) y ocupacionales (inadecuada higiene laboral en condiciones de altas temperaturas y sin suficiente ingesta de agua), entre otros.(5, 6 , 7) .

Datos precisos sobre estos casos son difíciles de recopilar, pero expertos en el tema señalan que en los últimos diez años ha habido miles de muertes debido a esta causa, la gran mayoría en Nicaragua y El Salvador. (7)

Los datos disponibles están relacionados con la enfermedad renal crónica en general, es decir, debida a causas tradicionales y no tradicionales. Entre 2005 y 2012 en El Salvador se incrementaron un 50% las hospitalizaciones por enfermedad renal crónica, y es la primera causa de muerte hospitalaria. Para el grupo de menores de 19 años, se acumularon casi 1500 casos de hospitalizaciones (sobre un total de 40 mil hospitalizaciones de todas las edades en el mismo periodo). Según datos enviados por los coordinadores nacionales o las comisiones nacionales de donación y trasplante de los países, hay en tratamiento de hemodiálisis y diálisis peritoneal cerca de 3100 pacientes en El Salvador, más de 3000 en Guatemala, 1800 en Panamá y 1000 en Nicaragua.

Existe una relación directamente proporcional entre el descenso de filtrado glomerular y el descenso del hematocrito, de modo que, a medida que disminuye el aclaramiento de creatinina o el filtrado glomerular, las cifras de hemoglobina y hematocrito son menores, sin embargo, las cifras de filtrado glomerular a las cuales comienza a aparecer anemia, varía de unos estudios a otros.

Entre 1990 y 1998, Hsu y colaboradores recogieron las cifras de creatinina sérica, cifras de hematocrito y peso corporal de 12.055 pacientes atendidos en distintas consultas médicas. Encontraron que las cifras de hematocrito comenzaban a descender con cifras de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 mL/min/1,73 m² en varones y por debajo de 40 mL/min/1,73 m² en mujeres y con filtrado glomerular inferior a 50 mL/min/1,73 m² para ambos sexos, medido con la fórmula MDRD32. Por tanto, según estos autores, la anemia secundaria a enfermedad renal crónica aparece de forma estadísticamente significativa a partir del estadio 3 de enfermedad renal crónica.

Estudios llevados a cabo en población general y no en población bajo control médico, como era el estudio descrito previamente, revelan que la anemia aparece en estadios más precoces de insuficiencia renal. Los resultados del análisis de la base de datos norteamericana NHANES III (National Health and Nutrition and Examination Survey), en el que se incluyeron 15.419 pacientes seleccionados de

la población general entre 1988 y 1994 en Estados Unidos, revelaron que con un filtrado glomerular inferior a 75 mL/min/1,73 m² en varones e inferior a 45 mL/min/1,73 m² en mujeres, aparecía ya un descenso significativo en los niveles de hemoglobina. La presencia de anemia en este estudio variaba, obviamente, según el punto de corte que se considerase diagnóstico: Si se consideraba anemia las cifras de hemoglobina inferiores a 13 g/dL, esta aparecía con filtrado glomerular inferior a 60 mL/min/1,73 m² en varones e inferior a 45 mL/min/1,73 m² en mujeres; en cambio, si se definía para cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dL, la anemia no aparecía hasta cifras de filtrado glomerular inferiores a 30 mL/min/1,73 m². 11,12.

Durante el año 2000 se realizó un estudio en el que se incluyeron 2.618 pacientes en diálisis (2.171 en hemodiálisis y 447 en diálisis peritoneal) de 109 centros de Nefrología de España⁴². La hemoglobina media encontrada al inicio del estudio fue de 11,3 g/dL y el 35% de los pacientes presentaban niveles de hemoglobina inferiores a los recomendados (<11 g/dL). Solo el 15% de los pacientes recibían derivados eritropoyéticos desde la etapa prediálisis. Las cifras medias de hemoglobina al inicio del tratamiento con derivados eritropoyéticos fueron de 8,89 g/dL en los pacientes en hemodiálisis y de 9,23 en los pacientes en diálisis peritoneal. La selección se hizo con pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento con derivados eritropoyéticos en el momento de comenzar el estudio, que son la mayoría de los pacientes en hemodiálisis.(13).

En el estudio MAR (Morbidty and mortality Anemia Renal study) (14), un estudio español, multicéntrico y prospectivo, en el que se incluyeron 1.710 pacientes de distintas unidades de hemodiálisis de España. Las cifras medias de hemoglobina observadas en este estudio fueron de 11,7 g/dL, el 31,2% no alcanzaban el nivel objetivo de hemoglobina. Cuando analizaron los resultados obtenidos al inicio del tratamiento con hemodiálisis, encontraron que hasta un 81,4% de los pacientes presentaban unos niveles de hemoglobina inferiores a 11 g/dL, dato que refleja la

elevada prevalencia de la anemia y el escaso control de la misma en la etapa prediálisis.(14)

El estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) es un estudio prospectivo y observacional que incluyó pacientes en hemodiálisis de doce países (entre ellos España) y se llevó a cabo entre 1996 y 1999. En el subestudio Euro-DOPPS, se recogieron datos de 2.590 pacientes prevalentes y 1.023 pacientes incidentes en hemodiálisis en centros europeos (508 y 259 respectivamente eran de centros españoles). Al relacionar la mortalidad con las cifras de hemoglobina encontraron que el riesgo de mortalidad aumentaba un 5% por cada g/dL que disminuían los niveles de hemoglobina por debajo de los 11 g/dL (RR=0,95, IC 0,9-0,99, p=0,03). En pacientes de entre 18 y 65 años, el riesgo relativo era del 4% por cada g/dL que descendía la hemoglobina por debajo de 11 g/dL (p=0,24).

En este grupo de pacientes, el riesgo aumentaba hasta un 51% si las cifras de hemoglobina eran inferiores a 10 g/dL (IC=1,05-2,16, p=0,024). En el grupo de pacientes mayores de 65 años, la mortalidad aumentaba un 7% por cada g/dL de hemoglobina inferior a 11gr/dL (p=0,01). Además, los pacientes que mantenían cifras de hemoglobina más altas, tenían un menor riesgo de hospitalización (un 4% menos por cada 1 g/dL que la hemoglobina ascendía por encima de los 11 g/dL, IC 0,93-0,99; p=0,02), lo que indica una relación inversamente proporcional entre las cifras de hemoglobina y la morbilidad.

En una publicación más amplia de los resultados del estudio DOPPS, en el que se incluyen los 11.041 pacientes de 12 países (Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Italia, Japón, Nueva Zelanda, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos), se encontró una disminución del riesgo de mortalidad y de hospitalización del 5 y 6% respectivamente por cada 1 g/dL que aumentaba la hemoglobina por encima de 11 g/dL. (16)

Li y colaboradores estudiaron la morbi-mortalidad según los niveles de hemoglobina en una muestra de 13.974 pacientes en diálisis peritoneal. Encontraron que la mortalidad en pacientes diabéticos aumentaba con valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dL y superiores a 12 g/dL; en sujetos no diabéticos, la mortalidad era superior para niveles de hemoglobina inferiores a 11 g/dL y no aumentaba con cifras superiores (incluso para valores superiores a los 12 g/dL). Al ajustar por las características demográficas y de comorbilidad vieron que, en ambos grupos, la mortalidad aumentaba para valores menores de 11 g/dL y no aumentaba para cifras superiores a 12 g/dL.

En cuanto al riesgo de hospitalización (medida indirecta de la morbilidad) los pacientes diabéticos y no diabéticos presentaban una mayor hospitalización cuando la hemoglobina era inferior a 11 g/L; en diabéticos observaron que los niveles superiores a 12 g/dL se correspondían incluso con una menor hospitalización que el grupo de referencia (11-11,9 g/dL), hecho que no se observó en el grupo de no diabéticos. (17).

Otros estudios observacionales también han asociado el descenso de hemoglobina con una mayor mortalidad, en distintas etapas de la enfermedad renal crónica 49,50. Cuando se observa la causa de mortalidad en los pacientes con más anemia, se observa que esta es debida a una mayor mortalidad de causa cardíaca. (18)

No hay evidencia de cuál es la cifra máxima recomendable de hemoglobina ni de si se deben alcanzar niveles “normales” de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica, entendiendo como tales las cifras de hemoglobina de los sujetos sanos de la población general.

Un metanálisis publicado por Strippoli en 2004, encontró que, en los pacientes con enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular, los que tenían hemoglobina inferior a 12 g/dL presentaban una menor mortalidad que aquellos con cifras superiores a 13 g/dL. (19)

En el estudio CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency), incluido en el metanálisis de 2007, en el que se incluyeron 1.432 pacientes con filtrado glomerular de 15-35 mL/min, se encontró un mayor riesgo de eventos cardiovasculares para los pacientes con hemoglobina de 13,5 g/dL respecto a los pacientes que mantenían hemoglobina de 11,3 g/dL. Por lo tanto, los autores recomiendan que los niveles de hemoglobina se mantengan entre 11 y 12 g/dL en pacientes con enfermedad renal crónica, ya que el aumentarlos por encima de 12 g/dL, incrementa el riesgo cardiovascular y el coste del tratamiento y no mejora la calidad de vida.(20).

En el estudio CREATE.21 (Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment with Epoetin Beta) que está realizado en Europa, existen grandes diferencias en la morbilidad de USA y Europa en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo por lo que es importante evaluar los datos europeos. En este estudio se incluyeron 603 pacientes con filtrado glomerular 15-35 mL/min, no se encontraron diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares entre los pacientes que mantenían hemoglobina de 13-15 g/dL y aquellos que tenían cifras de 11-12,5 g/dL.

Las guías europeas (22) y americanas (23), recomiendan mantener niveles de hemoglobina superiores a 11 g/dL, ya que con niveles inferiores se observa un peor pronóstico como hemos señalado al principio de este apartado.

Las recomendaciones europeas. (22) no establecen el nivel máximo de hemoglobina que se debe alcanzar en estos pacientes, dejándolo a criterio del clínico, que deba establecerlo según la edad, sexo, actividad y comorbilidad. Sin embargo, si que establece que, para pacientes con insuficiencia cardíaca (grado \geq III de la NYHA), diabetes (especialmente si tienen vasculopatía periférica) o enfermedad pulmonar hipoxémica, los niveles no sean superiores a 12 g/dL.

El estudio de Besarab y colaboradores demostro que los pacientes con insuficiencia cardiaca y hemoglobina superior a 12 g/dL tenían mayor mortalidad que aquellos con hemoglobina entre 11 y 12 g/dL.(24)

Las guías de la Nacional Kidney Foundation si bien recomiendan, con un grado de evidencia moderadamente elevado, que los niveles de hemoglobina se mantengan por encima de 11 g/dL, establecen un limite superior de 13 g/dL para los valores de hemoglobina, siendo esta ultima una opinion de los autores. El limite superior establecido se basa en la revision de ensayos clinicos que ofrecen estas guias, en la que no encuentran evidencia de que se obtenga ningun beneficio por encima de esas cifras y, en cambio, si que aumenta el numero de eventos cardiovasculares y de trombosis de accesos vasculares (en el caso de pacientes en hemodiálisis).(24)

Hasta finales de los años 80 el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal cronica se basaba en el empleo de suplementos de hierro, androgenos y transfusiones, con riesgo de transmisión de enfermedades, sobrecarga de hierro y sensibilizacion ante antígenos HLA. Los avances científicos y el desarrollo farmacológico hicieron que, a finales de la decada de los 80, surgiera la gran revolucion en este campo el empleo de derivados eritropoyéticos para el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal cronica. El termino “derivados eritropoyeticos” o “agentes estimuladores de la eritropoyesis” (AEE) se refiere a todas las sustancias que aumentan la eritropoyesis, de forma directa o indirecta.

Entre los 8.100 pacientes incluidos en el estudio ESAM 2003 (European Survey on Anaemia Management), el 90.5% recibian derivados eritropoyéticos, el 1% de los pacientes en dialisis peritoneal y el 86% de los tratados con distintas técnicas hemodialiticas, recibian estos tratamientos por via intravenosa⁵⁸. Los datos en España es que más del 90% de los pacientes en hemodialisis reciben tratamiento con derivados eritropoyéticos. (15, 25).

El 85,5% de los pacientes que inician hemodiálisis en España no ha recibido agentes estimuladores de la eritropoyesis en la etapa pre diálisis.

Las dosis de eritropoyetina empleadas en los distintos centros y países son muy amplias. En el estudio DOPPS, las dosis de rHuEPO (eritropoyetina recombinante humana) variaron desde las 5.297 UI/semana de Japon hasta las 17.360 UI/semana de Estados Unidos.¹³ En España la dosis media empleada en pacientes en hemodiálisis es de 7.607 UI/semana segun datos del estudio DOPPS y, segun datos del grupo español de anemia, de 103-108 UI/kg/semana, la dosis en diálisis peritoneal es menor. (13)

Ayus y colaboradores publicaron en 2005 un estudio intervencionista en el que comparaban la evolucion de la hipertrofia ventricular izquierda en un grupo de 101 pacientes en etapa de predialisis segun recibieran o no derivados eritropoyeticos. Al cabo de 6 meses, la masa ventricular izquierda era significativamente menor en el grupo tratado con rHuEPO que en el grupo control. (26)

En España, entre el 21 y el 30 % de los pacientes en hemodiálisis no alcanzan cifras de hemoglobina de 11 g/dL. El control de la anemia en otros países no es mejor que en el nuestro, llamando la atencion el caso de Japon, donde el 77% de los pacientes prevalentes en hemodialisis mantienen cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dL.²⁷ En España, un 11-36% de los pacientes en diálisis peritoneal mantienen hemoglobina inferior a la recomendada. (28)

En España, la dosis media de derivados eritropoyeticos empleada en pacientes en hemodialisis es de 111,9 UI/kg/semana, siendo mayor entre los pacientes que llevan menos de 6 meses (121,83 UI/kg/semana, IRE 11,44 UI/kg/semana/g/dL) que en los casos con mas de 6 meses en hemodiálisis (110,52 UI/kg/semana, IRE 9,34 UI/kg/semana/g/dL), con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$). (25)

Fishbane 29 publicó en 2005 los hallazgos encontrados en cuanto a variabilidad en la hemoglobina y dosis de derivados eritropoyéticos en una muestra de 281 pacientes en hemodiálisis seguidos a lo largo de 6 años. El autor describe un “ciclo” de hemoglobina como las oscilaciones superiores a 1,5 g/dL (incrementos o descensos) que aparecen a lo largo del tiempo en un paciente y que se siguen, posteriormente, de un nuevo cambio hacia los niveles en que se encontraban inicialmente. Definen y estudian también la presencia de lo que denominan “excursion”, que son las variaciones que ocurren entre los niveles de hemoglobina al inicio de un ciclo y en los niveles medios, es decir, con la máxima o mínima cifra de hemoglobina alcanzada en el ciclo.

Los pacientes experimentaban una media de $6,3 \pm 3,3$ variaciones en la dosis de rHuEPO por año, llegando, en más del 5% de los pacientes, hasta los 11 cambios anuales de dosis. Más del 90% de los pacientes presentaban un ciclo de hemoglobina con una duración media de 8 semanas, es decir, durante 8 semanas experimentaban unas variaciones de hemoglobina superiores a 1,5 g/dL (incrementos o disminuciones) hasta que volvían a los niveles que presentaban al inicio del ciclo. La duración media de los excursion, es decir, el tiempo transcurrido desde que empieza a cambiar la cifra de hemoglobina hasta que llega a su nivel pico (por encima o por debajo del inicial) era de $10,3 \pm 5,1$ semanas, siendo de mayor tiempo para los casos en los que la hemoglobina ascendía que para los que disminuía. Llama la atención el amplio margen encontrado en las cifras de hemoglobina: la mayoría de los pacientes experimentaban un cambio de 1,7 g/dL, pero en algunos casos llegaba a ser de 5 g/dL (Cuando estudiaron los factores que influían en la variabilidad de la hemoglobina encontraron que:

- Para los ciclos en los que había un ascenso de la hemoglobina, los factores asociados fueron el incremento de la dosis de rHuEPO (84% de los casos), el inicio o aumento del tratamiento con hierro intravenoso (27% de los casos) y el ingreso en el mes previo. (36%)

- En los ciclos en los que disminuía la hemoglobina se encontró como responsable la disminución o suspensión de rHuEPO (62 y 15% respectivamente), suspensión del tratamiento con hierro (5%), infecciones (6%) y los ingresos hospitalarios (14%).

En el análisis multivariante encontraron que los factores predictores de la variabilidad en las cifras de hemoglobina eran los cambios en la dosis de rHuEPO, los cambios en el tratamiento con hierro intravenoso y la hospitalización ($p < 0,05$). No encontraron relación entre la variabilidad y los parámetros de diálisis, el empleo de otros fármacos, la comorbilidad ni las características demográficas.

En este estudio de corte transversal, una encuesta elaborada por el Comité de anemia fue enviada a las sociedades nacionales afiliadas de SLANH (Sociedad Latinoamericana de nefrología e hipertensión arterial). Se han solicitado Nefrólogos para llenar la encuesta con los datos de gestión de la anemia recogidos entre septiembre y diciembre de 2009, aunque este período tuvo que ser prorrogado hasta marzo de 2010.

Se recibieron un total de 171 encuestas a partir del mismo número de centros de hemodiálisis de la unidad. A partir de esos estudios, 134 tenían todos los criterios de inclusión y un total de 9.025 pacientes en hemodiálisis crónica, 16 países de América Latina fueron incorporadas en el análisis. Las características basales fueron; edad media de los pacientes fue de $57,4 \pm 15,7$ años y el 58% eran hombres. Las causas de la IRC fueron la hipertensión arterial (40,8%), diabetes Mellitus (29,7%), enfermedad glomerular (18,1%) y otras causas (11%). Tiempo medio en HD fue de $3,9 \pm 3,8$ años. Brasil, Chile y Argentina representaron dos terceras partes de los pacientes (34,1%, 17,5% y 15,2%, respectivamente). (29)

La mayoría de los pacientes (84,7%) estaban recibiendo algún tipo de AEE (Agentes Estimuladores de Eritropoyesis) durante el período de estudio. La eritropoyetina- α y- β eritropoyetina se utilizaron en 73% y 10,1% de los pacientes.

La dosis semanal mediana para eritropoyetina- α fue de 6.000 UI con la administración SC(subcutánea) y 11.000 UI con la administración IV(intravenosa) y las dosis semanales promedio SC correspondientes fueron $7,330 \pm 4,276$ UI / semana. AEE fueron más a menudo se administran por vía SC (83,9%).²⁹

Alrededor de dos tercios (68,3%) de los pacientes recibían hierro intravenoso. Las transfusiones de sangre en los dos meses anteriores fueron dadas a 8,2% de los pacientes. (29)

Valores medios de hemoglobina encontrados (\pm DE) de Hb (n = 9025), la ferritina (n = 7.915), y ISAT (índice de saturación de transferrina) (n = 5.705) fueron $10,5 \pm 1,8$ g/dL, 570 ± 539 mg / L y $29,8 \pm 15\%$, respectivamente. La mayoría de las mujeres (52%) tenían Hb ≤ 10.5 g/dL, por su parte el 58% de los hombres tenían Hb ≥ 10.5 g/dL (p = 0,0001). Sin embargo, las dosis de la AEE fueron mayores en las mujeres (137U/Kg/semana) en hombres (116U/Kg/semana), (p = 0,0001). (29)

Sólo el 32,7% de los pacientes se encontraban dentro de la Hb objetivo recomendado por la RPCA-ERC/SLANH, el 46,3% restante y el 21,1% de los pacientes tenían niveles de hemoglobina por debajo (<10.5 g/dL) o más (>12.0 g/dL) respectivamente. (29)

Un TSAT superior se asoció con los más altos niveles de Hb. Además, el aumento de la AEE y la dosis de hierro IV se asociaron con niveles de Hb por debajo del objetivo recomendado. Entre los pacientes con niveles de Hb entre 10.5-12g/dL, el 62,4% tienen TSAT $\geq 25\%$, mientras que sólo el 46,6% de aquellos con niveles de Hb <10.5 g/dL tenía una TSAT $\leq 25\%$ (p = 0,0001). Por otra parte, en el grupo con Hb <10.5 g/dL, las AEE se prescribieron en el 84,3% y el hierro IV en el 68,3% de los pacientes, las variables asociadas de forma independiente con los niveles de Hb <10.5 g/dL fueron: edad ≤ 50 años (RR = 1,17, IC 95% = 1,04-1,32, p $<0,01$), sexo femenino (RR = 1,37, IC 95% = 1,22-1,54, p $<0,001$), y TSAT $\leq 25\%$ (RR = 1,43, IC 95% = 1.27 a 1.6, p $<0,0001$). (29)

La Sociedad Brasileña en 2008 en el Informe del Censo de Diálisis de la Nefrología informó que el 83% de los pacientes crónicos en hemodiálisis recibían un EEA y el 53,5% una preparación de hierro. Por otra parte, el 47,7% tenía niveles de Hb <11g/dl. (30,31)

La Sociedad Uruguaya de Nefrología 2009 Registro informó que el 94% de los pacientes crónicos en hemodiálisis recibían un AEE y el 65% de hierro, sino que también informó de que el 62,3% de los pacientes y el 19,5% tenían niveles de Hb entre 10.5-12g/dL y <10g/dl, respectivamente. El Registro 2010 de la Sociedad Chilena de Nefrología informado de que, entre los 14.462 pacientes crónicos HD (hemodiálisis), 54.6% tenían un hematocrito <30%, y que el 42,5% recibía tratamiento EEA y el 51,7% de hierro IV. En general, estos datos demuestran que existe una variabilidad significativa en la gestión de la anemia entre los diferentes países de América Latina. (30,31)

Se realizó un estudio en el programa de hemodiálisis del Hospital Escuela DR Alejandro Dávila Bolaños en el año 2011, Se estudiaron un total de 79 pacientes que se caracterizaron por tener edad media de 51 años. El 79.7% de los pacientes del sexo masculino. Al evaluar los parámetros de laboratorios estudiados, en relación a la ferritina el 76% de los pacientes presento valores menores de 200 ng/ml y solo un 17.7% en el rango aceptado de entre 200 a 800 ng/ml. El porcentaje de saturación de transferrina fue menor del 20% en el 74.7% de los casos. En cambio el contenido de hemoglobina en los Reticulocitos fue mayor de 29 pg/cel en el 83.5% de los casos. Se reflejan los diferentes niveles de hemoglobina en los pacientes estudiados, la mayoría de ellos en un 46.8% se encontraron con niveles menores de 11 g/dl, el 21.1% en el rango de 11 a 12 g/dl considerados como optimas y un 31.6% en rango mayor de 12 g/dl, por tanto el 78.4% de los pacientes se encontraron en rangos no óptimos de hemoglobina. La media y desviación estándar típica de la Hemoglobina fue de 10.8 ± 2 gr. (31)

En relación a las dosis de Eritropoyetina semanal administradas, el 62 % de los pacientes recibieron 12 000 UI/sem, el 19% de 8000 UI/sem y el 10% no recibía

ninguna dosis, el 39.2% de los pacientes no recibían ningún tratamiento de hierro suplementario y el 44% recibían dosis menores de 100 mg de hierro elemental al día y solo el 16.5% recibían dosis que se consideran aceptables de entre 100 y 200 mg/día. Solo 5 pacientes de los estudiados estaban recibiendo hierro por vía parenteral.

Los niveles de Hemoglobina con los diferentes grupos de la cinética de hierro encontrando que el 80% de los pacientes con sobrecarga de hierro se encuentran con niveles de hemoglobina menor de 11 g/dl y de entre 11 y 12 g/dl. El 50% de los casos con perfil adecuado de hierro tuvieron hemoglobinas mayores de 12 g/dl y solo el 16.7% estaban en rangos óptimos. En los pacientes con ferropenia funcional y ferropenia absoluta predominaron los valores de hemoglobina menores de 11 gr/dl con 87.5% y 43.3% respectivamente.

El 60% de los pacientes con sobrecarga de hierro reciben 12 000 UI/sema de EPO. El 50% de los pacientes con perfil adecuado de hierro reciben una dosis única semanal de 4000 UI. En cambio los pacientes con ferropenia funcional y ferropenia absoluta son los que utilizan dosis mayores de EPO en relación a los otros grupos, con un 87.5% y 61.7% de 12 000 UI/sem respectivamente. (31)

Se han realizado cuatro estudios empleando C.E.R.A. (Continuos Erythropoietin Receptor Activator) en sujetos sanos. Los esquemas de tratamiento tras la randomización son los que se exponen a continuación. En dos de ellos (A y B) se empleó dosis única de C.E.R.A. y se comparó con dosis única de placebo y en los otros dos (C y D) se emplearon dosis múltiples de C.E.R.A. (Continuos Erythropoietin Receptor Activator) o placebo.(33, 34)

En estos estudios se pudo observar que la semivida de C.E.R.A. (Continuos Erythropoietin Receptor Activator) en su administración intravenosa o subcutánea, era significativamente superior que la observada con epoetina alfa o beta y con darbepoetina: la vida media de C.E.R.A. fue de 130 h en cualquiera de las vías de administración, mientras que la vida media de epoetina es de 5 h por vía intravenosa y 24 h por vía subcutánea y la de darbepoetina es de 21 h y 49 h

respectivamente. La dosis mínima de C.E.R.A. para inducir respuesta fue de 0,15 µg/kg. En los estudios de dosis múltiple, se vio que el aclaramiento de C.E.R.A. era de 27,6-44,6 mL/h en los casos de administración intravenosa y de 97-377 mL/h con la administración subcutánea. Los parámetros farmacocinéticos de C.E.R.A. no se modificaron al emplear dosis múltiples.(33, 34)

ALM de Francisco publicó en diciembre de 2006 el resultado de un estudio randomizado y multicéntrico fase II en el que se trataron 61 pacientes naïve (nunca habían recibido agentes estimuladores de la eritropoyesis) de hemodiálisis y diálisis peritoneal con distintas dosis y pautas de C.E.R.A. subcutáneo. (36)

No se permitió ajustar la dosis del fármaco durante las primeras seis semanas, posteriormente sí se pudieron modificar según la respuesta que se hubiera obtenido. La eficacia de C.E.R.A. fue constatada al observar un incremento en las cifras de hemoglobina de 0,83, 1,15 y 1,12 para las dosis respectivas de C.E.R.A. de 0,15, 0,3 y 0,45 µg/kg/semana, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre estos resultados. Tampoco se observaron diferencias entre las dosis empleadas administrando C.E.R.A. semanalmente o cada 2 ó 3 semanas. Se observó una relación estadísticamente significativa entre los niveles de C.E.R.A. en suero y las cifras de hemoglobina ($p=0,0022$). No se encontraron diferencias en la respuesta eritropoyética según las distintas pautas e intervalos de administración del fármaco. La proporción de pacientes que presentaron un aumento de al menos 1 g/dL de hemoglobina en dos ocasiones fue del 72%, 90% y 79% para las dosis de 0,15, 0,3 y 0,45 µg/kg/semana respectivamente, siendo el ascenso más rápido en el grupo de mayor dosis. El grado de respuesta también fue similar para los pacientes en que se administró cada semana, cada dos semanas y cada 3 semanas (75%, 85% y 80% respectivamente). (36)

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron los síntomas gastrointestinales, infecciones, trastornos neurológicos o vasculares, la mayoría de intensidad leve o moderada. Salvo cinco casos de hipertensión leve que aparecieron en el grupo de dosis más elevada, el resto de los efectos adverso

aparecidos no guardaron relación con la dosis empleada. Se observaron once efectos adversos graves en nueve pacientes, de los cuales fallecieron dos (un paciente por muerte súbita y otro por hemorragia subaracnoidea). Ni los fallecimientos ni los efectos adversos descritos se pudieron atribuir al tratamiento administrado. No obstante, cabe señalar que los criterios de inclusión en el estudio fueron muy selectivos y que se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedad severa como infarto de miocardio, coronariopatía severa o inestable, ictus o hepatopatía severa.

El siguiente estudio de fase II amplía aún más el intervalo de dosis, llegando a la administración mensual de C.E.R.A.³⁶. Se incluyeron un total de 137 pacientes de hemodiálisis y diálisis peritoneal que estaban recibiendo tratamiento con epoetina alfa o beta subcutánea. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir C.E.R.A. subcutáneo a distintas dosis, multiplicando la dosis semanal de epoetina que recibían previamente por los siguientes factores: 0,4/150 (grupo A); 0,8/150 (grupo B); 1,2/150 (grupo C).

Dentro de cada grupo, se asignó a los pacientes a recibir C.E.R.A. una vez a la semana, una vez cada 2 semanas o una vez al mes. Se permitió el ajuste de dosis durante el seguimiento (19-21 semanas en un principio, pero con extensión posteriormente hasta los 12 meses) según la respuesta observada. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes que recibían la dosis más baja (grupo A) experimentaban un descenso en la hemoglobina al cabo de 6 semanas; los del grupo de dosis intermedia (grupo B) no experimentaban apenas variación y los que recibían la dosis más alta (grupo C) presentaban un aumento significativo de las cifras de hemoglobina. Estas diferencias eran estadísticamente significativas ($p < 0,0001$) y eran independientes de la frecuencia con que se empleara el fármaco ($p = 0,3655$).

El efecto se mantuvo a lo largo de las 20 semanas de seguimiento, con un aumento medio de las cifras de hemoglobina de 1,5 g/dL respecto a las cifras

basal 61 pacientes ampliaron el estudio hasta completar 12 meses en ese periodo de tiempo, la hemoglobina permaneció estable en todos los pacientes, independientemente de la frecuencia de administración. En esta segunda fase, los cambios de dosis fueron menos frecuentes que en el primer análisis, apareciendo el menor número de cambios en el grupo de administración mensual del fármaco. El tratamiento fue bien tolerado, apareciendo únicamente efectos adversos leves o moderados. Hubo cuatro fallecimientos a lo largo de los 12 meses del estudio extendido, ninguno de ellos por causas atribuibles al fármaco. Sólo cuatro reacciones adversas fueron relacionadas directamente con la administración del fármaco: hipertensión, hipoglucemia, estenosis aórtica y reacción en el sitio de administración. No se observaron cambios analíticos relevantes.

Con un esquema similar al previo, se estudió la respuesta a C.E.R.A. intravenoso en 91 pacientes en hemodiálisis que recibían previamente epoetina alfa intravenosa. Asignaron distintas equivalencias de dosis al inicio del estudio según la dosis previa de epoetina y, tras dos semanas, variaron la frecuencia de administración de C.E.R.A. según dos esquemas: en un grupo se administraba semanalmente y en otro cada 2 semanas. Los resultados obtenidos indicaron también que la respuesta era dependiente de la dosis administrada. Con el empleo de C.E.R.A. cada 2 semanas se obtenían unos niveles estables y adecuados de hemoglobina. (37)

Para estudiar la eficacia de MIRCERA (methoxy polyethylene glicol – epoetin beta) se han realizado seis ensayos clínicos de fase III, incluyendo más de 2.400 pacientes de 29 países. En dos ensayos (AMICUS y ARCTOS) se incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica naïve, es decir, que nunca habían recibido tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis. En los otros cuatro ensayos (MAXIMA, PROTOS, STRIATA y RUBRA) se estudió la eficacia en pacientes que ya estaban recibiendo otros agentes estimuladores de la eritropoyesis.

En el estudio ARCTOS 37,38 (Administration of C.E.R.A. in CKD Patients to Treat Anaemia with a Twice MOnthly Schedule) se incluyeron 324 pacientes con enfermedad renal crónica en estadios previos al tratamiento renal sustitutivo que nunca habían recibido agentes estimuladores de la eritropoyesis. Se les administró inicialmente 0,6µg/kg/2 semanas de C.E.R.A. o 0,45 µg/kg/semana de darbepoetina. Tras 28 semanas de seguimiento se amplió el intervalo de administración de C.E.R.A. en algunos pacientes a 4 semanas. Al cabo de 28 semanas, la respuesta al tratamiento (definida como el incremento de las cifras de hemoglobina de 1 g/dL y el mantenimiento de las mismas entre 11 y 13 g/dL) en el grupo de pacientes tratados con C.E.R.A. fue del 97,5 % (93,8-99,3) y con darbepoetina fue 96,3% (92,1-98,6). El 33,5% de los pacientes tratados con darbepoetina, tuvieron al menos una determinación de hemoglobina por encima de 13 g/dL, mientras que esto solo se observó en el 12,4% de los pacientes tratados con C.E.R.A. ($p < 0,0001$). Los resultados obtenidos, además, fueron similares en pacientes diabéticos que en no diabéticos.

Los efectos secundarios observados fueron leves y los más frecuentes fueron hipertensión, edemas, nasofaringitis y diarrea.

El segundo estudio en pacientes naïve es el estudio AMICUS (C.E.R.A. AdMinistered Intravenously for Anaemia Correction and SUStained Maintenance in Dialysis). Se incluyeron 181 pacientes en diálisis, pacientes que nunca habían recibido derivados eritropoyéticos, y se les asignó a dos grupos de tratamiento: C.E.R.A. una vez cada 2 semanas y epoetina alfa o beta entre 1 y 3 veces a la semana. El 93,3% de los pacientes tratados con C.E.R.A. y el 91,3% de los tratados con epoetina alcanzaron la hemoglobina diana. Además, igual que en el estudio ARCTOS, se observó que el incremento de hemoglobina conseguido con C.E.R.A. fue de aproximadamente 1 g/dL cada 4-6 semanas.

En el estudio MAXIMA (Maintenanace of HAemoglobin EXcels with IV AdMinistration of C.E.R.A.) se incluyeron 673 pacientes en hemodiálisis que

mantenían cifras de hemoglobina entre 10,5 y 13 g/dL y que estaban siendo tratados con epoetina alfa o beta intravenosa administradas entre 1 y 3 veces a la semana. Se administró C.E.R.A. por vía intravenosa cada 4 semanas en 224 pacientes y cada 2 semanas en 223 pacientes y se comprobó la respuesta terapéutica con un tercer grupo de 226 pacientes que continuaron con el tratamiento con epoetina. No había diferencias en los niveles basales de hemoglobina en los 3 grupos. Al cabo de 52 semanas no hubo diferencias entre la variabilidad de los niveles de hemoglobina en el grupo de pacientes tratados con C.E.R.A. cada 4 semanas y en el grupo de los que seguían con epoetina administrada 1-3 veces por semana (0,65 y 0,64 g/dL respectivamente), consiguiendo mantener unos niveles de hemoglobina de 11,8 g/dL con C.E.R.A. cada 4 semanas y de 11,7 g/dL con epoetina⁹⁵⁻⁹⁷ Con los resultados del estudio MAXIMA podemos concluir que:

- C.E.R.A. administrado cada 2 o 4 semanas por vía intravenosa en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis es igual de eficaz que epoetina administrada entre 1 y 3 veces semanales.
- La administración de C.E.R.A. en una única dosis mensual en estos pacientes es tan eficaz y segura como el tratamiento con epoetina 1-3 veces a la semana.
- La variabilidad en los niveles de hemoglobina es similar con epoetina que con C.E.R.A.
- La respuesta observada con la administración de C.E.R.A.intravenoso una vez al mes, no depende de la edad, el sexo ni de la presencia o no de diabetes mellitus.

En el estudio PROTOS (Patients Receiving C.E.R.A. Once a month for the mainTenance Or Stable Haemoglobin) se incluyeron 572 pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis (524 en hemodiálisis y 28 en diálisis peritoneal) tratados previamente con epoetina alfa o beta subcutánea entre una y tres veces a la semana.

Se asignaron tres grupos de tratamiento: C.E.R.A. subcutáneo cada 2 semanas (n=190), C.E.R.A. subcutáneo cada 4 semanas (n=191) a continuación de la pauta previa de epoetina (n=191). Al cabo de 52 semanas de seguimiento, las cifras de hemoglobina no variaron entre los 3 grupos ni hubo diferencias en la variabilidad de los niveles de hemoglobina ($0,52 \pm 0,26$ en el grupo tratado con C.E.R.A. cada 2 semanas, $0,57 \pm 0,31$ en el grupo tratado con C.E.R.A. cada 4 semanas y $0,57 \pm 0,36$ en los pacientes tratados con epoetina). En los pacientes tratados con C.E.R.A. mensual, los resultados no dependieron de la edad, del sexo, ni la presencia o no de diabetes. 41,42 No hubo diferencia en la aparición de efectos adversos en los distintos grupos ni se observaron efectos adversos severos.

Con los resultados del estudio PROTOS podemos afirmar que:

- C.E.R.A. administrado cada 2 ó 4 semanas por vía subcutánea en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal es igual de eficaz que epoetina administrada entre 1 y 3 veces semanales.
- La administración de C.E.R.A. en una única dosis mensual en estos pacientes es tan eficaz y segura como el tratamiento con epoetina 1-3 veces a la semana.
- La variabilidad en los niveles de hemoglobina es similar con epoetina SC administrada 1-3 veces por semana que con C.E.R.A. SC administrada una vez al mes.
- La respuesta observada con la administración de C.E.R.A. subcutáneo una vez al mes, no depende de la edad, el sexo ni de la presencia o no de diabetes mellitus.

El estudio STRIATA (Stabilizing Hemoglobin Targets in Dialysis Following IV C.E.R.A. Treatment for Anemia) se incluyeron 313 pacientes en hemodiálisis que estaban siendo tratados con darbepoetina alfa intravenosa semanal o cada 2 semanas. En 157 pacientes se cambió darbepoetina alfa por C.E.R.A. cada 2 semanas y en el resto se mantuvo el tratamiento con darbepoetina. La dosis de C.E.R.A. se calculó según las dosis previas de darbepoetina.⁴³ Al cabo de 52 semanas de seguimiento, las cifras de hemoglobina fueron similares en el grupo

de C.E.R.A. que en el de darbepoetina (12 g/dL y 11,8 g/dL respectivamente). Por tanto los autores concluyen que C.E.R.A., en administración intravenosa cada 2 semanas, es igual de eficaz que darbepoetina en pacientes en hemodiálisis con hemoglobina estable.⁴⁴ La variabilidad de hemoglobina también fue similar en ambos grupos al cabo de 36-52 semanas: $0,71 \pm 0,49$ g/dL en el grupo de C.E.R.A. y $0,66 \pm 0,39$ en el grupo de darbepoetina.

IX. Planteamiento del problema

En el servicio de hemodiálisis del Hospital Escuela Dr. Alejandro Dávila Bolaños contamos con 114 pacientes donde se demostró que el 79% no alcanzan niveles de hemoglobinas en rangos óptimos establecidos por las guías internacionales de nefrología para el manejo de la anemia asociada a enfermedad crónica, a pesar del cumplimiento de las terapias indicadas con eritropoyetina recombinante humana, así como suplemento de hierro tanto oral e intravenoso.

Existen guías actualizadas para el seguimiento y manejo de anemia en terapia sustitutiva renal que incluyen los AEE (Agentes Estimuladores de Eritropoyesis), además hay estudios internacionales con diferentes Agentes Estimuladores de Eritropoyesis en poblaciones en etapas de pre diálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis demostrando la efectividad de C.E.R.A (activadores continuos de receptores de eritropoyesis) sobre eritropoyetina alfa y beta en cuanto a corrección inicial y mantenimiento con dosis adecuadas a intervalos más amplios de aplicación, sin aumentar los riesgos. Nos hemos propuesto realizar un estudio para determinar corrección inicial de hemoglobina con C.E.R.A en la población del programa de hemodiálisis de nuestro hospital que se encuentran con niveles no adecuados de hemoglobina así como posibles efectos adversos.

Planteándonos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la Eficacia de los activadores continuos de los receptores de eritropoyetina, metoxi-polietilenglicol epoetina beta (MIRCERA) en comparación con Eritropoyetina Recombinante Humana (EPOrH) alfa en la corrección inicial de la anemia secundaria a E.R.C en los pacientes que se encuentran en el programa de hemodiálisis del Hospital Militar Escuela DR. Alejandro Dávila Bolaños durante el periodo de Abril a Octubre del 2013?

X. JUSTIFICACIÓN

La anemia secundaria a enfermedad renal crónica en los pacientes que se encuentran en terapia sustitutiva renal (hemodiálisis) tiene alta prevalencia en nuestro programa y representa un alto costo para el sistema en cuanto al estudio seguimiento y manejo de la misma, que a pesar de lo establecido en las guías estos son incompletos, pero aun mayores son los costos por ingresos hospitalarios por las complicaciones cardiovasculares que esta comorbilidad conlleva. Y para los pacientes deterioro de la calidad de vida, mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de muerte.

En nuestro servicio se ha logrado normar y cumplir la terapia con estimuladores de eritropoyesis para la terapia de anemia, sin embargo, en los pacientes sin ferropenia aun existe niveles bajos de hemoglobina. En otras unidades de hemodiálisis se ha demostrado eficacia de activadores continuos de receptores de eritropoyesis en comparación a eritropoyetina recombinante humana y se demostró en Europa la disminución de los costo al utilizar la misma y reducir los riesgos cardiovasculares, así también los bajos reacciones adversas medicamentosas. Por lo que la implementación de esta terapia al demostrar su eficacia en nuestra unidad será de beneficio para la institución como para los pacientes.

Surge la necesidad de realizar un estudio piloto para valorar el ascenso de la hemoglobina comparando dos grupos de estudios (mircera vrs EPO), así como analizar las respuestas de estas hormonas a las diferentes comorbilidades de nuestros pacientes que se consideran bien desarrolladas comparadas con estudios similares a nivel internacional (infecciones, Hiperparatiroidismo secundario, diabetes Mellitus, hipertensión).

XI. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Comparar Eficacia de los activadores continuos de los receptores de eritropoyetina, metoxi-polietilenglicol epoetina beta (MIRCERA) en comparación con Eritropoyetina Recombinante Humana (EPOrH) alfa en la corrección inicial anemia secundaria a Enfermedad Renal Crónica en los pacientes que se encuentran en el programa de hemodiálisis del Hospital Militar Escuela DR. Alejandro Dávila Bolaños durante el periodo de Abril a Octubre del 2013

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir las características de los pacientes que se encuentran en el programa de hemodiálisis durante el periodo de estudio del HMEADB.
2. Describir las causas de la enfermedad renal crónica y sus comorbilidades asociadas que puedan tener efecto sobre la eficacia de ambas hormonas.
3. Determinar los niveles de hemoglobina iniciales, así como los niveles alcanzados en el primero, segundo y tercer control y establecer los cambios de hemoglobina tanto en grupo con MIRCERA y el grupo con eritropoyetina recombinante humana alfa.
4. Describir los efectos secundarios por la administración de las terapias a ambos grupos de estudio.

XII. DISEÑO Y METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Experimental analítico controlado abierto.

Universo:

114 pacientes en el programa de hemodiálisis durante el periodo de abril a noviembre del 2013.

Muestra:

13 pacientes a quienes se les inicio terapia con metoxi-polietilenglicol epoetina beta (MIRCERA).

13 pacientes con Eritropoyetina Recombinante Humana alfa (EPOrH alfa).

Tipo de muestreo: no probabilística por cuotas

Criterios de inclusión:

Hemoglobina menor de 11 grs/dL

Sin ferropenia; ferritina mayor 100mg/dl e IST mayor o igual 20%.

Criterio de exclusión aquellos pacientes con:

- Sangrado del tubo digestivo.
- Infecciones o sepsis.
- Ferropenia funcional y/ o absoluta.

Procedimiento:

Se les realizó inicialmente control de hemoglobina a todos los pacientes en el programa de hemodiálisis antes de su sesión a medida que se detectaba pacientes con hemoglobina menores de 11 gr/dL se envió perfil de hierro (ferritina e índice de saturación de transferrina). Los pacientes con resultados de ferritina menores de 100 ng/dl e IST menores de 20% se les indicó administrar hierro intravenoso a dosis de 200 mg por sesión con total de 1gr y posterior nuevo control de hemoglobina en 15 día. De persistir controles de hemoglobina menores de 11 gr/dL se incluyeron en grupo MIRCERA y/o EPOrH.

Grupo MIRCERA: 13 pacientes.

Grupo EPOrH: 13 pacientes.

A medida que se captaba el paciente de estudio se procedió a explicar a cada uno de ellos que entraría un estudio para la aplicación de una nueva terapia así como la firma de consentimiento informado.

Aplicación cada mes por tres meses con realización de controles de hemoglobina mensuales por tres meses.

A los controles se les continuó administración de EPO beta con seguimiento de hemoglobina mensual.

Dosis administradas:

Grupo MIRCERA 150 ug subcutánea cada 4 semanas en su sesión de diálisis.

Grupo EPO beta 12,000ui dividida tres veces a la semana en cada sesión de diálisis.

Métodos de recolección de información:

Se realizó ficha de recolección con las variables a estudio, llenando la información a través de entrevista directa al paciente y revisión de expediente.

Método e instrumento para analizar la información:

El análisis estadístico se proceso en el programa SPSS (versión 17). Los resultados se agruparon en función de las variables, para lo cual se realizaron cuadros estadísticos y gráficos lineales en el programa Excel Microsoft Office XP 2010. El levantado de texto se realizó en el programa Word Microsoft Office XP 2010.

Variables a estudio según objetivos:

Objetivo 1:

1. Sexo
2. Edad

Objetivo 2:

1. Causa de enfermedad renal crónica
2. Anemia
3. Hiperparatiroidismo secundario.
4. Uremia
5. Hipertensión arterial.

Objetivo 3:

1. Hemoglobina inicial
2. Hemoglobina de control al primer mes
3. Hemoglobina de control segundo mes
4. Hemoglobina de control tercer mes
5. Hemoglobina delta 1
6. Hemoglobina delta 2
7. Hemoglobina delta 3

Objetivo 4:

1. Reacciones adversas.

Operacionalización de las variables:

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	VALOR	CODIFICACION
Sexo	Género definido por la presencia de determinadas características sexuales primarias y secundarias	Genero	Femenina Masculino	1 0
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la realización del estudio	Años	Número de años	Edades
Causa de enfermedad renal crónica	Evento primario que conlleva al desarrollo de enfermedad.	Diabetes mellitus Hipertensión arterial sistémica Lupus eritematoso generalizado. Nefrolitiasis. Desconocida	Si No	1 0
Comorbilidades	Enfermedades asociadas a la enfermedad renal crónica.	Hipertensión arterial secundaria. Cardiopatía Infecciones o Sepsis. Anemia Hiperparatiroidis	Si No	1 0

		mo secundario Uremia		
Hemoglobina inicial	Nivel de hemoglobina medida al inicio del estudio.	gr/dL	Hb medida	Gr de hemoglobina
Hemoglobina control 1	Niveles de hemoglobina alcanzados en el primer mes en grupos correspondientes	gr/dL	Hb medida	
Hemoglobina control 2	Niveles de hemoglobina alcanzados al segundo mes en grupos correspondientes	gr/dL	Hb medida	
Hemoglobina control 3	Niveles de hemoglobina alcanzados al tercer mes en grupos correspondientes	gr/dL	Hb medida	
Hemoglobina delta 1	Diferencia de Hemoglobina medida entre hemoglobina control 1 y hemoglobina inicial.	gr/dL	Gramos de hemoglobina medidos.	

Hemoglobina delta 2	Diferencia de Hemoglobina medida entre hemoglobina control 1 y hemoglobina inicial.	gr/dL	Gramos de hemoglobina a medidos.	
Hemoglobina delta 3	Diferencia de Hemoglobina medida entre hemoglobina control 1 y hemoglobina inicial.	gr/dL	Gramos de hemoglobina a medidos.	
Reacción adversas a la aplicación de Estimuladores de eritropoyesis	Complicaciones presentadas durante el estudio secundario a la aplicación de la terapia.	Hipertensión arterial severa Trombosis de fistula arteriovenosa	Si No	1 0

XIII. Resultados

Se estudio un total de 23 pacientes del programa de hemodiálisis del Hospital Militar, predominando el sexo masculino con 62 % del grupo mircera y 69% en el grupo eritropoyetina alfa, la media de edades fue 49 y 54 años para grupo mircera y eritropoyetina respectivamente con una desviación estándar de ± 13 años para ambos grupos, se les realizó calculo para sexo chi cuadrada, para edad prueba t de student para muestras independientes mostrando que en ambos grupos no hay significancia estadística (tabla 1).

Las características generales para descartar comorbilidades asociadas reveló que la media de niveles de índice de saturación de transferrina fueron de 25.9 % tanto para el grupo mircera como para EPOrH, los niveles medios de ferritina fueron de 244 pg/dL para MIRCERA Y 179pg/dL para el grupo EPOrH. Se midieron los niveles de hemoglobina corpuscular media para el grupo MIRCERA cuya media fue de 27.4 pg y para el grupo EPOrH fueron de 27.3 pg, con volumen corpuscular medio de 89.4pg para MIRCERA y 90pg para EPOrH, los niveles medios de uremia fueron de 83.7mg/dL para MIRCERA Y 81mg/dL para EPOrH, los niveles de paratohormona fueron de 583 pg en el grupo MIRCERA Y de 425 pg para el grupo EPOrH y las medias de presión arterial medidas fueron de 85 a 89 mmhg para MIRCERA y entre 91 a 92 mmhg en el grupo EPOrH. Estos parámetros de laboratorio y medida de presión arterial media no mostraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 2)

Las causas de enfermedad renal crónica fueron desconocidas para ambos grupos en 61.5 % mircera y 31 % eritropoyetina alfa, seguidas de diabetes Mellitus 15% y 46% para grupo mircera y eritropoyetina alfa respectivamente, así como hipertensión arterial 23% en el grupo de mircera y 39 % para el grupo con eritropoyetina alfa, para ambos grupos según categoría de causa no hubo significancia estadística (tabla1).

Las comorbilidades que se presentaron en ambos grupos fueron hipertensión arterial 61.5 % y 52 % en el grupo mircera y el grupo eritropoyetina alfa respectivamente, cardiopatía en el grupo eritropoyetina en 54 % y el grupo mircera 46%, al calcular la prueba de chi cuadrado no fue estadísticamente significativo (tabla 3).

Los niveles de hemoglobina inicial para el grupo mircera presentaban una media de 9.5 gr con desviación estándar de ± 1.1 gr y el grupo eritropoyetina alfa 9.8 gr con desviación estándar de 0.7gr esta diferencia no fue estadísticamente significativa al aplicar prueba de t de student para muestras independientes (Tabla 4).

Las hemoglobinas de control al mes de la primera aplicación en el grupo mircera presento una media de 10.1 ± 1.8 gr y los pacientes que continuaron la aplicación de eritropoyetina alfa presentaron una media de 10.5 ± 1 gr, en los segundos controles el grupo mircera presentó medias de 10 ± 2.1 gr y el grupo eritropoyetina alfa 10.9 ± 1.5 gr, los controles al tercer mes en el grupo mircera presento hemoglobinas medias de 10.1 ± 1.5 gr y el grupo eritropoyetina 10.5 ± 0.9 gr, al aplicar prueba t de student para muestras independientes no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4)

Se realizo el cálculo de hemoglobinas delta que representan los incrementos y/o descensos de hemoglobinas presentados en cada uno de los controles al mes, dos meses y tres meses para cada grupo de estudio siendo la hemoglobina delta al primer mes de 0.7 ± 1.3 gr y 0.7 ± 0.7 gr para mircera y eritropoyetina alfa respectivamente, estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una p 0.02. Las hemoglobinas deltas al segundo mes fueron para mircera 0.5 ± 1.7 gr y para grupo eritropoyetina 1.1 ± 1.3 gr sin mostrar deferencias estadísticas significativas con p 0.13. Las hemoglobinas delta al tercer mes presentaron cambios de 0.6 ± 1.5 gr en el grupo mircera y 0.8 ± 1.2 gr en el grupo

eritropoyetina alfa sin mostrar diferencias estadística significativa con una $p = 0.32$ (Tabla 4, gráfico 1).

Los cambios en los valores de hemoglobina en el primer mes para el grupo mircera presentaron cambios con tendencia a la significancia estadística con una $p=0.08$ (gráfico 2).

Los cambios en los valores de hemoglobina en el primer mes para el grupo eritropoyetina alfa presentaron una prueba muy significativa con una $p<0.01$ (gráfico 3).

Los cambios en los valores de hemoglobina en el tercer mes para el grupo mircera no presentaron significancia estadística con $p=0.27$ (gráfico 4).

Los cambios de los valores de hemoglobina en el tercer mes para el grupo eritropoyetina mostraron cambios con tendencia a significancia estadística con $p < 0.06$ (gráfico 5).

Durante el seguimiento de los pacientes dentro del grupo mircera como en el grupo eritropoyetina se observaron dos casos de trombosis de fístula arteriovenosa con un 7.7%.

XIV. Discusión y análisis de los resultados

Las características de los pacientes incluidos en el estudio donde predominó el sexo masculino y con edades de 49 y 59 ± 13 años no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Se realizó un estudio descriptivo por la sociedad Latinoamericana de nefrología e hipertensión arterial, donde se evaluaron un total de $9,025$ pacientes en el programa de hemodiálisis de 16 países de Latinoamérica donde la edad media de los pacientes fue de $57,4 \pm 15.7$ años y el 58% eran del sexo masculino.

A nivel latinoamericano las características de acuerdo a la edad y sexo son comparables a las de nuestro país y del programa de hemodiálisis. (29)

Dentro de las causas de enfermedad renal crónica para ambos grupos de estudio lo más frecuentemente es la causa desconocida, esto en relación a que en el programa de hemodiálisis contamos con pacientes clasificados como enfermedad laboral, trabajadores agrícolas en cañerías en su mayoría procedentes del occidente del país, a pesar de diferentes estudios no se determina la etiología de enfermedad renal crónica, sin embargo, se han descrito factores de riesgo como la deshidratación, las altas temperaturas y la exposición a los insecticidas. (5, 6,7). Actualmente se realizan biopsias de riñón en pacientes con categoría riesgo laboral para determinar patología relacionada a su enfermedad. Las otras causas más frecuentemente encontradas para ambos grupos son Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus, esto igualmente se correlaciona con las causas en otros países de Centroamérica donde describe como causas más frecuentes hipertensión arterial en 40.8% , diabetes Mellitus $29,7\%$, sin quedarse atrás las causas no conocidas sobre todo en El Salvador y Brasil. (4) En diferentes estudios a nivel Europeo y Norteamericano estas dos causas son las más frecuentes además de enfermedades glomerulares, el envejecimiento y causas cardiovasculares. (3, 4).

Las características que se estudiaron de acuerdo a parámetros de laboratorio como son el índice de saturación de transferrina, ferritina, hemoglobina corpuscular media y volumen corpuscular así como niveles de uremia y niveles de

paratohormona no mostraban diferencias estadísticas significativas al comparar ambos grupos, sin embargo, niveles mayores de 200 pg y 20% de ferritina e índice de saturación de transferrina (IST) respectivamente eran esperados ya que fueron criterios de inclusión para nuestro estudio, pero se demostró además la poca variabilidad entre ambos grupos. Además se tomó en cuenta las constantes corpusculares las cuales se encontraban dentro de parámetros normales HCM (hemoglobina corpuscular media) con media de 27 pg y VCM (volumen corpuscular medio) con media de 89 fL para ambos grupos, descartando otras causas de anemia frecuente en los pacientes renales como anemia Megaloblástica, cabe mencionar que en el programa de hemodiálisis se utiliza vitamina b12 para evitar este tipo de anemia, los niveles de uremia son una medida para determinar la adecuada filtración en hemodiálisis y es factor asociado para anemia, los niveles medidos para ambos grupos fueron de medias de 83 mg/dL y 81 mg/dL para grupo MIRCERA y grupo EPO lo cual demuestra valores tolerables, sin embargo, los valores aceptables estarían en menores de 50 mg/dL podría ser un factor relacionado a anemia. Los niveles de paratohormona (PTH) medidos en ambos grupos se encuentra por encima de 150 pg lo cual es sugerente de Hiperparatiroidismo secundario una de las causas frecuentes de anemia por resistencia a estimuladores de eritropoyesis, dicha elevación de PTH no fue estadísticamente significativa al comparar ambos grupos, sin embargo, los rangos descubiertos para ambos grupos están relacionados al trastorno del metabolismo calcio-fosforo evidente, lo que sugiere que para obtener efectividad de ambos grupos se debe corregir primero esta comorbilidad.

Por las características del estudio se incluyeron pacientes con niveles de hemoglobina menores de 11gr, estos presentaron medias por grupo de 9.5 ± 1.1 gr/dL para mircera y 9.8 ± 0.7 gr para eritropoyetina alfa, los parámetros para ferritina debían ser \geq de 200 ng/ L e índice de saturación de transferrina \geq a 20%, los niveles medios de ferritina fueron de 256.7 pg/ L para el grupo mircera y 210.9 pg/dL para el grupo eritropoyetina alfa, así como índice de saturación de transferrina (IST) medias de 26.4% y 23.3% para grupo mircera y eritropoyetina respectivamente. Según datos del estudio Latinoamericano (4), los valores medios

de hemoglobina fueron de $10.5 \pm 1,8$ gr/L, con ferritina de 570 ± 539 mg / L e índice de saturación de transferrina de $29,8 \pm 15$ %. Solo el 32,7 % tenían niveles óptimos de hemoglobina, el 46,3 % tenían niveles por debajo de 10,5 gr / dL y el 62,4 % tenían índice de saturación de transferrina $\geq 25\%$ y solo el 46,6 % tenían índice de saturación $\leq 25\%$. En el programa de hemodiálisis de nuestro centro se realizó un estudio en el año 2011 para describir el perfil de anemia de los pacientes encontrando que el 46,8 % presentaban hemoglobinas menores de 11 gr/ dL, es decir, 78.4% se encontraban en rangos no óptimos con medias y desviación estándar de 10.8 ± 2 gr, además el 80 % de los pacientes con sobrecarga de hierro se encontraban con hemoglobinas menores de 11gr / dL y rangos de 11 a 12 gr / dL, el 50% con perfil adecuado de hierro tuvieron hemoglobinas mayores de 12 gr / dL y el 16.7 % de los pacientes con perfil adecuado de hierro presentaban rangos óptimos de hemoglobina, concluyéndose que el 87.5% con ferropenia funcional presentaron hemoglobinas menores de 11 gr / dL. Es decir que la ferropenia sigue siendo un factor importante de niveles no óptimos de hemoglobina, pero existe también un porcentaje importante que a pesar de lograr perfil de hierro adecuado persisten con rangos inadecuados de hemoglobina requiriendo en ambos grupos altas dosis de eritropoyetina. (29)

Las guías latinoamericanas, norteamericanas y europeas establecen hemoglobinas óptimas entre 11 y 12 gr / dl, sin embargo, podemos observar, existe un alto porcentaje de pacientes en los diferentes programas que no logran las metas establecidas.

Los controles de hemoglobina en el grupo mircera al primer mes fueron de 10 ± 1.8 gr y para el grupo eritropoyetina alfa las hemoglobinas fueron de 10.5 ± 1 gr en los controles subsiguientes a las 8 semanas de 10.1 ± 2.1 gr con mircera y 10.9 ± 1.5 gr con EPO y a las 12 semanas 10.1 ± 1.5 gr con mircera, 10.5 ± 0.9 gr para el grupo EPO, lo cual no mostro significancia estadística. Al revisar los cambios de hemoglobina por grupo y compararlos a las 4 semanas estos fueron estadísticamente significativos, pero en los controles a las 8 y 12 semanas no mostraron significancia estadística.

En el grupo mircera al revisar las hemoglobinas (hb) delta observamos un ascenso al primer mes fue con tendencia a la significancia que en comparación con el grupo EPO el ascenso al primer mes fue muy significativo y las hb delta del tercer mes mircera no logro ascensos de hb estadísticamente significativos, sin embargo, el grupo con EPO mostraron hb deltas con tendencia a significancia estadística.

El estudio A.L. Martín de francisco quien realizó un estudio randomizado y multicéntrico en la que se trataron 61 pacientes con Mircera como primera vez y que previamente utilizaban eritropoyetina alfa se concluye que dosis de 0.6 ug por kg cada dos semanas es útil como tratamiento de inicio en pacientes en hemodiálisis y diálisis, un segundo estudio donde se administro mircera en dosis sin variarla durante el periodo de estudio según previa dosis de eritropoyetina alfa a intervalos de tiempo de 2, 3 y 4 semanas, incluyeron 137 pacientes que ya estaban recibiendo eritropoyetina alfa y beta subcutánea concluyendo que el grupo donde se aplicaron las dosis más altas de mircera (150 ug) independiente mente del intervalo de tiempo presentaron incrementos de hemoglobina lo cual fue estadísticamente significativo.(17)

Existe otro estudio similar al anterior pero en administración intravenosa y pacientes pre diálisis que no había utilizado agentes estimuladores de eritropoyesis donde se concluye que a mayor dosis mejor el ascenso independiente de los intervalos de aplicación lo cual fue estadísticamente significativo al compararlo entre grupos del estudio. (16).

Podemos decir que los resultados mostrados en nuestro estudio son comparables a los antes mencionados ya que la administración de mircera en pacientes que ya estaban utilizando estimuladores de eritropoyesis logra ascenso de hemoglobina pero que estos ascensos fueron significativos en las primeras 4 semanas con dosis de mircera de 0.6 ug kg semana.

Se realizaron otros estudios para demostrar eficacia de mircera el estudio ARCTOS donde se comparo Mircera con darbepoetina en 324 pacientes que no habían utilizado agentes estimuladores de eritropoyesis (AEE) previamente con un

seguimiento de 28 semanas, el incremento en las primeras 4 semanas (1 gr) y mantenimiento de 11 a 13 gr a las 24 semanas fue similar para ambos grupos.

El segundo estudio en estudio AMICUS (C.E.R.A. **Administered Intravenously for Anaemia Correction and Sustained Maintenance in Dialysis**). Se incluyeron 181 pacientes en diálisis, pacientes que nunca habían recibido derivados eritropoyéticos, y se les asignó a dos grupos de tratamiento: C.E.R.A. una vez cada 2 semanas y epoetina alfa o beta entre 1 y 3 veces a la semana. El 93.3% de los pacientes tratados con C.E.R.A. y el 91,3% de los tratados con epoetina alcanzaron la hemoglobina diana, igualmente en nuestro estudio al comparar los niveles de hemoglobinas controles para ambos grupos no hubo diferencias estadísticas, en cuanto para alcanzar niveles de hemoglobina mayores de 11 gramos fue más significativo para el grupo EPO a las 8 y 12 semanas.

En el estudio MAXIMA (**Maintenace of Haemoglobin Excels with IV Administration of C.E.R.A.**) se incluyeron 673 pacientes en hemodiálisis que mantenían cifras de hemoglobina entre 10,5 y 13 g/dL y que estaban siendo tratados con epoetina alfa o beta intravenosa administradas entre 1 y 3 veces a la semana. Se administró C.E.R.A. por vía intravenosa cada 4 semanas en 224 pacientes y cada 2 semanas en 223 pacientes y se comprobó la respuesta terapéutica con un tercer grupo de 226 pacientes que continuaron con el tratamiento con epoetina. No había diferencias en los niveles basales de hemoglobina en los 3 grupos. Al cabo de 52 semanas no hubo diferencias entre la variabilidad de los niveles de hemoglobina en el grupo de pacientes tratados con C.E.R.A. cada 4 semanas y en el grupo de los que seguían con epoetina administrada 1-3 veces por semana (0,65 y 0,64 g/dL respectivamente), consiguiendo mantener unos niveles de hemoglobina de 11,8 g/dL con C.E.R.A. cada 4 semanas y de 11,7 g/dL con epoetina 41 ,42, es decir , que al igual que nuestro estudio no habían diferencias significativas en los niveles de hemoglobina logrando ascensos de niveles de hemoglobina en ambos grupos, sin embargo , al compara los grupos de forma independiente logro mayores ascensos el grupo

EPO, sin embargo, es en estos estudios el seguimiento fue de largo plazo por lo que evaluó seguimiento donde se logra alcanzar hemoglobinas metas.

En los estudios MAXIMA, PROTOS, STRIATA y RUBRA las dosis de mircera y de otros agentes estimuladores de la eritropoyesis (en los grupos control) se ajustaron para mantener los niveles de hemoglobina entre 10,5 u 11 g/dL de límite inferior y 13 o 13,5 g/dL de límite superior en nuestro estudio las dosis utilizadas para ambos grupos no se ajustaron de acuerdo a los controles de hemoglobina lo cual podría explicar la poca respuesta de mircera.

Los estudios mencionados en el presente señalan que la administración de una única dosis mensual de C.E.R.A. tanto por vía intravenosa como subcutánea, es igual de eficaz para controlar la anemia que los tratamientos empleados hasta el momento. Permite de este modo reducir significativamente el número de dosis de hasta 12 inyecciones mensuales (en el caso de los pacientes tratados con EPO) a una sola dosis al mes. En nuestro estudio se utilizaron solamente dosis mensual de mircera de 150 ug y para EPO 4000 ui ,12 dosis mensuales y comparando los niveles de hemoglobina entre ambos grupos con estas dosis e intervalo no fueron estadísticamente significativas, teniendo la ventaja de una sola aplicación al mes con mircera. Es importante recalcar que el efecto de mircera se alcanza con la saturación de receptores y esto es una relación tiempo dependiente, entre mayor sea el tiempo de uso de mircera mayor será la saturación de receptores y mayor el incremento de hemoglobina relacionada. En nuestro estudio se analizaron únicamente tres meses lo que no alcanza a determinar su efectividad a largo plazo sino una valoración de incremento a corto plazo esta peculiaridad no la ofrece la eritropoyetina convencional.

Según la literatura los efectos hormonales de eritropoyetina para considerarse efectivos deberían incrementar 0.5 gr cada 15 días lo que deberíamos de tener un cambio de hemoglobina de 3 gr para ambos grupos al final del estudio, sin embargo, se observó 0.8 gr para el grupo de EPO y 0.5 gr para mircera, por lo que

se determina que los pacientes que asisten al programa de hemodiálisis de nuestra unidad presentan resistencia a ambas hormonas en relación al descubrimiento importante de Hiperparatiroidismo severo que hay en esta población (tabla 2)

Los efectos adversos encontrados con la administración de mircera en los estudios antes mencionados fueron leves. En ningún caso se han observado efectos adversos severos. En nuestro estudio se observaron 2 casos de trombosis de fistula arteriovenosa para cada grupo, pero no se demostró que estuvieran relacionados directamente con la aplicación del fármaco, se midieron las presiones arteriales medias en cada sesión de hemodiálisis sin mostrar diferencias significativas en los valores por grupo ni cifras severas de presión arterial.

XV. Conclusiones

1. Las características de la población a estudio no mostraron diferencias estadísticas significativas entre cada grupo, mostrando predominio del sexo masculino y edades de 49 y 53 ± 13 años. Los niveles de ferropenia y constantes corpusculares se encontraron en parámetros normales lo que descarta anemia Megaloblástica y ferropenia.
2. Las causas de enfermedad renal crónica con mayor frecuencia era desconocida, seguidas de diabetes Mellitus e hipertensión arterial, las comorbilidades presentadas durante el estudio fueron hipertensión arterial secundaria y cardiopatía.
3. Se demostró que ambos grupos presentan alta incidencia de Hiperparatiroidismo secundario.
4. Se demostró que tanto eritropoyetina convencional como la mircera lograron incrementar la hemoglobina en ambos grupos (0.8 gr EPO vs 0.5 gr mircera), sin mostrar diferencias estadísticamente significativa entre ambas.
5. Se considera niveles de Urea tolerables para ambos grupos, sin embargo, existe una correlación directa entre más bajos niveles de urea menor resistencia de eritropoyetina, mayores parámetros de hemoglobina.
6. Se presentó como efecto secundario 1 caso de trombosis para cada grupo con un 7.7%, ausencia de convulsiones y hipertensión arterial medias de 86 mmHg para mircera y 90 mmHg para grupo EPO.

XVI. Recomendaciones

1. Realizar estudios de perfil de anemia, así como de las patologías frecuentemente asociadas a resistencia de estimuladores de eritropoyesis como los niveles de paratohormona dentro del protocolo de manejo y seguimiento de los pacientes del programa de hemodiálisis.
2. Tratar previamente los factores que ofrecen resistencia los agentes estimuladores de eritropoyesis de difícil control (mircera y EPO) como, Hiperparatiroidismo secundario y niveles de uremia.
3. Ajustar la dosis de estimuladores de eritropoyesis de acuerdo al peso de cada paciente y realizar estudios de ktv en aquellos pacientes urémicos.
4. Utilizar ambas eritropoyetinas para terapia de anemia secundaria a enfermedad renal crónica.
5. Realizar estudio de costo de ambas hormonas a largo plazo.

XVII. ANEXOS

Tabla 1. Característica de los pacientes en grupo Metoxi-polietilenglicol - epoetina beta (Mircera) vrs Eritropoyetina alfa.

VARIABLES	GRUPO MIRCERA n= 13	GRUPO EPO n= 13	P
Sexo masculino, n (%)	8 (62)	9 (69)	0.68 *
Edad (años), M±DE	49±13	54±13	0.41**
Causas de enfermedad renal crónica			
Diabetes Mellitus, n (%)	2 (15)	6 (46)	0.20***
Hipertensión arterial, n (%)	3 (23)	5 (39)	0.67***
LEG, n (%)	2 (15.4)	1 (7.7)	1.00***
Litiasis renal, n (%)	0	1 (7.7)	1.00***
Desconocida n (%)	8 (61.5)	4 (31)	0.23***

* prueba chi cuadrada

**prueba t de student

*** prueba exacta de Fisher

Fuente: expediente clínico

Tabla 2. Análisis de los factores de resistencia al uso de hormonas (Metoxi-polietilenglicol - epoetina beta vrs Eritropoyetina alfa).

VARIABLES	MIRCERA	EPO	p
Índice de saturación de transferrina.(%)	25.92	25.92	0.92**
Ferritina.(pg/dL)	244.62	179.77	0.80**
Hemoglobina corpuscular media.(pg)	27.40	27.30	0.80**
Volumen corpuscular medio.(fL)	89.40	90.00	0.21**
Uremia(mg/dL)	83.70	81.05	0.22**
Paratohormona (pg)	583.32	425.43	0.47**

**prueba t de student

Fuente: expediente clínico

Tabla 3. Porcentaje de pacientes por grupo que presentaron comorbilidades asociadas durante el periodo de estudio.

VARIABLES	GRUPO MIRCERA n= 13	GRUPO EPO n= 13	P
Hipertensión Secundaria, n (%)	8 (61.5)	7 (52)	0.69*
Cardiopatía, n (%)	6 (46)	7 (54)	0.69*
Infecciones, n (%)	1 (7.7)	0 (0)	0.30*

*prueba chi cuadrada

Fuente: expediente clínico

Tabla 4. Medias de hemoglobinas iniciales, controles y cambios (deltas) por grupos.

VARIABLES	GRUPO MIRCERA n= 13	GRUPO EPO n= 13	P
Hemoglobina inicial (gr), M±DE	9.5±1.1	9.8±0.7	0.30**
Hemoglobina control 1 (gr), M±DE	10.1±1.8	10.5±1	0.53**
Hemoglobina control 2 (gr), M±DE	10±2.1	10.9±1.5	0.21**
Hemoglobina control 3 (gr), M±DE	10.1±1.5	10.5±0.9	0.44**
Hemoglobina delta 1 (gr), M±DE	0.7±1.3	0.7±0.7	0.02†
Hemoglobina delta 2 (gr), M±DE	0.5±1.7	1.1±1.3	0.13†
Hemoglobina delta 3 (gr), M±DE	0.6±1.5	0.8±1.2	0.32†

**prueba t de student

† prueba t student pruebas relacionadas

Fuente: expediente clínico

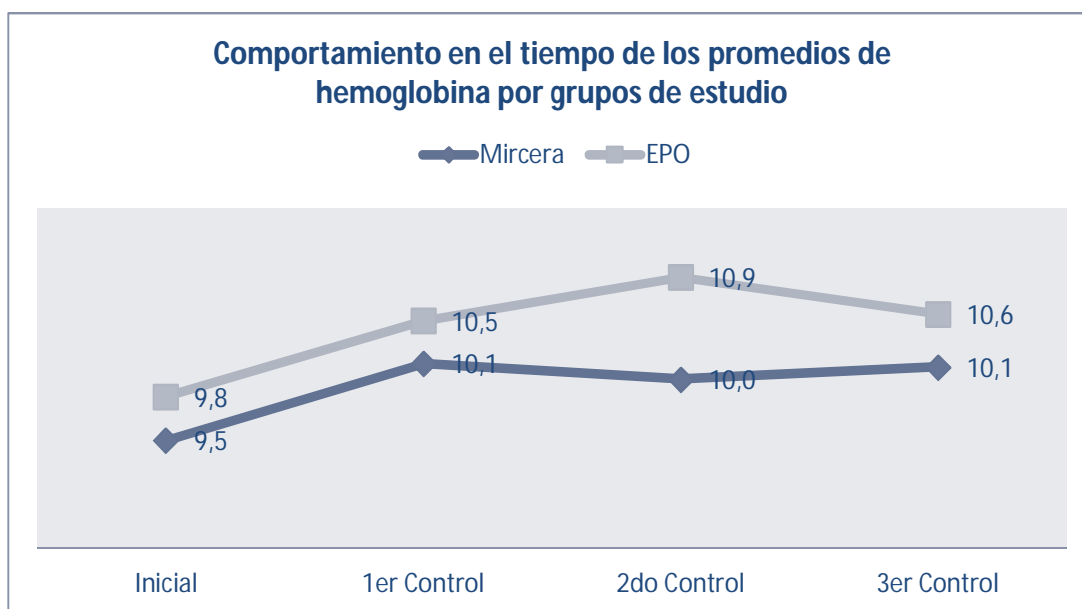
Tabla 5. Efectos secundarios presentados según grupo.

VARIABLES	GRUPO MIRCERA n= 13	GRUPO EPO n= 13	P
Trombosis de FAV n (%)	1(7.7)	1(7.7)	1***
Presión arterial media 1(mm/hg)	85.15	91.23	.481**
Presión arterial media 2 (mm/hg)	86.82	91.08	.414**
Presión arterial media 3 (mm/hg)	89.15	92.23	.419**

prueba t de student * prueba exacta de Fisher

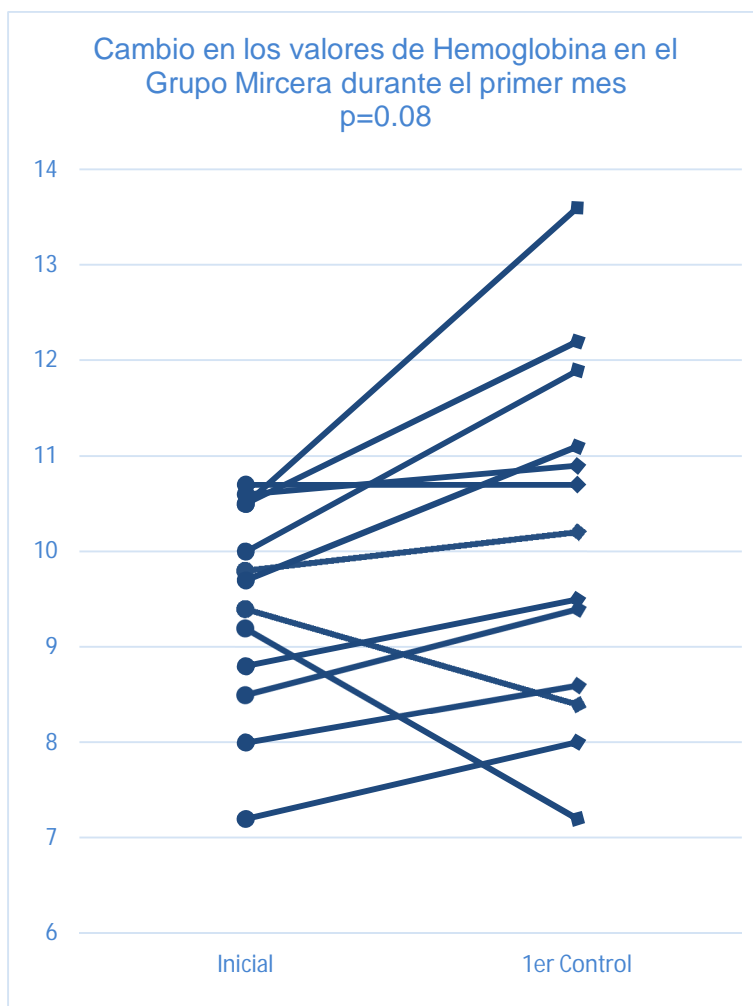
Fuente: expediente clínico

Gráfico 1. Comportamiento de niveles de hemoglobina en el tiempo por grupo.



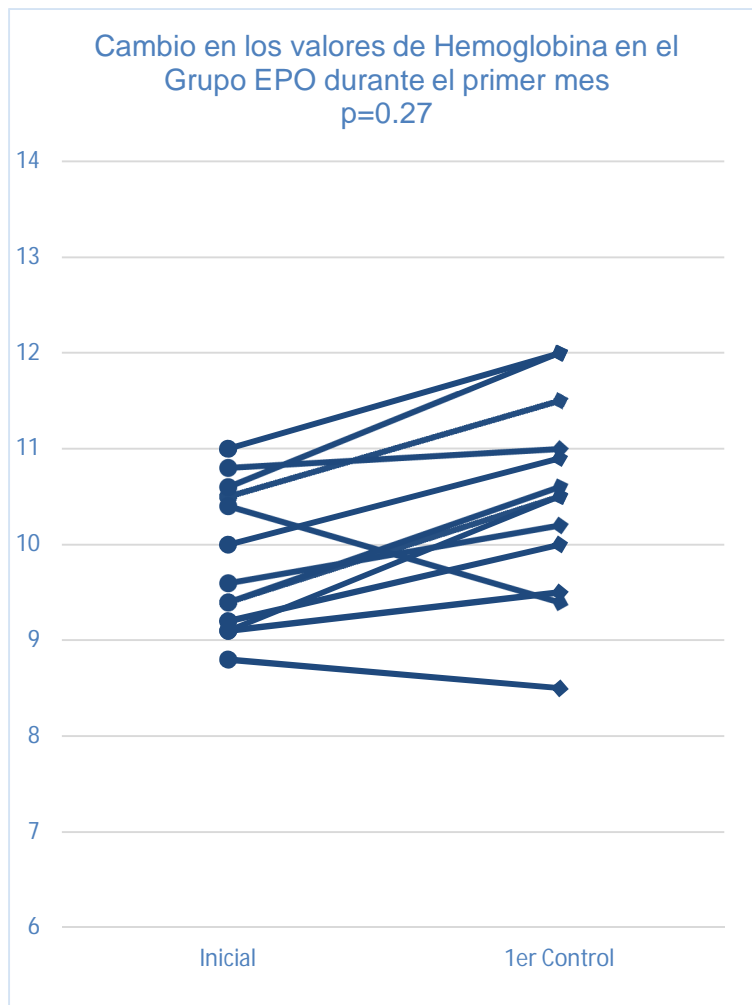
Fuente: base de datos

Gráfico 2. Cambio en los valores de hemoglobina en el grupo mircera durante el primer mes.



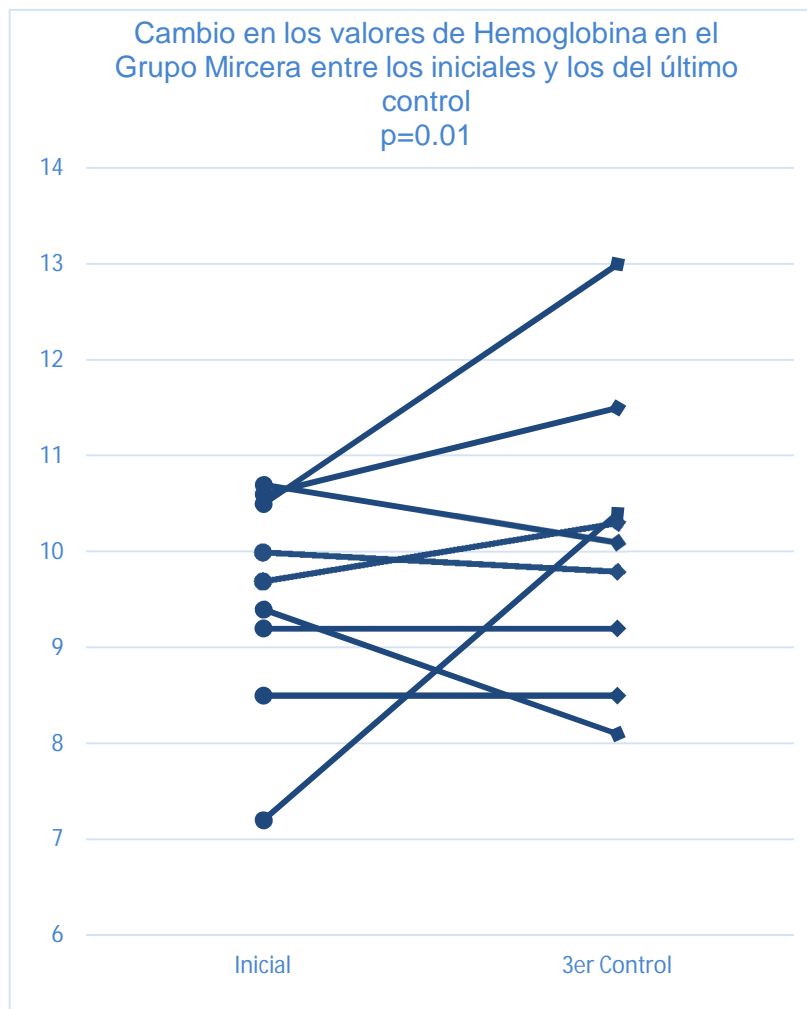
Fuente: base de datos

Gráfico 3. Cambio en los valores de hemoglobina en el grupo eritropoyetina alfa durante el primer mes.



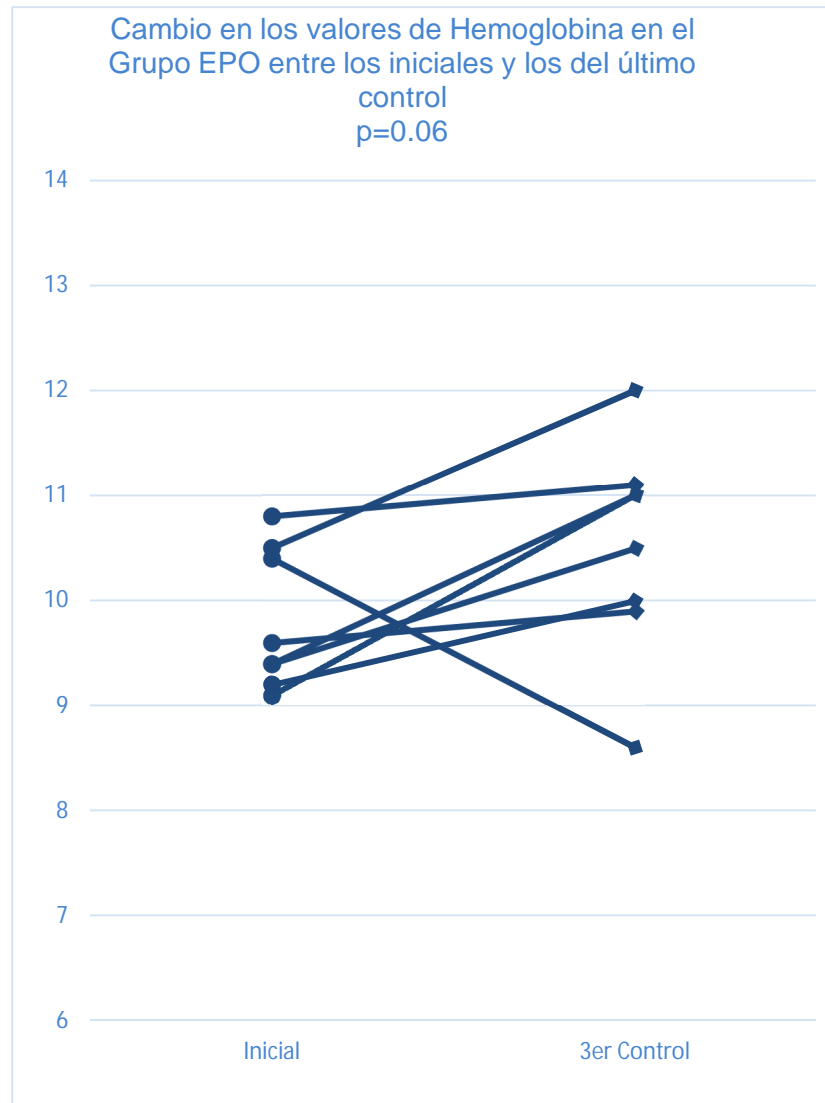
Fuente: base de datos

Gráfico 4. Cambio en los valores de hemoglobina en el grupo mircera al tercer mes.



Fuente: base de datos

Gráfico 5. Cambio en los valores de hemoglobina en el grupo eritropoyetina durante el tercer mes.



Fuente: base de datos

XVIII. Bibliografía

1. Levey A. et al. ERC como problema global de salud pública: abordajes e iniciativas. *Kidney International (Edición español)* (2007) 3, 232–245.
2. Otero A, Abelleira A, Gayoso P. Prevalencia de insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrología*. 2005; 25(3):275-87.
3. Otero A, Ganoso P, García F, De Francisco AL, en representación de grupo del estudio EPIRCE. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en España: representatividad de la muestra preliminar del estudio EPIRCE. *Nefrología*. 2006; 26 (S6): 54
4. Manuel Gorostidi et al. Documento de la S.E.N. sobre guías KDIGO. *Nefrología* 2014;34(3):xx
5. Marín Ruiz, J. & Berroterán, J. 2002. Insuficiencia renal crónica: Cuadro clínico y situación epidemiológica en Nicaragua. Managua: Ministerio de Salud Nicaragua.
6. O'Donnell, J., Tobey, M., Weiner, D., Stevens, L., Johnson, S., Stringham, P., Cohen, B., Brooks, D. 2010. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in rural Nicaragua. *Nephrol Dial Transplant*.
7. Torres, C., Aragón, A., González, M., López, I., Jakobsson, K., Elinder, C., Lundberg, I., Wesseling, C. 2010. Decreased Kidney Function of Unknown Cause in Nicaragua: A Community-Based Survey. *American Journal of Kidney Diseases*. 55(3):485-496
8. 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 Jan;41(1):1-12.
9. Greenberg A, Cheung AK, Falk RJ, Coffman TM, Jennette JC. Primer on Kidney Diseases . National Kidney Foundation, Elsevier Saunders.
 10. Filadelfia (Pensilvania), 4a edicion, 2005. Capitulo 59: 455-463.
 11. Raúl Carlini et al. Anemia in hemodialysis in Latin America Nefrología 2014;34(1):96-104
 12. Sesso R, Lopes AA, Thomé FS, Bevilacqua JL, Romão JE Junior, Lugon J. Brazilian Dialysis Census Report 2008. J Bras Nefrol 2008; 30(4):233-8.
 13. Gurgel TC, Cherchiglia ML, Acurcio F de A, Szuster DA, Campos DA, Gomes IC, et al. Erythropoietin use by incident HD patients in the Brazilian Unified National Health System, 2002-2003. Cad Saude Publica 2012;28(5):856-68.
 14. Sequeira. J M. anemia y cinética del hierro en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Estudio monográfico para optar al título de Especialista en Medicina Interna. Managua - Nicaragua 2011
 15. Fishbane S, Tare N, Pill J, Haselbeck A. Preclinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of C.E.R.A. (Continuous Erythropoietin Receptor Activator), an innovative erythropoietic agent for anemia management in patients with kidney disease [abstract]. J Am Soc Nephrol 2003, 14: 27 A (Abstract SA-FC123).
 16. Reigner B, Jordan P, Pannier A, Dougherty FC. Phase I Studies Of The New Erythropoietic Agent, C.E.R.A (Continuous Erythropoietin Receptor

- Activator): Demonstration Of A Dose-Dependent Response. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (suppl 4): 151-167.
17. De Francisco AL, Sulowicz W, Klinger M, Niemczyk S, Vargemezis V, Metivier F, Dougherty FC, Oguey D; BA16260 Study Investigators. Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A.) administered at extended administration intervals corrects anaemia in patients with chronic kidney disease on dialysis: a randomised, multicentre, multiple dose, phase II study. *Int J Clin Pract.* 2006 Dec; 60(12):1687-1696.
18. Locatelli F, Villa G, de Francisco AL, Albertazzi A, Adroque HJ, Dougherty FC, Beyer U; BA16286 Study Investigators. Effect of a continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) on stable haemoglobin in patients with CKD on dialysis: once monthly administration. *Curr Med Res Open.* 2007 May; 23(5):969-979.
19. Besarab A, Bansal V, Fishbane S, Lunde A, Salifu M, Beyer U, Dougherty FC, BA16285 Study Group. Intravenous Cera (Continuous Erythropoiesis Receptor Activator) Administered Once Weekly Or Once Every 2 Weeks Maintains Haemoglobin Levels In Haemodialysis Patients With Chronic Renal Anaemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; XLI ERA-EDTA Congress.
20. Walker R, Macdougall IC, Levin A, Lessler M, Noble S, Burgos-Calderon R, Beyer U, Dougherty FC. C.E.R.A. corrects anemia and maintains stable haemoglobin (Hb) levels at extended administration intervals in a 52- week study of patients with chronic kidney disease (CKD) not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (suppl 6): vi 412.
21. Walter R, Macdoygall IC, Levin A, Kessler M, Noble S, Burgos-Calderon R,

- Beber U, Dougherty FC. C.E.R.A. corrects anaemia and maintains stable haemoglobina levels at extended administration intervals in a 52-week study of patients with chronic kidney disease (CKD) not on dialysis.
22. Khan A, Doss S, Tilocca P, Levin NW, Dougherty FC. Once monthly intravenous (IV) C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels alter direc conversion from IV epoetin one- to three-times weekly in patients with chronic kidney disease on dialysis. Aceptado en el 36th European Dialysis & Transplant Nurses Association-European Renal Care Association, en septiembre 2007.
23. Mann JF, Combe C, Donnelly SM, Dougherty FC. Intravenous C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) administered up to once monthly maintains Hb levels in patients with diabetes on dialysis. 42nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, septiembre 2006.
24. Levin NW, Imbasciati E, Combe C, Rocco MV, Lok C.E.R.A., Donnelly SM, Dougherty FC. Adequate Hb Levels Are Maintained with IV C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator) Administered up to Once Monthly in Dialysis Patients Irrespective of Age, Gender or Diabetic Status. J Am Soc Nephrol, 2006.
25. Nikitin S et al. C.E.R.A: maintains stable Hgb levels alter converting directly from IV darbepoetin alfa in patients with CKD on dialysis. Abstract presentado en el 38 th Sumposium of the American Nephrology Nurses´s Association, abril 2007.
26. Canaud B, Braun J, Locatelli F, Villa G, Van Vlem B, Sanz Guajardo D, Dougherty FC. Intravenous (IV) C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor

activator) administered once every 2 weeks maintains stable haemoglobin (Hb) levels in patients with chronic kidney disease (CKD) on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006, (16), iv 157.

27. De Francisco, Epidemiological study on chronic renal failure elderly patients on hemodialysis, *Nephrology* 2008; 28(1):48-55.
28. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica Alberto Martínez-Castelao¹, José L. Górriz¹, Jordi Bover¹, *Nefrología* 2014;34(2):243-62
29. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica *Nefrología* 2014;34(3):xx

