



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA
ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N°10

Diciembre 2017

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Gabriel del Castillo Mory

Presidente Ejecutivo, EsSalud

María del Carmen Valverde Yabar

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Juana Hinostroza Sayas, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Edwin Eduardo Pérez Tejada, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Percy Allan Vidal Orbegozo, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Manuel Llaro Sánchez, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Fernando Mesías Gonzales Haro, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Manuel Ernesto Castillo Zegarra, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Carla Póstigo Oviedo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Edwin Rolando Castillo Velarde, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Celina Herrera Cunti, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Hugo Gutierrez Casavilca, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Martín Gómez Luján, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Renzo Pavel Valdivia Vega, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Liliana Fernández Anticono, Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson
- Bernardo Damaso Mata, Red Asistencial Húanuco, EsSalud
- Úrsula Bravo Grados, Hospital de Emergencias Grau, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz, Asesor del IETSI, EsSalud
- Lourdes Carrera Acosta, equipo técnico del IETSI, EsSalud
- Rommy Novoa Reyes, consultor independiente

Revisor Clínico

Dr. Jorge Yucra Lazo, Médico Nefrólogo, Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-EsSalud. La Libertad, Perú.

Revisor Metodológico

Dr. Alvaro Taype Rondan, Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Revisor Externo

Dr. Patricio Wagner Grau, médico nefrólogo. Doctorado en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener NINGÚN conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) EsSalud de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Guía en Versión Extensa. GPC N° 10 Perú, diciembre 2017.

Agradecimientos

- Dr. Víctor Suárez Moreno
- Lic. Obst. Stefany Salvador Salvador
- Dra. Mayita Alvarez
- Sr. Andree Tellez

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe. Teléfono: +511-2656000, Anexo 1953.

Tabla de contenido



I. GENERALIDADES	10
A. PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA Y FUNDAMENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE LA GUÍA.....	10
B. CONFORMACIÓN DEL GRUPO ELABORADOR DE GUÍA LOCAL	11
C. SIGLAS Y ACRÓNIMOS	12
D. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	12
E. ANTECEDENTES.....	12
II. MÉTODOS	14
A. ALCANCE Y OBJETIVOS DE LA GPC.....	14
B. ÁMBITO ASISTENCIAL	14
C. FORMULACIÓN DE LAS PREGUNTAS	14
D. IDENTIFICACIÓN DE DESENLACES	17
E. BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA.....	18
F. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA IDENTIFICADAS.....	19
G. CONSTRUCCIÓN DE LA MATRIZ GENERAL PREGUNTA-RECOMENDACIÓN.....	19
H. EVALUACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
I. REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA	20
J. GRADUACIÓN DE LA EVIDENCIA	21
K. FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	21
L. VALIDACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	22
M. REVISIÓN EXTERNA	24
III. RESUMEN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	25
A. FLUJOGRAMAS DE DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA EN ERC.	25
IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA	27
A. DIAGNÓSTICO	27
CONCEPTOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	27
<i>Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.....</i>	<i>27</i>
<i>Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.....</i>	<i>27</i>
<i>Recomendaciones</i>	<i>27</i>
B. MANEJO.....	37
<i>Conceptos generales y específicos</i>	<i>37</i>
<i>Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.....</i>	<i>37</i>
<i>Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE.....</i>	<i>37</i>
<i>Recomendaciones</i>	<i>37</i>
V. PLAN PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LA GPC	73
VI. INDICADORES MONITOREO DE LA GPC	73
VII. REFERENCIAS.....	74






RECOMENDACIONES CLAVES PARA EL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

R: Recomendación

●: Punto de buena práctica clínica

DIAGNÓSTICO		
Pregunta 1: En personas con enfermedad renal crónica (ERC), ¿aquellos con menor tasa de filtración glomerular (TFG) presentan mayor frecuencia de anemia?		
●	En personas con ERC, el diagnóstico de anemia se define como hemoglobina menor a: <ul style="list-style-type: none"> • 12.0 g/dL en mujeres • 13.0 g/dL en varones 	Punto de buena práctica clínica
●	En pacientes que residen en lugares a más de 1000 metros sobre el nivel del mar, considere la corrección de los valores de hemoglobina para el diagnóstico de anemia, según los valores de OMS.	Punto de buena práctica clínica
R	En personas con ERC con una TFG menor a 60 mL/min/1.73m ² y anemia, sugerimos investigar la anemia para verificar que sea secundaria a ERC.	Recomendación débil a favor
●	Cuando la TFG es mayor o igual a 60 mL/min/1.73m ² , pensar que es probable que la anemia se deba a otras causas como deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12.	Punto de buena práctica clínica
Pregunta 2: En personas con ERC, ¿cuál de las pruebas o las combinaciones de pruebas es la mejor para diagnosticar anemia por déficit de hierro?		
●	En personas con ERC, se pueden utilizar las constantes corpusculares (VHCM, CHCM) que se encuentran en el hemograma para evaluar la sospecha de déficit de hierro.	Punto de buena práctica clínica
●	Realice las pruebas de diagnóstico de déficit de hierro cada 3 meses para personas con ERC que no estén en hemodiálisis crónica, y cada mes para personas con ERC en hemodiálisis crónica.	Punto de buena práctica clínica
R	En personas con ERC y anemia, sugerimos que el diagnóstico de déficit de hierro se realice con alguna de las siguientes pruebas o combinaciones de pruebas: <ul style="list-style-type: none"> • La combinación de saturación de transferrina menor del 20% y ferritina sérica menor de 100 microgramos/litro (debiendo cumplir con ambos criterios), o • El contenido de Hb de reticulocitos (Chr) menor a 29 pg, o 	Recomendación débil a favor

	<ul style="list-style-type: none"> • El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción. • El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg, o • El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción 	
MANEJO		
Pregunta 3: En las personas con ERC y deficiencia de hierro, ¿cuál es la mejor vía de administración de hierro por estadio de ERC?		
R	Para las personas con ERC que no están recibiendo hemodiálisis crónica, recomendamos administrar una prueba de hierro oral antes de ofrecer la terapia de hierro intravenoso. Si el paciente es intolerante al hierro oral o si la Hb objetivo no se alcanza dentro de los 3 meses de terapia con hierro oral, ofrezca terapia de hierro intravenoso.	Recomendación fuerte a favor
R	Para las personas que reciben hemodiálisis crónica, recomendamos administrar terapia con hierro intravenoso. La terapia con hierro por vía oral en estas personas puede aplicarse sólo si: <ul style="list-style-type: none"> • La terapia con hierro intravenoso está contraindicada o • La persona decide no recibir tratamiento con hierro intravenoso, después de discutir la eficacia relativa y los efectos secundarios de la terapia con hierro oral e intravenoso. 	Recomendación fuerte a favor
Pregunta 4: ¿Cuándo iniciar tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) en pacientes con anemia en ERC?		
	Si existe deficiencia absoluta de hierro, considerar manejar esta deficiencia de hierro antes del inicio de AEE.	Punto de buena práctica clínica
R	En pacientes con ERC y anemia, sugerimos iniciar la administración de AEE si el nivel de hemoglobina (Hb) es menor a 11 g/dL.	Recomendación débil a favor
	Evaluar de forma individualizada los beneficios y riesgos del uso de AEE, tomando en cuenta las comorbilidades y el pronóstico del paciente. Algunos factores que deberían tenerse en cuenta son: el rango de caída de la concentración de hemoglobina, la respuesta a tratamiento con hierro, el riesgo de necesitar transfusión y los riesgos relacionados a los tratamientos con AEE.	Punto de buena práctica clínica

Pregunta 5: ¿Es la darbepoetina alfa más eficaz que la epoetina alfa para el tratamiento de la anemia en personas con ERC?		
R	Para personas con ERC y anemia recomendamos utilizar la eritropoyetina disponible (epoetina alfa) para el tratamiento de la anemia, evaluando previamente el estado del paciente y la ruta de administración.	Recomendación fuerte a favor
Pregunta 6: Para la administración de la epoetina alfa, ¿la vía subcutánea tiene mejores resultados en comparación que la vía intravenosa?		
R	En pacientes con ERC que requieran la administración de epoetina alfa, sugerimos usar la vía subcutánea o intravenosa.	Recomendación débil a favor
	Considerar administrar epoetina alfa por vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis, y administrarla por vía subcutánea en pacientes que no están en hemodiálisis.	Punto de buena práctica clínica
	Cuando se use la vía intravenosa, considerar un ajuste de dosis mayor.	Punto de buena práctica clínica
Pregunta 7: Con respecto a la epoetina alfa, ¿en qué dosis y con qué frecuencia debería usarse?		
R	En personas con ERC y anemia, en tratamiento con epoetina alfa, recomendamos mantener una dosis promedio de epoetina menor a 10000 unidades/semana.	Recomendación fuerte a favor
R	En personas con ERC en prediálisis y anemia, sugerimos administrar la epoetina alfa con una frecuencia de dosis de una vez por semana o una vez cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente.	Recomendación débil a favor
Pregunta 8: ¿Cuál debe ser el nivel objetivo de hemoglobina a alcanzar con el tratamiento de AEE?		
R	En personas con ERC y anemia, recomendamos mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL.	Recomendación fuerte a favor
	Para mantener el nivel de Hb dentro del rango objetivo, no espere hasta que los niveles de Hb estén por debajo del objetivo terapéutico, para ajustar el tratamiento. Se debe ajustar el tratamiento cuando los niveles de Hb alcancen un valor 0.5 g/dL mayor al objetivo terapéutico.	Punto de buena práctica clínica
	Evalúe aceptar niveles de Hb debajo de los objetivos terapéuticos si se requiere altas dosis de epoetina alfa para alcanzar los niveles objetivo, o si no alcanza niveles objetivo, a pesar de administrar una dosis mayor.	Punto de buena práctica clínica
Pregunta 9: ¿Cuándo debe sospecharse de resistencia a los AEE?		
	En personas con ERC y anemia en tratamiento con AEE, sospechar de resistencia a los AEE si: <ul style="list-style-type: none"> • Se han investigado otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), y 	Punto de buena práctica clínica

	<ul style="list-style-type: none"> No se alcanza el nivel objetivo de Hb a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea, o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa; o existe una necesidad continua de administrar AEE 	
Pregunta 10: En pacientes con ERC y anemia, ¿se debería corregir la anemia con transfusiones de sangre?		
●	Evaluar y discutir los riesgos y beneficios de la transfusión de glóbulos rojos con el paciente (o, cuando corresponda, con sus familiares o cuidadores).	Punto de buena práctica clínica
●	<p>Considerar la indicación de transfusión sanguínea cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se requiere una rápida corrección de la anemia para estabilizar la condición del paciente (por ejemplo, en casos de hemorragia aguda o isquemia miocárdica inestable) o es necesario corregir rápidamente la Hb para una cirugía. Persisten los síntomas y signos de anemia, con respuesta ineficaz a la terapia con AEE. Los riesgos de administrar AEE superan los riesgos de transfusión de sangre. 	Punto de buena práctica clínica
●	Evitar, en lo posible, corregir la anemia con transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal.	Punto de buena práctica clínica
●	De decidir realizar transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal, utilizar el filtro leucorreductor.	Punto de buena práctica clínica

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
VERSIÓN EN EXTENSO**

I. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial y su manejo genera grandes costos a los sistemas de salud.

En el Perú la información respecto a este problema es escasa, un estudio transversal realizado en Lima y Tumbes encontró que la prevalencia de ERC fue de 16.8% (14.9% con proteinuria, 1% con tasa de filtración glomerular < 60 mL/min/1.73 m² y 1% con ambas condiciones). (1)

La anemia se define como un estado en el cual la calidad o la cantidad de glóbulos rojos circulantes está por debajo de lo normal. La hemoglobina (Hb) sirve como indicador clave para la anemia porque puede medirse directamente y cuenta con puntos de corte establecidos internacionalmente.

Las personas con ERC tienen un riesgo incrementado de anemia, debido a que el daño renal inherente a esta enfermedad causa una reducción de la producción de eritropoyetina, cuya función es estimular la producción de glóbulos rojos en la médula ósea en respuesta a bajos niveles de oxígeno en los tejidos. (2) En estos casos, los posibles efectos adversos de la anemia incluyen el uso reducido de oxígeno, aumento del gasto cardíaco, hipertrofia ventricular izquierda, reducción de la cognición y concentración, disminución de la libido y reducción de la respuesta inmune que ocasionan falla cardíaca y consecuente la muerte. (2) De manera que un estudio encontró que personas con ERC y anemia (hemoglobina < 10.5 g/dL) presentaron un incremento del riesgo de mortalidad (Hazard ratio [HR]=5.27, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]=4.37 – 6.35), hospitalización por causa cardiovascular (HR=2.18, IC 95%=1.76 – 2.70) y ERC terminal (HR=5.46, IC 95%=3.38-8.82) cuando se compara con personas con ERC sin anemia. (3)

Debido a estas consideraciones, el Sistema de Salud Público Peruano (EsSalud, Ministerio de Salud, Fuerzas Armadas y Policiales) (Singh, 2006 #433) apunta a priorizar el manejo de anemia en personas con ERC y a hacer más eficiente el uso de recursos para estas condiciones.

En ese sentido, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social del Perú (EsSalud) plantea la adaptación de una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de la anemia en personas con ERC.

b. Conformación del Grupo Elaborador de Guía Local

La conformación del grupo elaborador de la presente GPC estuvo a cargo de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud. Se conformó el Grupo Elaborador de la Guía Local (GEG-Local) mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en el diagnóstico y manejo de la anemia en personas con ERC. (**Anexo N°1**).

Los roles en el **GEG - Local** son los siguientes:

Tabla N° 1: Roles de los miembros del Grupo Elaborador de Guías

Nombre	Rol en el GEG - Local
Raúl Timaná Ruiz	Planificación del desarrollo de la guía, colaboró en la evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones y colaboró en la redacción del borrador de GPC.
Bernardo Damaso Celis Úrsula Bravo Grados Percy Allan Vidal Orrego Juana Hinostroza Sayas Edwin Eduardo Pérez Tejada Renzo Pavel Valdivia Vega Edwin Rolando Castillo Velarde Manuel Llaro Sánchez Fernando Mesías Gonzales Haro Manuel Ernesto Castillo Zegarra Carla Póstigo Oviedo Celina Herrera Cunti Hugo Gutierrez Casavilca Martín Gómez Luján Liliana Fernández Anticon	Formulación de preguntas clínicas de la GPC, formulación de recomendaciones, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones, y colaboración en la redacción del borrador de la GPC.
Lourdes del Rocío Carrera Acosta Rommy Novoa Reyes	Búsqueda y Evaluación de las GPC existentes; actualización de la búsqueda por pregunta clínica, síntesis de evidencia seleccionada, construcción de tablas de perfil de evidencia de GRADE; evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones; y redacción del borrador final de la GPC.

c. Siglas y acrónimos

- **AGREE:** Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (Valoración de Guías para Investigación y Evaluación)
- **AEE:** Agente estimulante de eritropoyetina
- **DM:** Diferencia de medias
- **ECA:** Ensayo controlado aleatorizado
- **EMBASE:** Excerpta Medica dataBASE
- **ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- **EsSalud:** Seguro Social del Perú
- **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC.
- **GIN:** Guidelines International Network (Red de Guías Internacionales)
- **GRADE:** Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Clasificación de la Valoración, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones)
- **GPC :** Guía de Práctica Clínica
- **IETSI:** Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
- **MINSA :** Ministerio de Salud del Perú
- **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Excelencia en Salud del Reino Unido)
- **PICO:** Population, Intervention, Comparator, Desenlace (Población, Intervención, Comparador, Desenlace)
- **PUBMED:** Public Library of Medicine
- **SIGN:** The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
- **TripDatabase:** Turning Research Into Practice Data base

d. Declaración de conflictos de interés

La declaración de conflicto de interés fue firmada por todos los integrantes del equipo elaborador de la GPC. No hubo conflictos de interés declarados por los integrantes del equipo elaborador de la GPC con relación a los temas descritos en el presente documento **(Anexo N°2)**.

e. Antecedentes

En el Perú no se ha encontrado ninguna GPC de alcance nacional que aborden el manejo de Anemia en ERC. En ese sentido, puesto que el 2015 se publicó el “Documento Técnico para la elaboración de guías de práctica clínica del MINSA” (4) que establece una nueva forma para elaborar GPC, se hace necesario contar con una guía que cumpla los criterios actuales de calidad. Así mismo, en el 2016, se publica mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 12-IETSI-ESSALUD-2016 la Directiva para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica en el Seguro Social (5) con el objetivo de establecer normas, criterios y procedimientos que regulen la priorización, elaboración, evaluación, aprobación y difusión de GPC. Además, en esta directiva se establece los lineamientos generales para la adaptación de recomendaciones y adaptación de GPC en EsSalud.

En el marco de estos documentos, se hace necesario contar con una guía que cumpla los criterios actuales de rigor metodológico y de calidad dentro del enfoque de los temas prioritarios del sistema de salud. Para la selección de las condiciones clínicas se tomó como base el Informe de Carga de Enfermedad 2014 EsSalud, que expresa la cantidad de años potencialmente perdidos por discapacidad y muerte prematura. Se ordenaron las condiciones clínicas de mayor a menor carga de enfermedad, y se seleccionó las condiciones clínicas que correspondan al 85% de carga de enfermedad total, una de causas más importante de años de vida potencialmente perdidos es la ERC y dentro de esta, el manejo de la anemia es uno de los tópicos más relevantes.

II. Métodos

a. Alcance y objetivos de la GPC

La Guía de Práctica Clínica (GPC) tratará sobre la el diagnóstico y manejo de la anemia asociada a ERC en el paciente adulto, en el ámbito de todos los niveles de atención, servicios o unidades que presten servicios de a pacientes con Enfermedad Renal Crónica, en lo que corresponda a cada nivel.

Los objetivos de esta guía son:

- Contribuir a disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de las personas con anemia y ERC.
- Proporcionar al personal de salud información y pautas para optimizar el manejo integral de las personas con anemia y ERC.
- Brindar recomendaciones basada en la evidencia para el diagnóstico y manejo de la anemia en personas con ERC.
- Optimizar el uso de recursos destinados a personas con ERC en EsSalud.

b. Ámbito asistencial

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de personas con ERC tanto de manera ambulatoria como a nivel hospitalario, incluyendo médicos internistas, médicos nefrólogos, médicos hematólogos, enfermeras, químicos farmacéuticos, especialistas en salud pública, especialistas en efectividad clínica y administración en salud, así como médicos generales en todos los niveles de atención de EsSalud. Además, esta guía servirá para personas con anemia y ERC, grupos de soporte, y proveedores de salud.

Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

c. Formulación de las preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formularon un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas con el panel de expertos clínicos y luego se sometieron a la consideración del panel, quienes eligieron y modificaron las que consideraron pertinentes en base al objetivo de la presente GPC.

Para cumplir con esta etapa se llevaron a cabo las siguientes acciones: Definición del flujograma de manejo del problema clínico, identificación y selección de las preguntas y formulación de las preguntas clínicas en formato PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace). Se definieron 10 preguntas clínicas, y una vez elaborada la lista definitiva de preguntas, se procedió a formularlas en el formato PICO.

Tabla N° 2: Preguntas Clínicas de la Guía de Práctica Clínica

Temas	Nº	Preguntas
Diagnóstico	Pregunta 1.	En personas con enfermedad renal crónica (ERC), ¿aquellos con menor tasa de filtración glomerular (TFG) presentan mayor frecuencia de anemia?
	Pregunta 2.	En personas con ERC, ¿cuál de las pruebas o las combinaciones de pruebas es la mejor para diagnosticar anemia por déficit de hierro?
Manejo	Pregunta 3.	En las personas con ERC y deficiencia de hierro, ¿cuál es la mejor vía de administración de hierro por estadio de ERC?
	Pregunta 4.	¿Cuándo iniciar tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) en pacientes con anemia en ERC?
	Pregunta 5.	¿Es la darbepoetina alfa más eficaz que la epoetina alfa para el tratamiento de la anemia en personas con ERC?
	Pregunta 6.	Para la administración de la epoetina alfa, ¿la vía subcutánea tiene mejores resultados en comparación que la vía intravenosa?
	Pregunta 7.	Con respecto a la epoetina alfa, ¿en qué dosis y con qué frecuencia debería usarse?
	Pregunta 8.	¿Cuál debe ser el nivel objetivo de hemoglobina a alcanzar con el tratamiento de AEE?
	Pregunta 9.	¿Cuándo debe sospecharse de resistencia a los AEE?
	Pregunta 10.	En pacientes con ERC y anemia, ¿se debería corregir la anemia con transfusiones de sangre?

Una vez elaborada la lista de preguntas, se procedió a colocarlas en el formato PICO, de la siguiente manera:

Tabla N° 3: Preguntas en formato PICO

Diagnóstico		
Pregunta 1: En personas con enfermedad renal crónica (ERC), ¿aquellos con menor tasa de filtración glomerular (TFG) presentan mayor frecuencia de anemia?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC	TFG	Anemia
Pregunta 2: En personas con ERC, ¿cuál de las pruebas o las combinaciones de pruebas es la mejor para diagnosticar anemia por déficit de hierro?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia	Cualquiera de las pruebas o combinaciones de las pruebas que figuran a continuación seguido de tratamiento con hierro: <ul style="list-style-type: none"> • Ferritina y TSAT • Ferritina y CHr • Ferritina y sTfR • Ferritina y % HRC • % HRC solo • CHr solo • TSAT solo • STfR 	Sensibilidad y Especificidad
Manejo		
Pregunta 3: En las personas con ERC y deficiencia de hierro, ¿cuál es la mejor vía de administración de hierro por estadio de ERC?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia por déficit de hierro	Hierro intravenoso/Hierro oral	mortalidad efectos adversos
Pregunta 4: ¿Cuándo iniciar tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) en pacientes con anemia en ERC?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia	Iniciar AEE con Hb menor a 11 g/dL Iniciar AEE con Hb mayor o igual a 11 g/ dL	Mortalidad por todas las causas Evento cardiovascular Necesidad de transfusión
Pregunta 5: ¿Es la darbepoetina alfa más eficaz que la epoetina alfa para el tratamiento de la anemia en personas con ERC?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia	Darbopoyetina alfa/Epoetina alfa	Mortalidad por todas las causas Prevención de transfusión
Pregunta 6: Para la administración de la epoetina alfa, ¿la vía subcutánea tiene mejores resultados en comparación que la vía intravenosa?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención

Personas con ERC y anemia que reciben epoetina alfa	Vía endovenosa/vía subcutánea para epoetina alfa	Media de Hb
Pregunta 7: Con respecto a la epoetina alfa, ¿en qué dosis y con qué frecuencia debería usarse?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia que reciben epoetina alfa	Dosis 10 000 UI/sem vs Dosis mayores a 10 000 UI/sem Frecuencia de 1 vez/sem vs 1 vez/2 sem	Mortalidad por todas las causas Mortalidad cardiovascular
Pregunta 8: ¿Cuál debe ser el nivel objetivo de hemoglobina a alcanzar con el tratamiento de AEE?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia	Nivel de hemoglobina menor a 12 g/dL / mayor o igual a 12 g/dL	Mortalidad por todas las causas Evento cardiovascular: accidente cerebrovascular Incremento de hospitalizaciones
Pregunta 9: ¿Cuándo debe sospecharse de resistencia a los AEE?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia que reciben Epoetina alfa	Dosis de epoetina alfa mayores a 60 mg/semana	Hb menor a 10 g/DL Hipo respuesta a AEE
Pregunta 10: En pacientes con ERC y anemia, ¿se debería corregir la anemia con transfusiones de sangre?		
Paciente/Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
Personas con ERC y anemia	trasfundir/ vs no transfundir	Mortalidad por todas las causas Calidad de vida

d. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO. Para las preguntas de diagnóstico se utilizaron desenlaces estándar, como sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Para las preguntas de tratamiento se utilizaron desenlaces como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, aumento de hemoglobina en 1 g/dL, y eventos adversos.

En otra reunión con los expertos clínicos se procedió a calificar los desenlaces por pregunta clínica PICO. Los desenlaces con puntaje de 1 a 3 fueron clasificados como poco importantes; los desenlaces con puntaje 4 a 6 fueron clasificados como importantes y los desenlaces con puntaje 7 a 10 fueron clasificados como críticos. Fueron escogidos los desenlaces importantes y críticos. (**Anexo N° 3**).

e. Búsqueda de la evidencia

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

La búsqueda de GPC siguió los siguientes pasos, que fueron desarrollados de manera sistemática para recolectar guías de los últimos 5 años (periodo 2012-2017). Estos pasos fueron realizados durante julio del 2017, previamente se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizaron los términos “anaemia” y “chronic kidney disease”, en los siguientes buscadores de GPC:

Como primer paso, se buscaron GPC en los Organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, #2)
- National Institute for Health Care Excellence ([6](#))

Como segundo paso, se buscó en los Organismos elaboradores de GPCs:

- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)

Como tercer paso, se buscó en las Bases de datos biomédicas y otras bases:

- Pubmed-medLine
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane

Siguiendo los pasos antes mencionados encontramos dos GPC que cubren el tema de manejo de anemia en personas con ERC.

Evaluación preliminar de las Guías de Práctica Clínica

La evaluación preliminar de las GPC identificadas fue calificada en base a la búsqueda de información de múltiples bases de datos, replicabilidad de la búsqueda de evidencia primaria, descripción del proceso de desarrollo de la Guía, información de conformación del grupo de autores, recomendaciones basadas en la evidencia encontrada, año de publicación, similitud con nuestra población objetivo y por último coincidencia con nuestro tópico de estudio. De esta manera, fueron 2 GPC que cumplieron con los criterios de evaluación preliminar:

Tabla N° 4: Guías de Práctica Clínica preseleccionadas

Nombre	Fecha	País	Institución	Población	Enfoque	Criterio Preliminar
NICE Anaemia management in people with chronic kidney disease	2015	Inglaterra	National Institute for Health and Clinical Excellence (6)	Personas con ERC	Diagnóstico y manejo de anemia	Guía seleccionada
KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease	2012	Estados Unidos	KDIGO (7)	Personas con ERC	Diagnóstico y manejo de anemia	Guía seleccionada

f. Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas

Dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, los metodólogos discutieron los ítems de AGREE – II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso, y un tercer consultor participaría cuando no hubiese acuerdo. Sólo aquellas GPC con un puntaje aprobatorio, es decir, puntaje mayor de 60% según AGREE-II, fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se consideró que deben cumplir las siguientes condiciones:

- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 1 (alcance y objetivos)
- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 3 (rigor metodológico)

Las GPC seleccionadas mediante esta herramienta fueron (**Anexo N°4**):

- Anemia Management in Chronic Kidney Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence (2006, actualización parcial 2015)
- Clinical Practice Guideline for anemia in Chronic Kidney Disease. KDIGO (2012)

g. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación

Los metodólogos construyeron una matriz general de preguntas y recomendaciones por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para identificar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informar sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas (**Anexo N° 5**).

De la construcción de la matriz se observó que las preguntas 1, 2, 3, 5, 8, 9 y 10 fueron respondidas por la guía NICE; las preguntas 4 y 10 fueron respondidas por la guía KDIGO; y las preguntas 6 y 7 fueron preguntas de NOVO.

h. Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección

Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Posteriormente a la selección de GPC de calidad adecuada realizada mediante la evaluación preliminar de GPC y la aplicación de la herramienta AGREE-II, se procedió a la evaluación de las estrategias de búsqueda por pregunta clínica PICO. Las preguntas, cuyas estrategias de búsqueda son adecuadas o insuficientes de acuerdo al Anexo N°12 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA, deben ser escogidas para la actualización de la evidencia, y las preguntas cuyas estrategias de búsqueda son inadecuadas o ausentes de acuerdo al mismo documento, deben ser escogidas para una búsqueda de novo.

Para este fin, se construyeron las tablas de evaluación de la estrategia de búsqueda de las preguntas clínica PICO por dos evaluadores. Esta evaluación se basó en el planteamiento de la pregunta clínica, términos de las búsquedas, número y bases de datos, revisión por pares e idiomas incluidos en la búsqueda de las GPC que respondieron las respectivas preguntas clínicas PICO. Los resultados finales en esta etapa fueron adecuados para todas las estrategias de búsqueda de las preguntas PICO de las GPC seleccionadas para adaptar. No se obtuvieron resultados inadecuados o ausentes (**Anexo N°6**).

Para la actualización de la evidencia científica se usó la base de datos biomédicos Medline, mediante el buscador Pubmed; cubriendo el período desde el momento final de la búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

i. Revisión y síntesis de la evidencia identificada

Actualización de la búsqueda por pregunta

Los metodólogos procedieron a realizar una actualización de la evidencia científica para siete preguntas 1, 2, 3, 5, 8, 9 y 10 debido a que todas ellas presentaron un resultado adecuado e insuficiente en la evaluación de la estrategia de búsqueda), y la búsqueda de novo de evidencia científica para las preguntas 6 y 7. Asimismo, debido a que los estudios citados por KDIGO no responden la pregunta 4, el GEG local decidió realizar una búsqueda de novo de evidencia científica para esta pregunta.

Los metodólogos construyeron las estrategias de búsqueda para cada pregunta clínica PICO (**Anexo N°7**). Los metodólogos tuvieron acceso a los textos completos de todas las referencias.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia de la información de grupos de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) se basa en 5 puntos: riesgo de sesgo, inconsistencia de los resultados, evidencia no

directa, imprecisión y sesgo de publicación (8). Se asume que un ECA tiene una calidad de evidencia alta y que disminuye por cada punto inadecuado a una calidad intermedia, baja o muy baja. Los estudios observacionales son de baja calidad y sólo pueden aumentar si es que presentan las características de tener efectos grandes y si se observa una clara relación dosis respuesta.

Los ECA fueron evaluadas para riesgo de sesgo usando las herramientas riesgo de sesgo de Cochrane (9), las revisiones sistemáticas usando la herramienta AMSTAR (10) y los estudios observacionales utilizando la herramienta de Newcastle-Ottawa (11):

- La herramienta Cochrane evalúa los siguientes criterios: 1. Generación de secuencia de aleatorización; 2. Ocultamiento de la asignación; 3. Cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces; 4. Datos de desenlaces incompletos; 5. Reporte selectivo de desenlaces; y, 6. Otras fuentes de sesgo.
- La herramienta AMSTAR evalúa 11 preguntas correspondientes a: 1. Diseño a priori; 2. Selección de estudios y extracción de información en forma independiente por al menos dos revisores; 3. Búsqueda amplia de literatura; 4. Búsqueda de literatura gris (no publicada, idiomas diferentes al inglés); 5. Provisión de lista de estudios incluidos y excluidos; 8. Uso adecuado de la calidad de estudios; 9. Los métodos para combinar los efectos correctos; 10. Evaluación de sesgo de publicación; y, 11. Declaración de conflicto de intereses.
- La herramienta Newcastle-Ottawa evalúa 8 ítems divididos en tres dimensiones: Selección, comparabilidad y desenlace (**Anexo N° 8**).

Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones.

Los metodólogos y expertos temáticos evaluaron las GPC seleccionadas para evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo N°13 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA (12). Este Anexo N°13 corresponde a la herramienta N°15 del instrumento ADAPTE (13). Los resultados de las evaluaciones de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC mostraron una alta aceptación de las recomendaciones formuladas en la GPC por parte de los expertos (**Anexo N°9**).

j. Graduación de la evidencia

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró estudios de tipo revisión sistemática, ECA, y estudios observacionales, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO. Esta graduación se realizó para las preguntas clínicas 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 8; ya que la actualización de la evidencia de estas preguntas clínicas arroja nueva evidencia, o a que estas fueron preguntas *de novo* (**Anexo N° 10**). Para realizar todo este proceso fue necesaria la evaluación de la calidad de la evidencia descrita en los pasos previos (**Anexo N° 8**). Por otro lado, se confeccionaron tablas de las características metodológicas y de resultado de todos los estudios seleccionados en la actualización de la evidencia.

k. Formulación de las recomendaciones

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE. De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costos y uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes (8). La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte o débil. Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores a los indeseables o también cuando sucede lo contrario. Una recomendación es débil cuando el balance entre los beneficios y riesgos es incierto. Además, se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención (14). Las recomendaciones según GRADE son las siguientes:

Tabla N°5: Significado de recomendación según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG-Local

I. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los expertos. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso, se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta

Se realizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos en relación a las recomendaciones basadas en buenas prácticas clínicas.

Tabla N° 6: Asistentes a la reunión de validación con expertos

Nombre	Institución	Profesión/Cargo
Raúl Timaná Ruiz	IETSI EsSalud	Médico Gestor en Salud
Lourdes del Rocío Carrera Acosta	IETSI EsSalud	Médico Epidemiólogo
Martín Gómez Luján	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud	Médico especialista en Nefrología
Renzo Valdivia Vega	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud	Médico especialista en Nefrología
Fernando Gonzales Haro	Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson – EsSalud	Médico especialista en Nefrología
Carol Díaz Bardales	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud	Médico especialista en Hematología
Edwin Castillo Velarde	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Médico especialista en Nefrología
Juan Ramón Navarro Cabrera	Sociedad Peruana de Hematología/ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud	Médico especialista en Hematología
Boris Medina Santander	Sociedad Peruana de Nefrología	Médico especialista en Nefrología

Validación con tomadores de decisiones

La metodología utilizada para este propósito fue, en primer lugar, exponer los objetivos y alcances de la Guía, seguido de las preguntas y recomendaciones. En segundo lugar, se procedió a abrir la discusión con preguntas y observaciones de los expertos, las cuales fueron respondidas por el grupo expositor. Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad. En tercer lugar, se procedió a sintetizar las observaciones que se consideraron puedan aportar a la Guía. Los asistentes a la reunión de validación con decisores fue la siguiente:

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión de validación con decisores

Nombre	Institución
Raúl Timaná Ruiz	IETSI EsSalud
Lourdes Carrera Acosta	IETSI EsSalud
Luis Felipe Elías Lazo	Gerencia Central de Prestaciones en Salud
Paul Muñoz Aguirre	Gerencia Central de Prestaciones en Salud
Mónica Marlene Proñao Montalvo	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas
Flor Azucena Medina Sánchez	Gerencia Central de Operaciones

Validación con Pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con personas con ERC y anemia, donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la siguiente tabla.

Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión de validación con pacientes

Nombre	Institución
Raúl Timaná Ruiz	IETSI EsSalud
Lourdes Carrera Acosta	IETSI EsSalud
Michelle Fabián Villón Suárez	Asegurado EsSalud-Centro de Salud Renal
Jimmy Izquierdo Montroya	Asegurado EsSalud-Centro de Salud Renal
Sol Zavala Calderón	Asegurado EsSalud-Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

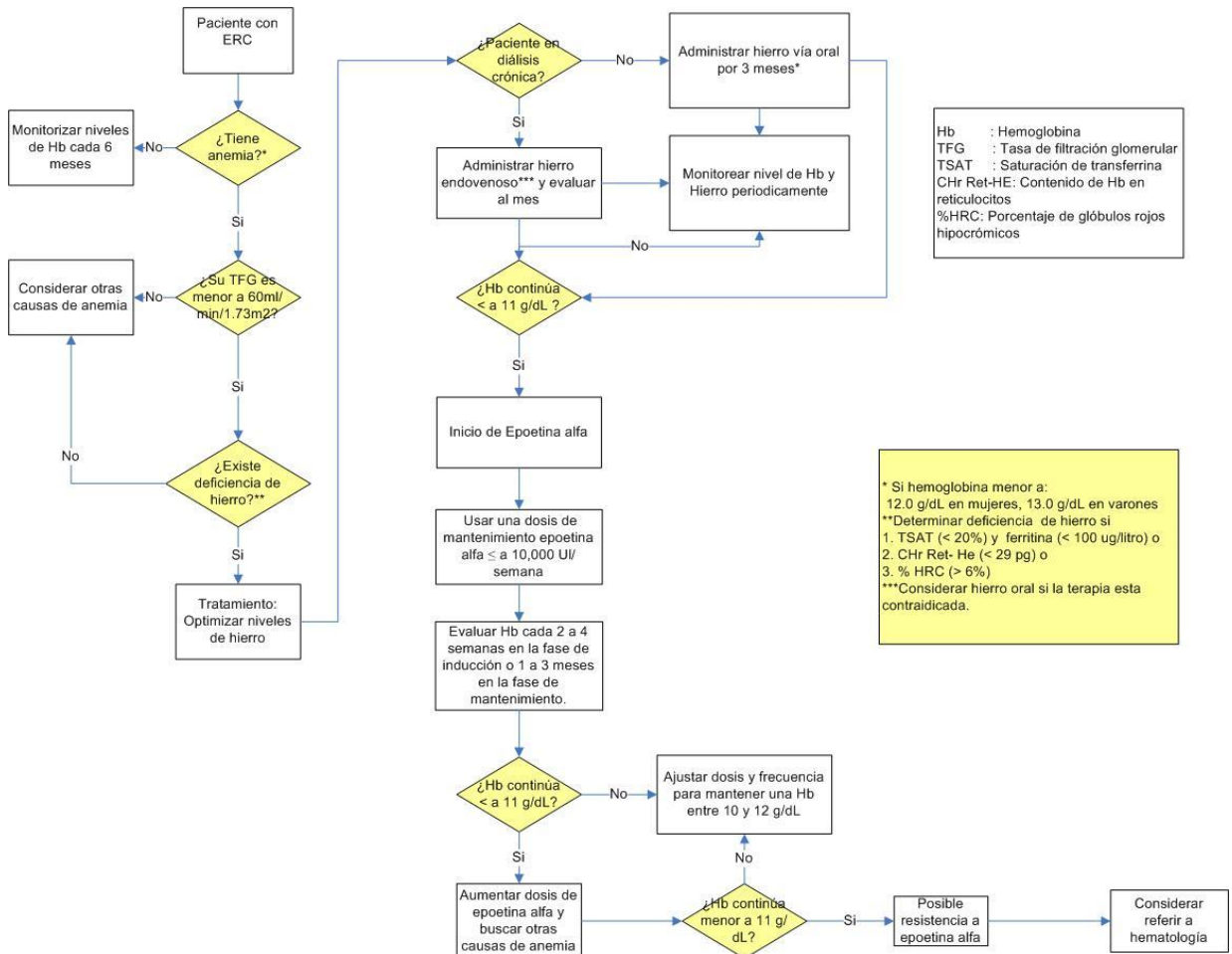
m. Revisión Externa

El GEG - Local decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando al Dr. Patrick Wagner, médico especialista en nefrología.

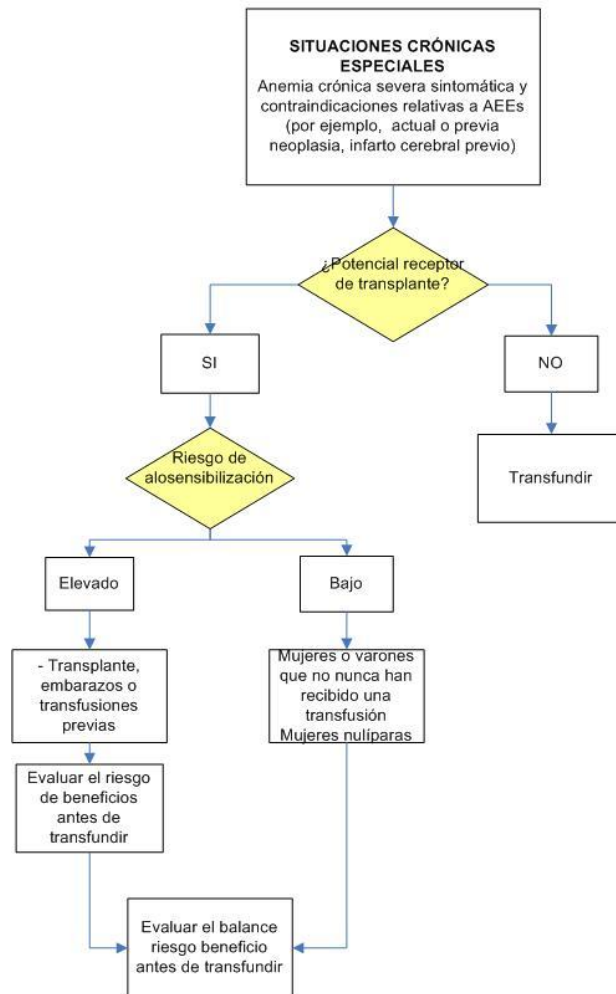
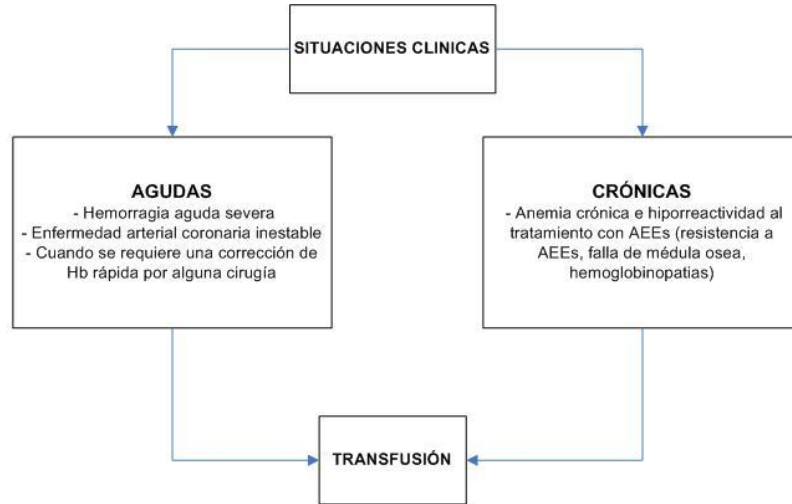
III. Resumen de la Guía de Práctica Clínica

a. Flujogramas de diagnóstico y manejo de la anemia en ERC.

Flujograma del diagnóstico y manejo



Flujograma de indicación de transfusión en las personas con ERC y anemia



IV. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones basadas en la evidencia

a. Diagnóstico

Conceptos generales y específicos:

La anemia en los pacientes con ERC puede estar acompañados de síntomas como disnea, cansancio, disminución de la concentración que pueden agudizarse con la la disminución progresiva de la TFG , reduciendo la oxigenación de la sangre ocasionando el incremento del gasto cardiaco y problemas de falla cardiaca que aumentan la mortalidad en estos pacientes, por eso se requiere que el diagnóstico de anemia en ERC sean sintomáticos se inicie valorando los niveles de Hb. (15).

Una vez establecido el diagnóstico de anemia, se prosigue con la investigación de la causa de la anemia, para ello se considera el estadio o nivel de la tasa de filtración glomerular del paciente, sus antecedentes personales y comorbilidades, siendo importante la evaluación de la deficiencia de hierro como una de las primeras causas atribuidas a anemia en paciente con ERC. Para determinar la deficiencia de hierro y poder seleccionar una opción de manejo será indispensable corroborar el diagnóstico con pruebas diagnósticas como: ferritina sérica, transferrina, porcentaje de reticulocitos, entre otras.

El dosaje de hepcidina es una prueba diagnóstica que viene siendo estudiada para valorar la respuesta al tratamiento con hierro intravenoso y la respuesta al tratamiento con AEE, debido a que los AEE actúan inhibiendo la síntesis de hepcidina, es así que se vienen desarrollando estudios para elucidar el rol de esta hormona en el manejo de la anemia en los pacientes con ERC (16).

Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.

Se construyeron dos preguntas correspondientes al diagnóstico de anemia en personas con ERC. El resumen de la evidencia se muestra en el **Anexo N°6**.

Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N°10**).

Recomendaciones

Pregunta 1: En personas con enfermedad renal crónica (ERC), ¿aquellos con menor tasa de filtración glomerular (TFG) presentan mayor frecuencia de anemia?

Resumen de la evidencia

Se encontró que la guía NICE (2006), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

NICE recomienda que para los personas con ERC y anemia que tengan una TFG menor a 60 mL/min/1.73m², se debe pensar que la causa de la anemia se deba a la ERC. NICE sustenta esta recomendación en dos estudios observacionales:

1. NHANES III, un estudio transversal realizado en población en general (n = 15 419) (17), encontró que aquellas personas con TFG ≤ 60 mL/min/1.73m² tuvieron una

mayor frecuencia de anemia (7.3%) en comparación con el grupo con TFG > 60 mL/min/1.73m² (1.7%) (OR = 2.4, IC95% = 1.5 - 3.8) al ajustar por edad, sexo, diabetes y deficiencia de hierro.

2. Un estudio transversal en pacientes dentro de un programa de cuidado de ERC (n = 5 380), reportó que la frecuencia de anemia fue mayor en los pacientes con una TFG de de 30 a 59 mL/min/1.73m² (15.3%) en comparación de los pacientes con una TFG ≥ 90 mL/min/1.73m² (7.1%) (OR = 1.38, IC95% = 1.01 – 1.89) al ajustar por edad, sexo, raza y diabetes. (18)

Se llevó a cabo una actualización de la búsqueda sistemática realizada por la guía NICE (2006), desde el 29 de septiembre del 2005 en el buscador Pubmed, en la cual no se encontraron ensayos o revisiones sistemáticas. Se encontró un estudio observacional de tipo transversal:

3. El estudio KHANES II (19) evaluó, en una muestra representativa de la población coreana (n = 17 379), la prevalencia de anemia fue de 2.6%. Se construyeron dos modelos (uno para el sexo masculino y otro para el sexo femenino), comparando el promedio de hemoglobina por cada estadio de ERC (en ambos modelos se ajustó por las variables: edad, educación, antecedente de cáncer, antecedente de fumar y circunferencia abdominal):
 - En varones el promedio de hemoglobina fue de 14.77 ± 0.13 g/dL en el grupo que tuvo una TFG < 60 mL/min/1.73m², y de 15.50 ± 0.06 g/dL en el grupo con una TFG entre 60 y 74 mL/min/1.73m² (p<0.001).
 - En mujeres, el promedio de hemoglobina fue de 11.7 ± 1.10 g/dL en el grupo que tuvo una TFG < 60 mL/min/1.73m², y de de 12.90 ± 1.60 g/dL en el grupo que con una TFG entre 60 y 74 mL/min/1.73m² (p<0.001)

Para formular las recomendaciones con respecto a la presente pregunta, el GEG-Local se basó en los dos estudios reportados por NICE, en los que se evaluó el desenlace de anemia (que fue el desenlace importante seleccionado para la presente pregunta). No se consideró el estudio KHANES debido a que el desenlace reportado fue la media de hemoglobina, y no la frecuencia de anemia.

Se construyó la tabla de perfil de evidencia de GRADE con los dos estudios reportados por NICE, debido a que la guía NICE 2006 no usa tablas de perfil de evidencia de GRADE.

Beneficios y daños de las opciones: El GEG-Local consideró que la evidencia mostraba un aumento significativo en la frecuencia de anemia en pacientes con TFG < 60 mL/min/1.73m², por lo cual se propuso que el médico debería pensar que la causa de la anemia es la ERC, para los pacientes con dichos valores de TFG. El GEG-Local consideró que el principal beneficio de establecer este punto de corte es que permitiría un correcto diagnóstico y por tanto un adecuado manejo de la anemia en personas con ERC.

Calidad de la evidencia: De acuerdo con lo valorado, se decide graduar la evidencia como muy baja calidad, por tratarse de estudios observacionales, que descendieron 2 niveles por riesgo de sesgo y 1 nivel por evidencia indirecta) (Anexo N°10).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que, en pacientes con ERC y niveles bajos de TFG, los especialistas en nuestro contexto suelen sospechar que la anemia es causa de la ERC; por lo cual dicha recomendación resultaría aceptable y factible.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que investigar la anemia en pacientes con TFG < 60 mL/min/1.73m² no incurriría en un uso de recursos significativamente mayor.

De la evidencia a la decisión: La evidencia de muy baja calidad señala que la frecuencia de anemia aumenta a menores niveles de TFG, por lo cual se propone recomendar que el médico piense que la causa de la anemia es la ERC, para los pacientes con bajos valores de TFG. El desenlace de interés es importante para los pacientes, y esta recomendación sería factible y no incurriría en un uso de recursos mucho mayor. Se decidió formular una recomendación débil.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Investigar la anemia en personas con ERC para verificar que sea secundaria a ERC, si la TFG es < 60 mL/min/1.73m ²		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	Anemia: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: débil a favor		

Puntos de Buena Práctica Clínica:

1. La guía KDIGO (7) recomienda realizar el diagnóstico de anemia en varones ante una hemoglobina < 13 g/dL y en mujeres ante una hemoglobina < 12g/dL, teniendo como referencia los patrones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la población en general (20). Estos valores datan del año 1968, y fueron establecidos por el grupo de estudio de anemias nutricionales de la OMS. El GEG-Local decidió realizar un punto de buena práctica clínica adoptando esta recomendación de la guía KDIGO.
2. El GEG-Local considero necesario realizar un punto de buena práctica clínica en el relación a las personas con ERC que viven en zonas de altura, puesto que aproximadamente un tercio de la población en Perú reside a más de mil metros sobre nivel del mar (21). Para ello se decidió adoptar la corrección de hemoglobina (Hb) que establece la OMS en base el estudio de Hurtado et al realizado en Perú (22):

Tabla Nº 9. Incremento de hemoglobina en personas que residen en altura.

Altitud (metros)	Incremento en hemoglobina (g/dL)
<1000	0
1000	+0.2
1500	+0.5
2000	+0.8
2500	+1.3
3000	+1.9
3500	+2.7
4000	+3.5
4500	+4.5

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS). 1989

3. El GEG-Local consideró que era necesario alertar que, cuando la TFG sea mayor o igual a 60 mL/min/1.73m², el médico debería plantear otras etiologías para la anemia, como la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12, que de acuerdo a la opinión del GEG-Local son las causas de anemia más frecuentes reportadas en estos pacientes en nuestro contexto luego de deficiencia de hierro.

Recomendación y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

- En personas con ERC, el diagnóstico de anemia se define como hemoglobina menor a:
 - 12.0 g/dL en mujeres
 - 13.0 g/dL en varones
- En pacientes que residen en lugares a más de 1000 metros sobre el nivel del mar, considere la corrección de los valores de hemoglobina para el diagnóstico de anemia, según los valores de OMS.

Recomendación:

1. En personas con ERC con una TFG menor a 60 mL/min/1.73m² y anemia, sugerimos investigar la anemia para verificar que sea secundaria a ERC.

Recomendación débil

Calidad de evidencia para:

- **Anemia: muy baja (Anexo N°10)**

Puntos de buena práctica clínica:

- Cuando la TFG es mayor o igual a 60 mL/min/1.73m², pensar que es probable que la anemia se deba a otras causas como deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12.

Pregunta 2: En personas con ERC, ¿cuál de las pruebas o las combinaciones de pruebas es la mejor para diagnosticar anemia por déficit de hierro?

Resumen de la evidencia

La anemia en pacientes con ERC contribuye a una eritropoyesis restringida por déficit de hierro. Esto debido a la reducción de la absorción intestinal del hierro, a una deficiencia funcional del hierro (es decir, a no existir un adecuado funcionamiento del hierro a pesar de reservas adecuadas en el cuerpo), y algunas pérdidas de sangre durante la hemodiálisis.

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

La guía NICE recomienda, para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, usar el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor a 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas. Si no es posible, recomienda usar el contenido de Hb reticulocítica (CHr) menor a 29 pg, o pruebas equivalentes como el equivalente de Hb reticulocítica. Si estas pruebas no están disponibles o la persona tiene talasemia o rasgo de talasemia, recomienda usar la combinación de saturación de transferrina (23) menor a 20% y ferritina sérica (SF) menor a 100 microgramos/litro. Además, no recomienda solicitar la TSAT o SF solas.

Tabla Nº 10. Definición de las pruebas diagnósticas para deficiencia de hierro

PRUEBA	DEFINICIÓN
Ferritina sérica (SF)	Medición de los depósitos de hierro encontrados en sangre
Hierro sérico	Hierro circulante. Bajo en deficiencia de hierro
Capacidad de unión total a hierro sérico (TIBC)	La cantidad de proteína circulante capaz de unirse al hierro (transferrina). Elevada en la deficiencia de hierro
Saturación de la transferrina (23)	El porcentaje de sitios de unión de transferrina ocupados por hierro. Bajo en la deficiencia de hierro.
Contenido de hemoglobina en reticulocitos (CHr)	Medición de la cantidad de hierro disponible en la médula ósea cuando los nuevos glóbulos rojos fueron producidos.
Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC)	En deficiencia de hierro, más células tienen bajo contenido de Hb y son hipocrómicas; este es el porcentaje de todas las células rojas que son hipocrómicas. Los especímenes de sangre completa (FBC) deben ser procesados rápidamente (dentro de las 6 horas) para evitar la hinchazón de los glóbulos rojos que puede dar un resultado positivo falso.
Receptor soluble de transferrina (sTfR)	Un receptor que se expresa en la membrana de los glóbulos rojos. Los receptores pueden salir de las células sanguíneas y detectarse en el suero. Si los pacientes tienen deficiencia de hierro, expresan más receptores de transferrina en los glóbulos rojos.

Tabla N° 11. Puntos de corte considerados por NICE (2015) para cada prueba diagnóstica para anemia por deficiencia de hierro

Prueba	Punto de corte
TSAT	< 20%
SF	< 100 microgramos/litro
CHr	< 29 pg de acuerdo con la American NKF/KDOQI Guidelines o < 32.2pg de acuerdo con la Guidelines on treatment of Renal Anaemia publicada por la sociedad japonesa de terapia dialítica
%HRC	>6% (basado en Tessitore 2001(24))
sTfR	No claro

La guía NICE formula estas recomendaciones en base a 11 estudios (24-34) (resumidos en la Tabla 41 de la guía NICE) que evaluaron las distintas pruebas diagnósticas. Estos estudios incluyen pacientes en hemodiálisis (9 estudios), en diálisis peritoneal (1 estudio) y personas con ERC sin diálisis (1 estudio). De los estudios incluidos, dos fueron ECA (32, 33) que comparaban CHr con TSAT solo o con TSAT y SF combinados. Los otros 9 fueron estudios de precisión diagnóstica (Ver Tablas 179 y 180 del apéndice K de la guía NICE):

- **Contenido de hemoglobina en reticulocitos (CHr):** Dos ECA comparan el manejo con agente estimulante de eritropoyetina (AEE) basado en CHr con otras pruebas:
 - Un ECA (32) de pacientes en hemodiálisis (n = 157) comparó el manejo de déficit de hierro basado en el uso de CHr (con punto de corte menor a 29 pg) con el manejo basado en TSAT y SF. No se encontraron diferencias significativas en la dosis de AEE en ambos grupos de comparación (DM= -82.30, IC95% = -483.18 – 318.58)
 - Otro ECA (33) de pacientes en hemodiálisis (n = 183) comparó el manejo de déficit de hierro basado en TSAT en comparación con el basado en CHr. Se encontró que se requirió menor dosis de AEE en el grupo que usó TSAT en comparación con el grupo que usó CHr (DM = -106.60, IC95% = -20.15 – -193.05). (Ver Figura 16 de Apéndices de la guía NICE 2015).

Además, la guía NICE reporta tres estudios de cohorte (24, 26, 29), que sumaron un total de 178 pacientes, y evaluaron el CHr (con punto de corte de 29 pg a 30 pg), encontrando una baja sensibilidad (rango de 10 – 73%) y una especificidad variable (rango de 36 – 100%), al tener como desenlace el incremento de la Hb en 1 g/dL del basal.

- **Porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC):** Dos estudios de cohorte (24, 26) (n = 157) encontraron que el punto de corte mayor a 6% tuvo una sensibilidad variable pero alta (rango de 62 – 100%), y una especificidad variable (rango de 51 – 99%), al tener como desenlace el incremento de Hb en 1 g/dL.
- **Ferritina sérica (SF):** Mediante un metanálisis de seis estudios de cohorte (24, 26, 29-31, 34) (n = 357) usando un punto de corte menor de 100ug/L (Ver Figura 30 de Anexos de la guía NICE 2015) se mostró una sensibilidad de 39% (IC 95% = 20 – 60%) y una especificidad 81% (IC 95% 65 – 92%), considerando como desenlace el incremento de Hb en 1 g/dL (Ver Tabla 180 de Anexos de la guía NICE 2015).

- **Saturación de la transferrina (23):** NICE realizó un meta análisis de seis estudios de cohorte (24, 26, 29-31, 34) (n = 357) (Ver Figura 27 de Anexos de la guía NICE 2015). Usando un punto de corte menor a 20% se encontró una sensibilidad de 61% (IC95% = 34 - 84%) y especificidad de 78% (IC95% = 63 – 91%), considerando como desenlace el incremento de la Hb en 1 g/dL (Ver Tabla 180 de Anexos de la guía NICE 2015).
- **Combinación de TSAT/SF:** Un estudio de cohorte (28) (n = 100) mostró muy baja sensibilidad 27% y alta especificidad 92% al usar TSAT (<20%) y SF (<100 ug/L) en combinación para el diagnóstico de anemia en ERC con Hb y hematocrito. Un segundo estudio de cohorte (n = 100) (34) valoró el uso de estas pruebas en combinación y halló sensibilidad de 33% y especificidad 98% para determinar la necesidad del uso de eritropoyetina.

Se llevó a cabo una actualización de la búsqueda sistemática realizada por la guía NICE (2015), desde el 29 de septiembre del 2005 en el buscador Pubmed hasta el 31 de octubre del 2017, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado la sensibilidad, especificidad, VPP o VPN de las pruebas descritas en el diagnóstico de anemia en personas con ERC. De esta manera, se halló:

- Una cohorte de personas con ERC no dializadas con tratamiento de anemia (35) (n = 129) valoró el uso de ferritina, TSAT y heptacidina para evaluar la respuesta al hierro intravenoso, usando como desenlace el incremento de Hb en 1 g/dL. No se muestran resultados de sensibilidad, especificidad, VPP o VPN. Se mostraron áreas bajo la curva muy bajas: ferritina 0.65 (IC95%: 0.56 – 0.75), TSAT 0.67 (IC95%: 0.57 – 0.77) y heptacidina 0.67 (IC95%: 0.57 – 0.76).

Este último estudio no contradice la evidencia mostrada en la guía NICE, y no reporta valores sensibilidad ni especificidad. Por tanto, para formular la recomendación de esta pregunta, el GEG local tomo como referencia la tabla de perfil de evidencia de GRADE mostrada en la guía NICE 2015.

Beneficios y daños de las opciones: La evidencia muestra que, entre las pruebas evaluadas, el %HRC y CHr tienen mayores valores de sensibilidad/especificidad; mientras que la combinación de TSAT y SF tiene alta especificidad.

Calidad de la evidencia: Según lo valorado por la guía NICE, la evidencia evaluada para TSAT y SF tuvo calidad de evidencia de muy baja a moderada; la evidencia evaluada para CHr tuvo calidad de evidencia muy baja a baja; la evidencia evaluada para %HRC tuvo calidad de evidencia muy baja. Esto debido a que los estudios fueron mayormente observacionales, y a que el nivel de la calidad descendió por la imprecisión del efecto y el sesgo de publicación (Ver Tabla 179 del Apéndice K de la guía NICE).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. El GEG-Local consideró que los pacientes no tendrían una preferencia marcada por alguna de las pruebas diagnósticas de deficiencia de hierro.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que no todas las pruebas diagnósticas están disponibles en todos los centros de EsSalud, por lo cual su implementación podría

incrementar los costos. Se consideró que los hospitales de EsSalud cuentan con equipos en los que se puede implementar el cálculo del %HCR, pero que actualmente las muestras de sangre son tomadas en los centros de hemodiálisis y transportadas a los hospitales para su procesamiento, lo cual puede demorar más de 6 horas, inutilizando la prueba de %HCR. Sin embargo, las pruebas de TSAT/SF y CHr sí están disponibles en los centros de hemodiálisis y en hospitales de tercer nivel.

Uso de recursos: El costo de las pruebas recomendadas varía entre los diversos laboratorios. No se encontraron estudios económicos internacionales ni locales que comparen los costos de estas pruebas.

De la evidencia a la decisión: El GEG-Local consideró que las pruebas de %HCR, combinación de TSAT/SF, y CHr presentan evidencia que apoya su uso para el diagnóstico de déficit de hierro. Sin embargo, debido a la escasa disponibilidad en algunos centros de EsSalud, se decidió realizar una recomendación débil para el uso de las pruebas con mayor sensibilidad y especificidad (SF, CHr o %HRC), sin favorecer a una de estas pruebas en particular.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Usar las pruebas con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de deficiencia de hierro en las personas con ERC y anemia		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	Calidad de evidencia para muerte o complicaciones: muy baja a moderada
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: débil a favor		

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró, además de las pruebas mencionadas, plantear el uso de las constantes corpusculares como el volumen corpuscular medio (VHCM) y la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) para la sospecha de deficiencia de hierro, debido a que estas pruebas suelen ser de muy fácil acceso (se encuentran en el hemograma), y permitirían reconocer la anemia por déficit de hierro, la cual suele presentarse con glóbulos rojos con pequeños e hipocrómicos (36).
2. Aunque no existe evidencia definida respecto al intervalo de tiempo en que se deben aplicar las pruebas diagnósticas para anemia, el GEG-Local consideró adoptar la recomendación que realiza la guía NICE por consenso de expertos, sobre el uso de estas pruebas cada 3 meses.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

- En personas con ERC, se pueden utilizar las constantes corpusculares (VHCM, CHCM) que se encuentran en el hemograma para evaluar la sospecha de déficit de hierro.
- Realice las pruebas de diagnóstico de déficit de hierro cada 3 meses para personas con ERC que no estén en hemodiálisis crónica, y cada mes para personas con ERC en hemodiálisis crónica.

Recomendación:

1. En personas con ERC y anemia, sugerimos que el diagnóstico de déficit de hierro se realice con alguna de las siguientes pruebas o combinaciones de pruebas:
 - La combinación de saturación de transferrina menor del 20% y ferritina sérica menor de 100 microgramos/litro (debiendo cumplir con ambos criterios), o
 - El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg, o
 - El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción.

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia, desenlace (sensibilidad y especificidad) para:

- **Combinación TSAT y SF: muy baja a moderada**
- **CHr: baja a muy baja**
- **%HRC: muy baja (Tabla 180 del Apéndice K de la guía NICE)**

b. Manejo**Conceptos generales y específicos**

El tratamiento de la anemia del paciente con ERC incluye el manejo de la deficiencia de hierro, de agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE), y valorar las indicaciones de transfusión de sangre. El manejo del hierro es parte del tratamiento inicial de la anemia asociada con la ERC, como insumo clave para la eritropoyesis. Para manejar la anemia de manera óptima, es necesario que exista un equilibrio adecuado entre la estimulación de la eritropoyesis y el suministro de hierro como sustrato en la fabricación de hemoglobina.

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en todo el mundo (37). Los pacientes con CKD son particularmente susceptibles a la pérdida de sangre gastrointestinal y las fuentes adicionales de pérdida de sangre significativa incluyen muestras de sangre de rutina (y no rutinarias) y pérdida de sangre en hemodiálisis, lo que puede representar la necesidad de hasta 3.000 mg de hierro adicionales por año (6).

El uso de AEE en el tratamiento de la anemia asociada con la enfermedad renal crónica tiene como objetivo evitar el uso de transfusiones de sangre para mantener los niveles de hemoglobina en rangos objetivos en los pacientes con ERC, cuando a pesar de corregir la deficiencia de hierro persiste la anemia (2).

La indicación de transfusión será valorada evaluando sus beneficios y riesgos, con los consiguientes riesgos de sensibilización contra futuros trasplantes, sobrecarga de hierro, enfermedades transmitidas por la sangre y reacciones transfusionales; mejor calidad de vida y funcionamiento físico; mejora de la función cognitiva y sexual; beneficios cardiovasculares en términos de estructura, función, incidencia y prevalencia de la enfermedad; y reducción de la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad (7).

Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada.

Se construyeron ocho preguntas correspondientes al manejo de anemia en personas con ERC. El resumen de la evidencia se muestra en el **Anexo N°6**.

Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE

Se graduó la evidencia utilizando el sistema GRADE (**Anexo N°10**).

Recomendaciones

Pregunta 3: En las personas con ERC y deficiencia de hierro, ¿cuál es la mejor vía de administración de hierro por estadio de ERC?

Resumen de la evidencia:

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

La guía NICE recomienda para aquellas personas con ERC, deficiencia de hierro y sin terapia con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE), la posibilidad de realizar tratamiento con hierro por vía oral antes de ofrecer la terapia endovenosa. Si el paciente es intolerante o no

alcanza el objetivo de Hb en tres meses, cambiar a hierro intravenoso. Para aquellos que reciben terapia con AEE, recomienda ofrecer terapia intravenosa.

La guía NICE decidió presentar los resultados de la evidencia en pares de comparaciones, con respecto a la dosis de hierro EV (altas dosis: contienen más de 500mg de hierro, bajas dosis: entre 100 a 300mg de hierro) y su frecuencia de administración (baja frecuencia: una vez por semana, alta frecuencia: 3 a 5 infusiones en 7 a 14 días).

Vía de administración de hierro en pacientes previos a recibir tratamiento con AEE

Para esta población, la guía NICE identificó siete estudios ([38-44](#)) (Ver Tabla 80 de la guía NICE). Estos estudios compararon diversos tipos de hierro intravenoso en regímenes de baja dosis/alta frecuencia y alta dosis/baja frecuencia; además de compararlos con hierro oral.

- **Comparación hierro intravenoso administrado en altas dosis y baja frecuencia vs hierro oral:** (Ver Tabla 181 de Apéndices de Guía NICE)
 - Un metanálisis de tres ECA ([40](#), [41](#), [43](#)) (n = 837) muestra que la incidencia del incremento de 1 g/dL de Hb es mayor en los pacientes que reciben dosis altas con baja frecuencia de hierro intravenoso (46.2%) en comparación con los pacientes que reciben hierro oral (29.9%) (RR = 1.80, IC95% = 1.50 – 2.17). (Ver Figura 36 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA ([40](#)) (n = 461) mostró que la posibilidad de obtener un incremento de Hb ≥ 1 g/dL es mayor en los pacientes con hierro intravenoso administrado a altas dosis y baja frecuencia (56.9%) en comparación con los pacientes que reciben hierro oral (32.1%) (HR = 2.04, IC95% = 1.52 – 2.74). (Ver Figura 37 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación de hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia vs hierro oral:** (Ver Tabla 182 de Apéndices de Guía NICE).
 - Un ECA ([40](#)) (n = 461) encontró una incidencia no significativa del incremento de 1 g/dL de Hb en pacientes que reciben dosis bajas con alta frecuencia de hierro intravenoso (34.2%) en comparación con los pacientes que reciben hierro oral (32.1%) luego de seguimiento durante 56 meses (RR = 1.06, IC95% = 0.81 – 1.40). (Ver Figura 45 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA ([38](#), [40](#)) (n = 535) no encontró diferencias entre el grupo que recibió la terapia con hierro intravenoso a baja dosis y alta frecuencia en comparación del grupo que recibió hierro oral (100mg dos veces a la semana de sulfato ferroso), al comparar los niveles de ferritina sérica (DM = 55.82, IC 95% = -171.48 – 283.12) y TSAT (DM = 0.01, IC 95% = -10.48 – 10.50). (Ver Figura 46 de Apéndice de la guía NICE 2015)

Vía de administración de hierro en pacientes durante el tratamiento con AEE

Para esta población, la guía NICE identificó doce estudios ([43](#), [45-55](#)) (Ver Tabla 84 de Guía NICE). Estos estudios compararon diversos tipos de hierro intravenoso en regímenes de baja dosis/alta frecuencia y alta dosis/baja frecuencia; además de compararlos con hierro oral.

- **Comparación de hierro intravenoso administrado en altas dosis y baja frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 185 de los apéndices de la Guía NICE)

- Un ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 230) (51) encontró que el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia mostró mayor incidencia (50.9%) de incrementar la Hb en 1 g/dL a los 21 días en comparación con el hierro oral (25.4%) (RR = 2.00, IC95% = 1.39 – 2.88) y mayor cambio de Hb sobre el basal al día 35 (DM = 0.56 g/dL, IC95% = 0.28 – 0.84). (Ver Figura 61 y 62 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- Un metanálisis de dos ECA de pacientes en pre-diálisis (n = 173) (43, 51) encontró que el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia mostró mayor incidencia (63.8%) de incrementar la Hb en 1 g/dL a las 5 semanas de seguimiento en comparación con el hierro oral (37.1%) (RR = 1.96, IC95% = 1.35 – 2.86). (Ver Figura 61 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- Un ECA con pacientes en pre-diálisis (n = 255) (43) evidenció que el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia mostró mayor cambio de Hb sobre el basal al día 35 en comparación con el hierro oral (DM = 0.97 g/dL, IC95% = 0.47 – 1.47). (Ver Figura 62 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación de hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 186 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un metanálisis de dos ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 226) (45, 48) evidenció que el hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (77.4%) mostró un beneficio sobre el hierro oral (34.2%) en conseguir la Hb objetivo (11 – 12 g/dL) o en incrementar la Hb ≥ 1 g/dL durante el seguimiento de 4 a 12 meses (RR = 2.13, IC95% = 1.64 – 2.77). (Ver Figura 65 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de tres ECA de pacientes en pre diálisis (n = 167) (46, 49, 53) evidenció que el hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (66.3%) no mostró un beneficio sobre el hierro oral (55.0%) en conseguir la Hb objetivo (11 – 12 g/dL) o incrementar la Hb ≥ 1 g/dL durante el seguimiento de 4 a 12 meses (RR = 1.33, IC95% = 0.88 – 2.02). (Ver Figura 65 de Anexos de la guía NICE 2015).
 - Un metanálisis de dos ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 226) (45, 48) no encontró beneficio del hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia sobre el hierro oral en conseguir la Hb objetivo durante el seguimiento de 4 a 12 meses (DM = 0.32, IC95% = -1.00 – 1.65). (Ver Figura 66 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 46) (49) no evidenció beneficio del hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia sobre el hierro oral en conseguir la Hb objetivo durante el seguimiento de 4 a 12 meses (DM = 1.58 g/dL, IC95% = -1.32 – 4.48). (Ver Figura 66 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia versus hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia:** (Ver Tabla 189 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (55) (n = 435) no halló diferencias entre la administración hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia (47.1%) versus hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia

(51.6%) cuando se evaluó la Hb objetivo (RR = 1.09, IC95% = 0.90 – 1.32). (Ver Figura 76 de Apéndice de la guía NICE 2015).

Efectos adversos

- **Comparación de hierro intravenoso administrado en altas dosis y baja frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 190 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 223) ([51](#)) no encontró diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (8.2%) con respecto al hierro oral (15.9%) luego de un seguimiento de 35 días (RR = 0.51, IC95% = 0.24 – 1.09). (Ver Figura 80 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 753) ([40](#), [43](#)) mostró menor incidencia de efectos adversos en pacientes con hierro intravenosos en altas dosis y baja frecuencia (11.1%) en la comparación con hierro oral (23.9%) luego de un seguimiento entre 5 y 56 semanas (RR=0.48, IC95% = 0.33 – 0.69). (Ver Figura 80 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 542) ([43](#), [54](#)) mostró mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales en aquellos que recibieron hierro oral (25.1%) en comparación con el hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (2.7%) en un seguimiento entre 5 a 8 semanas (RR = 0.08, IC95% = 0.01 – 0.67). (Ver Figura 81 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en hemodiálisis (n = 224) ([51](#)) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (0.9%) versus los que recibieron hierro oral (2.6%) (RR=0.35, IC95% = 0.04 – 3.27). (Ver Figura 83 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 711) ([40](#), [54](#)) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (3.0%) versus los que recibieron hierro oral (2.4%) (RR=1.08, IC95% = 0.47 – 2.48). (Ver Figura 83 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- **Comparación de hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia vs hierro oral.** (Ver Tabla 191 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 460) ([40](#)) evidenció mayor incidencia de efectos adversos en pacientes con hierro oral (23.7%) al compararlo con hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (13.2%) luego de un seguimiento de 56 semanas (RR = 0.56, IC95% = 0.35 – 0.87). (Ver Figura 84 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de tres ECA en pacientes en pre diálisis (n = 204) ([38](#), [46](#), [49](#)) no encontró diferencia entre la incidencia de efectos adversos gastrointestinales en aquellos que recibieron hierro oral (40.0%) en comparación con el hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia

- (19.8%) en un seguimiento entre 6 a 8 semanas (RR = 0.40, IC95% = 0.08 – 2.05). (Ver Figura 86 de Apéndice de la guía NICE 2015)
- Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 535) (38, 40) evidenció mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad entre aquellos que recibieron hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (2.1%) en comparación con los que recibieron hierro oral (0.0%) en un seguimiento entre 6 a 56 semanas (RR = 12.77, IC95% = 1.68 – 97.06). (Ver Figura 85 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un ECA de pacientes en pre diálisis (n = 460) (40) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en bajas dosis y alta frecuencia (2.0%) versus los que recibieron hierro oral (4.9%) (RR=0.41, IC95% = 0.12 – 1.38). (Ver Figura 88 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - **Comparación hierro intravenoso administrado en bajas dosis y alta frecuencia versus hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia:** (Ver Tabla 193 de los apéndices de la Guía NICE)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 2857) (40, 55) no evidenció diferencia en la incidencia de efectos adversos en pacientes con hierro intravenoso a altas dosis y baja frecuencia (22.3%) al compararlo con hierro intravenoso en bajas dosis dosis y alta frecuencia (14.4%) luego de un seguimiento entre 8 a 56 semanas (RR = 1.26, IC95% = 0.78 – 2.03). (Ver Figura 93 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 2798) (40, 55) no evidenció diferencias en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad entre aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (0.6%) en comparación con los que recibieron hierro intravenoso a bajas dosis y alta frecuencia (0.7%) en un seguimiento entre 8 a 56 semanas (RR = 1.25, IC95% = 0.06 – 25.59). (Ver Figura 94 de Apéndice de la guía NICE 2015)
 - Un metanálisis de dos ECA en pacientes en pre diálisis (n = 2857) (40, 55) no encontró diferencia respecto a la mortalidad en aquellos que recibieron hierro intravenoso en altas dosis y baja frecuencia (1.5 %) versus los que recibieron hierro intravenoso a bajas dosis y alta frecuencia (1.7%) (RR=1.06, IC95% = 0.58 – 1.91). (Ver Figura 97 de Apéndice de la guía NICE 2015)

El equipo metodológico realizó una actualización de la búsqueda que realizó la guía NICE, a partir del 01 de agosto del 2014, usando el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan comparado el uso de hierro intravenoso y oral. Se hallaron dos estudios:

- Una revisión sistemática de 24 ECA (varios previamente evaluados por la guía NICE) (56) y un ECA (57). La revisión sistemática reportó:
 - Un metaanálisis de 5 ECA (n = 1404) en pacientes con ERC en estadios 3 a 5, encontró que quienes fueron tratados con hierro intravenoso obtuvieron mayor incidencia de incremento de Hb > 1 g/dL (47.0%) en comparación con los pacientes tratados con hierro oral (30.0%) (RR = 1.61, IC95% = 1.39 - 1.87).

- Un metaanálisis de 3 ECA (n = 300) en pacientes con ERC en hemodiálisis quienes fueron tratados con hierro intravenoso, obtuvieron mayor incidencia de incremento de Hb > 1 g/dL en comparación con los pacientes tratados con hierro oral (RR = 2.14, IC95% = 1.68 - 2.72).
- Un metanálisis de 16 ECA (n = 2612) en pacientes con ERC en general, mostró riesgo similar de mortalidad para el grupo que recibió hierro intravenoso (2.0%) en comparación con el grupo que recibió hierro oral (2.1%) (RR= 0.94; IC 95% = 0.55-1.63).
- Un metanálisis de 18 ECA (n = 2229) en pacientes con ERC en general mostró tasas similares de efectos adversos en el grupo que recibió hierro intravenoso (13.3%) en comparación con el grupo que recibió hierro oral (12.5%) (RR = 1.06; IC95% = 0.88-1.28).
- Un ensayo clínico publicado el año 2016 ([57](#)) no incluido en la revisión sistemática descrita previamente, en personas con ERC no dependientes de diálisis (n = 351), compara el hierro isomaltoside 1000 intravenoso con hierro oral y encuentra que el primero de ellos tiene mayor incremento de Hb (diferencia de medias = 0.45 g/dL, IC95% = 0.20 - 0.69).

El GEG-Local consideró que la nueva evidencia encontrada respalda a las conclusiones de la evidencia recolectada por NICE, añadiendo comparaciones de la vía administración intravenosa y oral por estadios de ERC, por este motivo se decide tomar la evidencia de la guía NICE 2015, así como la revisión sistemática encontrada, para la formulación de recomendaciones.

Beneficios y daños de las opciones:

En los pacientes en no hemodiálisis, la evidencia evaluada muestra que el hierro intravenoso y el hierro oral a bajas dosis y alta frecuencia tienen similares beneficios en el aumento de hemoglobina y reacciones adversas. El hierro intravenoso supera al hierro oral cuando es administrado a altas dosis y baja frecuencia, sin embargo se han observados efectos adversos como anafilaxia con el hierro intravenoso, por estas razones el GEG-Local optó por recomendar la administración de hierro oral previo al inicio del hierro intravenoso por tres meses.

En los pacientes que se encuentran en hemodiálisis, la evidencia evaluada muestra que el hierro intravenoso tiene mayores beneficios en términos de aumento de hemoglobina, y menos riesgo de efectos adversos en comparación con la vía oral.

Calidad de la evidencia: Según lo valorado por la guía NICE, la evidencia clínica mostrada previamente en los estudios de las comparaciones de hierro intravenoso y hierro oral tiene calidad predominantemente de moderada a baja. Esto debido a que la calidad descendió por la inadecuada aleatorización, análisis, reporte selectivo de desenlaces y falta de homogeneidad en los grupos al inicio de los estudios. (Ver Tabla 181, 182 del Apéndice K de la Guía NICE). Respecto a la revisión sistemática, se consideró calidad alta para el desenlace incremento de Hb en 1 g/dL en pacientes con ERC estadio del 3 al 5, así como pacientes en

hemodiálisis. Para los desenlaces de mortalidad al final del tratamiento y efectos adversos también se consideró de alta calidad (**Anexo N°10**).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

El GEG-Local refirió que las personas con ERC preferirían recibir hierro prefieren la vía oral, sin embargo, consideraron que el hierro intravenoso en el caso de los pacientes en hemodiálisis crónica podría ser administrado durante las sesiones de hemodiálisis, por lo cual no causaría mayor incomodidad al paciente.

Aceptabilidad y factibilidad: El hierro oral y el hierro intravenoso están disponibles en el peticitorio de medicamento de Essalud y son prescritos por los médicos actualmente para el tratamiento de la anemia, por lo que el GEG-Local, consideró que las alternativas son aceptables y factibles.

Uso de recursos: La guía NICE identificó una evaluación económica realizada en Inglaterra que muestra que tratamiento con hierro intravenoso tiene un costo utilidad de \$74 760 por año de vida ganado y \$34 660 por año de calidad de vida ganado en comparación con el hierro oral, para el logro de una Hb objetivo entre 9.5 – 12 g/dL, demostrando que el hierro intravenoso es más costo efectivo para el tratamiento de la anemia que el hierro oral. (58).

De la evidencia a la decisión: El GEG-Local luego de valorar los cuatro parámetros de metodología GRADE, mayores beneficios del hierro intravenoso para los pacientes con hemodiálisis, y similares resultados del hierro intravenoso a bajas dosis y altas frecuencias para los pacientes con ERC no en hemodiálisis, la disponibilidad de los medicamentos y los costos del tratamiento intravenoso realiza dos recomendaciones: priorizar el uso de hierro intravenoso en pacientes en hemodiálisis; y en pacientes con ERC en no hemodiálisis administrar hierro por vía oral como tratamiento inicial valorando la severidad de la anemia y preferencia del paciente. Además, se acordó recomendar el monitoreo de la respuesta al tratamiento con hierro oral a los tres meses posteriores, y de existir una no respuesta al administrar hierro intravenoso.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar hierro oral para pacientes en no diálisis		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	muerte o efectos adversos: alta ⊕⊕⊕⊕ (Anexo 9: Tabla de perfil de evidencia de GRADE 1)
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor		

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar hierro intravenoso para pacientes en hemodiálisis crónica		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Si
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	para muerte o efectos adversos: alta ⊕⊕⊕⊕ (Anexo 9: Tabla de perfil de evidencia de GRADE 2 Y 3)
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor		

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. Para las personas con ERC que no están recibiendo hemodiálisis crónica, recomendamos administrar una prueba de hierro oral antes de ofrecer la terapia de hierro intravenoso. Si el paciente es intolerante al hierro oral o si la Hb objetivo no se alcanza dentro de los 3 meses de terapia con hierro oral, ofrezca terapia de hierro intravenoso.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad: alta**
- **efectos adversos: alta (Anexo N°10)**

2. Para las personas que reciben hemodiálisis crónica, recomendamos administrar terapia con hierro intravenoso. La terapia con hierro por vía oral en estas personas puede aplicarse sólo si:

- La terapia con hierro intravenoso está contraindicada o
- La persona decide no recibir tratamiento con hierro intravenoso, después de discutir la eficacia relativa y los efectos secundarios de la terapia con hierro oral e intravenoso.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad: alta**
- **efectos adversos: alta (Anexo N°10)**

Pregunta 4: ¿Cuándo iniciar tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) en pacientes con anemia en ERC?

Resumen de la evidencia

Se encontró que la guía KDIGO (2012), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

La guía KDIGO (2012) sugiere que en pacientes con ERC no en diálisis y anemia, no iniciar terapia de AEE con una Hb \geq 10.0 g/dL. Además, considero que podían existir subgrupos de pacientes con ERC estadio 3 a 5 en quienes no debe dejarse descender los niveles de Hb $<$ a 10 g/dL. Estas recomendaciones fueron basadas en la opinión de expertos del GEG de KDIGO.

Debido a que los estudios citados por KDIGO no responden la pregunta planteada, se realizó una búsqueda de novo en Pubmed hasta el 31 de octubre del 2017, en la cual se encontraron: una revisión sistemática (la cual no encontró ningún ECA y no genera una conclusión) y dos estudios observacionales que respondían a la pregunta teniendo como desenlaces: mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y necesidad de transfusión.

- Una cohorte en Estados Unidos (n = 1837) ([59](#)) evalúa el inicio de AEE en pacientes con ERC no en diálisis y anemia, reportando:
 - Mortalidad similar en los pacientes del grupo que iniciaba AEE con una Hb de 10 a 11 g/dL (13.3%) en comparación con el grupo que lo iniciaba con una Hb 8.0 a 9.9 g/dL (14.6%) (HR ajustado = 0.90, IC95% = 0.74 – 1.10).
 - Una disminución de la necesidad de transfusión en los pacientes del grupo que iniciaba AEE con una Hb de 10 a 11 g/dL (13.4%) en comparación con el grupo que lo iniciaba con una Hb de 8 a 9.9 g/dL (19.5%) (HR ajustado = 0.71, IC95% = 0.59 – 0.97).
- Un estudio observacional de una cohorte nacional de Suecia (n = 6348) ([60](#)) que evalúa el inicio de AEE en pacientes con ERC no en diálisis y anemia, reportó:
 - Una disminución del riesgo de mortalidad para el grupo con una Hb $<$ 11 g/dL (10.90 eventos/100personas-año) en comparación con el grupo que lo inicio con una Hb $<$ 12 g/dL (15.6 eventos/100personas-año) (HR = 0.83, IC95% = 0.79 – 0.89).
 - Una disminución del riesgo de mortalidad para el grupo con una Hb $<$ 10 g/dL (10.96 eventos/100personas-año) en comparación del grupo una Hb $<$ 12 g/dL (15.6 eventos/100personas-año) (HR = 0.90, IC95% = 0.86 – 0.94).
 - Una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares para el grupo con una Hb $<$ 10 g/dL en comparación del grupo una Hb $<$ 12 g/dL (HR = 0.94 IC95% = 0.88 – 0.99).
 - Una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares para el grupo con una Hb $<$ 11 g/dL en comparación del grupo una Hb $<$ 12 g/dL (HR = 0.93 IC95% = 0.87 – 1.00).

El GEG-Local decidió tomar la decisión en base a los estudios de Suecia y Estados Unidos.

Beneficios y daños de las opciones: El GEG-Local observó un aumento en la mortalidad en pacientes con ERC y anemia, conforme desciende la hemoglobina a valores menores a 11 g/dL, por lo que consideran que el tamaño del beneficio justifica el inicio de AEE con este nivel de hemoglobina.

Calidad de la evidencia: La calidad de la evidencia es baja por ser estudios observacionales.
(Anexo N°10)

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta (mortalidad, riesgo de eventos cardiovasculares y necesidad de transfusión) serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

Asimismo, consideró que los pacientes y sus familiares no suelen tener preferencias marcadas con respecto a los niveles de Hb para iniciar tratamiento con AEE.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local mencionó que actualmente en EsSalud el parámetro de iniciar AEE con una hemoglobina menor a 11 g/dL es utilizado por la mayoría de los médicos nefrólogos, por lo cual es una alternativa aceptable y factible.

Uso de recursos: El inicio de AEE a una hemoglobina menor a 11 g/dL ejerce un aumento de la demanda efectiva de la epoetina alfa.

De la evidencia a la decisión: El GEG-Local, tras valorar la evidencia de baja calidad respaldada con dos estudios, pero con resultados importantes sobre la diferencia de mortalidad del grupo con hemoglobina menor a 11 g/dL en comparación con mayores niveles de Hb, decide realizar una recomendación débil con respecto al inicio de AEE en pacientes con una hemoglobina menor a 11 g/dL.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Iniciar AEE en pacientes con una hemoglobina menor a 11 g/dL		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	Mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ Logro de hemoglobina objetivo: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: débil a favor		

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que el tipo de anemia más frecuente que se observa en la práctica médica es la anemia por déficit de hierro, por eso consideran necesario que previo al inicio de AEE se evalúe si existe deficiencia de hierro; y de haberla, corregirla con la administración de hierro según su condición clínica de ERC.
2. Asimismo, el GEG-Local planteó un punto de buena práctica clínica para considerar las comorbilidades y condición clínica del paciente (el aumento de eventos cardiovasculares, frecuentemente hipertensión arterial) al valorar el inicio de AEE (61).

Recomendación y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica

- Si existe deficiencia absoluta de hierro, considerar manejar esta deficiencia de hierro antes del inicio de AEE.

Recomendación

1. En pacientes con ERC y anemia, sugerimos iniciar la administración de AEE si el nivel de hemoglobina (Hb) es menor a 11 g/dL.

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad por todas las Causas: baja**
- **Evento cardiovascular: baja**
- **Necesidad de transfusión: baja (Anexo N°10)**

Punto de buena práctica clínica

- Evaluar de forma individualizada los beneficios y riesgos del uso de AEE, tomando en cuenta las comorbilidades y el pronóstico del paciente. Algunos factores que deberían tenerse en cuenta son: el rango de caída de la concentración de hemoglobina, la respuesta a tratamiento con hierro, el riesgo de necesitar transfusión y los riesgos relacionados a los tratamientos con AEE.

Pregunta 5: ¿Es la darbepoetina alfa más eficaz que la epoetina alfa para el tratamiento de la anemia en personas con ERC?

Resumen de la evidencia:

Los agentes estimulantes de eritropoyesis estimulan la producción de glóbulos rojos a través de los receptores de eritropoyetina de las células eritroides progenitoras en la médula ósea. Existen dos formas de acción corta (epoetina alfa y epoetina beta) y una forma de acción larga (darbepoetina alfa).

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta que se explican a continuación:

La guía NICE recomienda discutir la elección del AEE a prescribir con el paciente, teniendo en consideración su estado de diálisis, así como la ruta de administración y la disponibilidad local de AEE. La evidencia no reporta diferencia en términos de eficacia entre los AEE (epoetina alfa, epoetina beta y darbepoetina alfa).

La guía NICE sustenta esta recomendación, en el siguiente, un ECA .

- El ECA multicéntrico (n = 507) en pacientes con ERC y anemia (62), tuvo como desenlace la Hb al final del estudio, encontrando que ésta fue similar en el grupo darbepoietina en comparación con el grupo de epoietina alfa (DM = 0.13 g/dL, IC95% = -0.08 - 0.33).

El equipo metodológico realizó una actualización de la búsqueda que realizó la guía NICE 2015, a partir del 01 de agosto del 2014 hasta el 31 de octubre del 2017, usando el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado la comparación de las diversas AEE, haciendo énfasis en la comparación de la epoetina disponible, epoetina alfa vs una epoetina de larga acción: darbepoetina. Se encontraron dos estudios: una revisión sistemática y un ensayo clínico.

- La revisión sistemática y metaanálisis de Palmer (63) de 56 ensayos clínicos (n = 15596), realizó comparaciones para diferentes desenlaces, entre epoetina alfa y darbepoetina alfa, encontrando:
 - Mortalidad por todas las causas: el metaanálisis de 6 ECA (n = 1251) mostró que el grupo que recibió epoetina alfa tuvo similar probabilidad de muerte por todas las causas comparado con la darbepoetina alfa (OR = 1.12, IC95% = 0.59 - 2.14).
 - Mortalidad cardiovascular: el metaanálisis de 2 ECA (n = 487) mostró que el grupo que recibió epoetina alfa tuvo similar probabilidad de muerte cardiovascular comparado con la darbepoetina alfa (OR = 2.15, IC95% = 0.31- 14.91).
 - Hipertensión arterial: el metaanálisis de 5 ECA (n = 1568) mostró que el grupo que recibió epoetina alfa tuvo similar probabilidad hipertensión arterial para la epoetina alfa en comparación con la darbepoetina (OR = 0.94, IC 95% = 0.62 - 1.43).

- Prevención de transfusión: el metaanálisis de 3 ECA (n = 1191) mostró que el grupo que recibió epoetina alfa tuvo mayor probabilidad de transfusión comparado con la darbepoetina alfa (OR = 2.31, IC 95% = 1.34 – 3.97).
- El ECA (n = 327) realizado en pacientes con ERC en hemodiálisis comparó el promedio de Hb a los 3, 6 y 9 meses de tratamiento en 3 grupos que recibieron: 1) activador continuo del receptor de eritropoyetina (CERA), 2) epoetina alfa, y 3) darbepoetina; encontrando que el promedio de hemoglobina alcanzado fue similar en los tres grupos al noveno mes de seguimiento: 11.4 ± 0.8 para CERA, 11.6 ± 0.8 para epoetina alfa, y 11.4 ± 0.8 para darbepoetina (p=0.650) (64).

El GEG-Local decidió tomar la decisión en base a la revisión sistemática de Palmer, por ser más reciente e incluir un mayor número de ECA en su análisis, en comparación con la revisión realizada por la guía NICE.

Beneficios y daños de las opciones: El GEG-Local consideró que la evidencia no reporta diferencias en términos de mortalidad e hipertensión entre darbepoetina alfa y epoetina alfa, si reportó un beneficio de la darbepoetina en relación a la prevención de transfusión.

Calidad de la evidencia: La calidad de la evidencia para el desenlace mortalidad por todas causas fue baja (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y descendió 1 nivel por imprecisión); para el desenlace prevención de transfusión fue muy baja (descendió 2 nivel por riesgo de sesgo, 1 nivel por inconsistencia y 1 nivel por evidencia indirecta). **(Anexo N°10)**

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

El GEG-Local consideró que los pacientes no tendrían una preferencia marcada por alguno de los medicamentos.

Aceptabilidad y factibilidad: En los establecimientos de Essalud, la AEE disponible es la epoetina alfa. La darbepoetina alfa aún no cuenta con registro sanitario a la fecha de diciembre del 2017, sin embargo el GEG – local decidió hacer la comparación de la epoetina alfa con la darbepoetina alfa por ser una epoetina de larga acción.

Uso de recursos: No se identificaron estudios económicos sobre el uso de AEE. El costo de la darbepoetina es mayor al costo de la epoetina alfa.

De la evidencia a la decisión: El GEG – Local decidió establecer una recomendación fuerte a favor del uso de la eritropoyetina disponible, epoetina alfa, debido a que no se encontró diferencia en comparación con la darbepoetina en desenlaces críticos como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular e hipertensión, la darbepoetina alfa mostro solo un resultado a favor del desenlace de necesidad de transfusión, sin embargo la calidad de evidencia fue muy baja, el costo del medicamento es mayor a la epoetina alfa y aun no se cuenta con registro sanitario de la misma.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Utilizar la eritropoyetina disponible, epoetina alfa para el tratamiento de la anemia en ERC.		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	para muerte: baja ⊕⊕⊖⊖ transfusión: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte a favor		

Recomendación y puntos de buena práctica clínica:

<p>Recomendación:</p> <p>1. Para personas con ERC y anemia recomendamos utilizar la eritropoyetina disponible (epoetina alfa) para el tratamiento de la anemia, evaluando previamente el estado del paciente y la ruta de administración.</p> <p style="text-align: center;">Recomendación fuerte a favor</p> <p>Calidad de evidencia para:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas causas: baja • Transfusión: muy baja (Anexo N°10)
--

Pregunta 6: Para la administración de la epoetina alfa, ¿la vía subcutánea tiene mejores resultados en comparación que la vía intravenosa?**Resumen de la evidencia**

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta. Sin embargo, los estudios en los que se basa dicha guía estaban en relación a otros tipos de eritropoyetina: darbepoetina alfa y eritropoyetina beta.

Puesto que EsSalud solo cuenta con epoetina alfa, el GEG-Local decidió realizar una búsqueda de novo de revisiones sistemáticas y ECA sobre la vía de administración de epoetina alfa, en el buscador Pubmed hasta el 31 de octubre del 2017.

Se encontraron dos ECA ([65](#), [66](#)) en los que se compara la vía de administración intravenosa versus la subcutánea (SC) de epoetina alfa, sin embargo ambos artículos correspondían a un mismo ensayo clínico y mostraban los mismos resultados:

4. El ECA (n = 208) reporta que el promedio de hematocrito logrado tras seis semanas de tratamiento fue similar en el grupo tratado por vía SC ($31.3 \pm 2.9\%$) en comparación con grupo tratado por vía intravenosa ($31.1 \pm 2.5\%$) (DM = 0.2%, IC95% = -0.5 a 0.9). Sin embargo, si se encontraron diferencias en la dosis promedio utilizadas para cada vía, siendo menor para el grupo SC ($95,1 \pm 75.0$ U/kg/semana) en comparación al grupo IV (140.3 ± 88.5 U/kg/semana) ($p < 0.001$).

El GEG decidió tomar la decisión en base a este ECA.

Beneficios y daños de las opciones: No se encontró diferencias con respecto al hematocrito, entre las diferentes vías de administración, con respecto al hematocrito logrado.

Calidad de la evidencia: La calidad de evidencia para el desenlace de promedio de hemoglobina fue calificada como baja, descendió un nivel por inconsistencia y un nivel por imprecisión (**Anexo N°10**).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

El GEG-Local reportó que los pacientes en diálisis tienen preferencia por la vía intravenosa por la viabilidad de su colocación en cada sesión de hemodiálisis; y que algunas pacientes mujeres prefieren la vía intravenosa a la subcutánea debido a que esta última vía deja menos cicatrices en la piel. Los pacientes no reportaron diferencias en el aumento del dolor con la vía subcutánea.

Con respecto a la administración, el GEG-Local consideró que la vía subcutánea podría ser preferida por los pacientes, debido a que puede ser realizada por los mismos pacientes, mientras que la intravenosa requiere de la asistencia de un personal de salud.

Aceptabilidad y factibilidad: Ambas vías se vienen utilizando en los establecimientos de EsSalud para la administración de la epoetina alfa. Sin embargo, se consideró que los médicos podrían preferir el uso de la vía subcutánea en los pacientes en prediálisis que requieren

epoetina, porque prefieren preservar los accesos venosos para la fístula realizadas por la posibilidad de la recepción de hemodiálisis en un futuro, y la vía intravenosa para los pacientes en hemodiálisis crónica, por la viabilidad de su colocación en cada sesión de hemodiálisis.

Uso de recursos: El empleo de la vía de administración intravenosa demanda el uso de una mayor dosis de la epoetina alfa en comparación a la subcutánea.

De la evidencia a la decisión: El GEG-Local consideró que el único ECA encontrado mostró evidencia de baja calidad de que los objetivos terapéuticos no se vieron afectados por la vía de administración de los AEE. Además, se consideró que la factibilidad y los valores y preferencias de los pacientes no se inclinaban por una de las vías, en tanto que el uso de recursos era mayor en la vía intravenosa. Tomando en cuenta todo ello, se decidió realizar una recomendación débil a favor de ambas vías.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar la epoetina alfa utilizando la vía subcutánea o intravenosa		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	Calidad de evidencia para aumento de hemoglobina: moderada ⊕⊕⊕⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: débil a favor		

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que es necesario tener en cuenta la condición clínica del paciente para decidir qué vía de administración de epoetina alfa utilizar, y considerar administrar epoetina alfa por vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis (que ya cuentan con esta vía disponible), y administrarla por vía subcutánea en pacientes que no están en hemodiálisis (para preservar la vía intravenosa).
2. El GEG-Local consideró necesario mencionar que, cuando se use la vía intravenosa, se debe considerar el ajuste correspondiente de dosis.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En pacientes con ERC que requieran la administración de epoetina alfa, sugerimos usar la vía subcutánea o intravenosa.

Recomendación débil a favor

Calidad de evidencia para:

- **Media de hemoglobina: baja ⊕⊕⊖⊖ (Anexo 10)**

Puntos de buena práctica clínica:

- Considerar administrar epoetina alfa por vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis, y administrarla por vía subcutánea en pacientes que no están en hemodiálisis.
- Cuando se use la vía intravenosa, considerar un ajuste de dosis mayor.

Pregunta 7: Con respecto a la epoetina alfa, ¿en qué dosis y con qué frecuencia debería usarse?

Resumen de la evidencia

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta. Sin embargo, los estudios en los que se basa dicha guía estaban en relación a otros tipos de eritropoyetina: darbepoetina alfa y eritropoyetina beta.

Puesto que EsSalud solo cuenta con epoetina alfa, el GEG-Local decidió realizar una búsqueda de novo de revisiones sistemáticas y ECA sobre la vía de administración de epoetina alfa, en el buscador Pubmed hasta el 31 de octubre del 2017.

Se hallaron dos revisiones sistemáticas que respondían la pregunta de interés: Kolouridis 2013 (67) que evaluó dosis, y Hahn 2017 (68) que evaluó frecuencia de uso. Ambas revisiones obtuvieron un puntaje mayor o igual 8 en el score AMSTAR, por lo cual fueron incorporadas para responder esta pregunta.

Dosis

La revisión sistemática realizada por Kolouridis et al, incluyó 31 ECA (n = 12 596) realizada en pacientes con ERC elaboró un análisis de metaregresión para mortalidad por todas las causas y mortalidad por eventos cardiovasculares:

- El análisis de metaregresión que realiza para mortalidad por todas las causas resumió 11 ECA en personas con ERC (n = 4 565) y reportó un mayor riesgo de muertes por todas las causas en el grupo que recibió dosis de epoetina alfa promedio mayor a 10000 U/sem (IRR = 1.48, IC95% = 1.02 - 2.14) en comparación con el grupo de pacientes que recibió menores dosis, luego de ajustar por el nivel promedio de hemoglobina promedio alcanzado los tres primeros meses de tratamiento.
- El análisis de metaregresión para mortalidad cardiovascular (n = 4385) resumió 10 ECA, y encontró que la mortalidad por eventos cardiovasculares fue similar entre pacientes que recibían dosis de epoetina alfa mayor a 10000 U/semana (IRR = 1.38, IC95% = 0.93 - 2.03) en comparación con los pacientes que recibieron menores dosis.

Frecuencia

Para la frecuencia de administración de epoetina alfa en personas con ERC en prediálisis, encontramos la revisión sistemática de Hahn 2017, está revisión incluye 14 ECA (n = 2616) y realizó metanálisis para los desenlaces: cambio en el nivel de hemoglobina, logro de hemoglobina objetivo y mortalidad.

- El metanálisis que realiza para el desenlace de mortalidad (4 ECA, n = 838) encontró que la mortalidad en el grupo que recibió epoetina alfa cada semana (2.8%) fue similar a la del grupo que lo recibió cada dos semanas (2.5%) (RR = 0.89, IC95% = 0.38 - 2.07).
- El metanálisis que realiza para el desenlace cambio de hemoglobina (4 ECA, n = 785), se encontró diferencias entre el grupo que recibió epoetina alfa cada dos semanas

(n = 375) en comparación con el grupo que lo recibió cada semana (n = 410), respecto al cambio en el nivel de hemoglobina (diferencia de medias = -0.20, IC95% = -0.33 a -0.07).

- El metanálisis que realiza para el desenlace hipertensión arterial (4 ECA, n = 838), encontró que el grupo que recibió epoetina alfa cada semana (10.0%) tuvo similar frecuencia de hipertensión en comparación con el grupo que lo recibió cada dos semanas (7.8%) (OR = 0.85, IC95% = 0.55- 1.32).

El GEG-Local decidió tomar la decisión de la frecuencia de epoetina alfa usando el metanálisis de Hahn, y tomar la decisión de la dosis promedio usando el estudio de Kolouridis.

Beneficios y daños de las opciones: El GEG-Local consideró que el usar dosis de mantenimiento de epoetina alfa mayores a 10000 U/semana se asocia a un incremento de la mortalidad. Asimismo, la frecuencia de las dosis tuvo similares resultados de mortalidad, cambio de nivel de hemoglobina, e hipertensión.

Calidad de la evidencia: La calidad de la evidencia para el metanálisis de Kolouridis fue moderada para mortalidad por todas las causas (descendió 1 nivel por inconsistencia), moderada para mortalidad cardiovascular (descendió 1 nivel por inconsistencia).

La calidad de la evidencia para el metanálisis de Hahn fue baja para mortalidad por todas las causas (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 1 nivel por imprecisión), baja para cambio el nivel de hemoglobina (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 1 nivel por inconsistencia) y muy baja para hipertensión arterial (descendió 1 nivel por riesgo de sesgo y 2 por imprecisión) (**Anexo N°10**).

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

Asimismo, se consideró que, si bien los pacientes la dosis podrían no tener preferencias marcadas con respecto a la dosis, sí podrían preferir una frecuencia de dosis cada dos semanas en lugar de semanal, debido a que implicaría una menor inversión de tiempo.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local refirió que suelen utilizar dosis de inducción de epoetina alfa en base a dosis por kilogramo por persona. Sin embargo, los especialistas podrían aceptar una dosis distinta, si es que se les explica sus beneficios y riesgos.

Con respecto a la frecuencia, actualmente se prescribe para los pacientes con ERC en no hemodiálisis una vez por semana.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que las opciones de dosis no implican un uso de recursos mucho mayor para EsSalud. Con respecto a la frecuencia de dosis, la frecuencia semanal implicaría un mayor uso de recursos en comparación con la frecuencia cada dos semanas.

De la evidencia a la toma de decisión: El GEG-Local consideró que mantener una dosis de epoetina menor a 10000 U/sem ha demostrado disminuir a mortalidad, con una calidad de evidencia moderada. Además, esta opción no iría contra la factibilidad, valores y preferencias de los pacientes, o el uso de recursos. Por ello, se decidió catalogar a la recomendación como fuerte.

Con respecto a la frecuencia de administración las preferencias del paciente, se consideró que la frecuencia de una vez por semana y la frecuencia de dos veces por semana no presentan diferencias con respecto a mortalidad, cambio de nivel de hemoglobina, e hipertensión. Sin embargo, la frecuencia actual es de una vez por semana, aunque el uso de recursos y las preferencias de los pacientes apoyarían una frecuencia de una vez cada dos semanas. Por ello, se decidió recomendar recibir la epoetina alfa una vez por semana o cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Mantener una dosis no mayor a 10,000 U/sem de epoetina alfa		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular : moderada ⊕⊕⊕⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: fuerte		

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Administrar epoetina alfa a pacientes que requieran AEE una vez por semana o cada dos semanas		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Sí
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	aumento de hemoglobina y mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ hipertensión arterial: ⊕⊖⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: débil		

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En personas con ERC y anemia, en tratamiento con epoetina alfa, recomendamos mantener una dosis promedio de epoetina menor a 10000 unidades/semana.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- Mortalidad por todas las causas: moderada ⊕⊕⊕⊖
- Mortalidad cardiovascular : moderada ⊕⊕⊕⊖ (Anexo N°10)

2. En personas con ERC en prediálisis y anemia, sugerimos administrar la epoetina alfa con una frecuencia de dosis de una vez por semana o una vez cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente.

Recomendación débil

Calidad de evidencia para:

- aumento de hemoglobina: baja
- mortalidad: baja
- hipertensión arterial: muy baja (Anexo N°10)

Pregunta 8: ¿Cuál debe ser el nivel objetivo de hemoglobina a alcanzar con el tratamiento de AEE?

Resumen de la evidencia

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

La guía NICE recomienda mantener el rango objetivo de Hb entre 10.0 y 12.0 g/dL en personas con ERC. Para ello, NICE realiza diversos meta-análisis, para los siguientes desenlaces:

- Para la comparación de Hb > 12 g/dL versus Hb de 10 a 12 g/dL, en pacientes con ERC no en hemodiálisis (Tabla 62 – Guía NICE 2015 version in extensa):
 - Mortalidad por todas causas: se realizó un metaanálisis de 6 ECA (n = 686) (69). El grupo con Hb objetivo > 12 g/dL tuvo una mortalidad similar (15.0%) en comparación al grupo con una Hb objetivo de 10 a 12 g/dL (13.8%) (HR = 1.10, IC95% = 0.97 - 1.24).
 - Mortalidad cardiovascular: se realizó un metaanálisis de 2 ECA (n = 675) (70). El grupo con Hb objetivo > 12 g/dL (4.5%) presentó una mortalidad cardiovascular similar en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (3.0%) (RR = 1.5, IC95% = 0.69 – 3.33).
 - Desenlace compuesto (muerte, hospitalizaciones por falla cardíaca aguda): se basó en 3 ECA (n = 6073). El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo una mayor probabilidad de eventos (26.9%) en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (24.5%) (HR = 1.1, IC95% = 1.00 – 1.21).
 - Inicio de diálisis : se basó en 4 ECA (n = 1077) (70-73). El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo una mayor probabilidad de inicio de diálisis (30.3%) en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (25.6%) (RR = 1.2, IC95% = 1.00 – 1.44).
 - Accidente cerebrovascular: se basó en 3 ECA (n = 6073) (70, 74, 75). Se encontró una mayor probabilidad de accidente cerebrovascular en el grupo con Hb > 12 g/dL (4.2%) en comparación con el grupo con menor Hb 10 – 12 g/dL (2.4%) (HR = 1.69, IC95% = 1.28 – 2.24)
 - Hipertensión: se basó en 5 ECA (n = 5353) (70, 73, 74, 76) realizados en pacientes con ERC en no hemodiálisis, que muestran un aumento en el riesgo de hipertensión en el grupo con Hb > 12 g/dL (24.8%) en comparación con el grupo con menor Hb 10 – 12 g/dL (21.4%) (RR = 1.16, IC95% = 1.05 – 1.27).
- Para la comparación Hb > 12 g/dL versus Hb de 10 a 12 g/dL, en pacientes con ERC en hemodiálisis (Tabla 64 – Guía NICE 2015 version in extensa).
 - Mortalidad por todas causas: se basó en 3 ECA (n = 1723). El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo un mayor riesgo no significativo (25.6%) en comparación del grupo con una Hb de 10 a 12 g/dL (22.2%) (RR = 1.11, IC95% = 0.88-1.40).
 - Mortalidad cardiovascular: se basó en 3 ECA (n = 2173) El grupo con Hb > 12 g/dL tuvo un incremento no significativo el riesgo de mortalidad

- cardiovascular (14.5%) en comparación con el grupo de Hb 10 a 12 g/dL (13.6%) (RR = 1.07, IC95% = 0.87 – 1.31).
- Hipertensión: se basó en 1 ECA (n = 596) muestra un aumento en el riesgo de hipertensión no significativo en el grupo con con Hb > 12 g/dL (40.5%) en comparación con el grupo con menor Hb 10 – 12 g/dL (36.7%) (RR = 1.11, IC95% = 0.90 – 1.35).
 - Para la comparación Hb de 10 a 12 g/dL vs Hb < 10 g/Dl , en pacientes con ERC en no hemodiálisis (Tabla 63 – Guía NICE 2015 version in extensa) se basaron en un ECA (n = 196) (77) para los siguientes tres desenlaces
 - **Mortalidad por todas causas:** El grupo con Hb de 10 a 12 g/dl tuvo un menor riesgo de mortalidad no significativo (1.6%) en comparación del grupo con una Hb < 10 g/dL (3.8%) (HR = 0.41, IC95% = 0.05-3.46).
 - **Mortalidad cardiovascular:** El grupo con Hb 10 a 12 g/dl (n = 65) tuvo una media mortalidad cardiovascular menor en comparación con el grupo de Hb < a 10 g/dL (MD = 0.86 , IC95% = 1.55 – 3.27).
 - **Inicio de diálisis :** El grupo con Hb 10 a 12 g/dl tuvo una menor riesgo no significativo de inicio de diálisis (44.6%) en comparación con el grupo de Hb < 10 g/dL (46.2%) (RR = 0.97, IC95% = 0.70 – 1.34).
 - **Hipertensión:** Se muestra un aumento en el riesgo de hipertensión en el grupo con con Hb 10 a 12 g/dL (21.5%) en comparación con el grupo de Hb < 10 g/dL (6.8%) (RR = 3.16, IC95% = 1.44 – 6.91).

Se realizó una actualización de la búsqueda de la guía NICE 2011, desde el 06 de agosto del 2010 hasta el 31 de octubre del 2017, encontrando 2 revisiones sistemáticas (78, 79). Luego de evaluar la calidad aplicando el instrumento de AMSTAR, la revisión sistemática de Collister fue excluida por tener un puntaje menor a 8 (**Anexo N°8**).

La revisión sistemática de Jing et al del 2012 (79) incluye 24 ECA (n = 9 859) para evaluar los resultados clínicos en las personas con ERC y anemia. Esta revisión sistemática mostró los siguientes resultados:

- El metaanálisis para el desenlace de mortalidad por todas causas resumió en 18 ECA (n =9859) detectó un riesgo similar en el grupo de Hb cercana a 13 g/dL (15.0%) en comparación al grupo de Hb cercana a 10 g/dL (13.8%) (RR = 1.10, IC95% = 1.00 – 1.21, p=0.05).
- El metaanálisis para el desenlace de accidente cerebrovascular, 4 ECA (n = 6792) reportó un mayor riesgo del evento en el grupo con hemoglobina cercana a 13 g/dl (3.8%) en comparación al grupo de Hb cercana a 10 g/dL (2.2%) (RR = 1.7, IC95% = 1.31 – 2.29)
- El metaanálisis para el desenlace incremento de hospitalizaciones resumió en 3 ECA (n =2756) reportó un mayor riesgo de hospitalizaciones el grupo con hemoglobina cercana a 13 g/dl (59.4%) en comparación con el grupo de Hb cercana a 10 g/dL (55.5%) (RR = 1.07, IC95% = 1.01 – 1.14)

El GEG-Local decidió tomar la recomendación en base al resumen de la evidencia reportada por la guía NICE, debido a que dicha guía realiza una comparación adicional con la Hb menor

a 10 g/dL, que no es realizada por la revisión sistemática encontrada en la actualización de la evidencia.

Respecto a la información reportada por NICE sobre el nivel de hemoglobina objetivo en pacientes con ERC en hemodiálisis, no se reportaron diferencias en los desenlaces de interés establecidos por el GEG-Local (mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular), por lo cual el GEG-Local decidió no generar una recomendación específica para esta población.

Beneficios y daños de las opciones: Tener una Hb objetivo > 12 g/dL en el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC rango respecto a una Hb de 10 – 12 g/dL aumento el riesgo de muertes y hospitalizaciones por falla cardíaca aguda, el inicio de diálisis, accidentes cerebrovasculares, hipertensión arterial. Respecto a mantener una Hb objetivo < 10 g/dL, tener una Hb de 10 – 12 g/dL disminuyó el riesgo de inicio de diálisis, sin embargo aumenta la incidencia de hipertensión arterial.

Calidad de la evidencia: La calidad de la evidencia reportada para la comparación Hb objetivo > 12 g/Dl vs Hb de 10 – 12 g/Dl, en los pacientes con ERC no en hemodiálisis fue: muy baja, para mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, moderada para desenlaces compuestos, muy baja para inicio de hemodiálisis, moderada para accidente cerebro vascular y baja para hipertensión arterial (Tabla 62 – Guía NICE 2015)

Para pacientes en hemodiálisis fue: muy baja, para mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular, muy baja para hipertensión arterial (Tabla 64 – Guía NICE 2015).

Para la comparación Hb objetivo de 10 – 12 g/Dl vs Hb < 10 g/dL, en los pacientes con ERC no en hemodiálisis fue: muy baja, para mortalidad por todas las causas, muy baja para inicio de hemodiálisis y moderada para hipertensión arterial (Tabla 63 – Guía NICE 2015)

Para el metanálisis de Jing et al, es moderada para mortalidad por todas las causas (descendió 1 nivel por evidencia indirecta), moderada para evento cardiovascular (descendió 1 nivel por evidencia indirecta), moderada para incremento de hospitalizaciones cardiovascular (descendió 1 nivel por evidencia indirecta). **(Anexo N° 10).**

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares.

Los pacientes no expresaron alguna preferencia por alguno de los valores de hemoglobina, sin embargo, hicieron énfasis en el control periódico y evaluación clínica del médico sobre la respuesta del tratamiento que reciben y el logro de la hemoglobina objetivo.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL era aceptable y factible, porque en la actualidad manejan como objetivo terapéutico una hemoglobina similar (usualmente entre 11.0 y 13.0 g/dL).

Uso de recursos: Una evaluación económica realizada con una cohorte de personas mayores de 30 años del estudio NHANES III (80) con ERC en estadios 3-4 y anemia comparo el costo-efectividad incremental (ICER), en los pacientes con niveles de Hb objetivo de 10 g/dL a 13 g/dL a incrementos de 0.5 g/dL. El estudio encontró que lograr a una Hb objetivo de 10 g/dL resultó en un ICER de \$ 32 111 en comparación con ningún tratamiento y el una Hb objetivo

de 10.5 g/dL resultó en un ICER de \$ 32 475 en comparación con un objetivo de Hb de 10 g/dL. Los QALY aumentaron a 4.63 para un objetivo de Hb de 10 g/dL y a 4.75 para un objetivo de 10.5 g/dL o 11 g/dL. Cualquier objetivo de tratamiento superior a 11 g/dL aumentó los costos médicos y disminuyó los QALY.

De la evidencia a la decisión: Tras valorar los cuatro parámetros de GRADE, se observaron mayores beneficios para las personas con ERC y anemia un mejor uso de recursos y la calidad de evidencia moderada para la disminución de la mortalidad por todas las causas. El GEG-Local de la guía recomienda mantener una hemoglobina de 10 – 12 g/dL en las personas con ERC y anemia en tratamiento.

Tabla de la evidencia a la decisión		
Opción: Mantener una hemoglobina de 10 – 12 g/dL en las personas con ERC y anemia en tratamiento		
Dominios de decisión	Dirección	Juicio
Beneficios y daños de las opciones	¿Los beneficios de esta opción superan los daños?	Incertidumbre
Calidad de la evidencia	¿Cuál es el nivel de calidad de la evidencia?	Cambio del nivel de hemoglobina: baja ⊕⊕⊖⊖ Mortalidad: baja ⊕⊕⊖⊖ Logro de hemoglobina objetivo: muy baja ⊕⊖⊖⊖
Valores y preferencias	¿Tenemos confianza en que los desenlaces principales son relevantes para los pacientes?	Sí
Aceptabilidad y factibilidad	¿La implementación de esta opción es aceptable y factible?	Sí
Uso de recursos	¿El uso de recursos para esta opción es aceptable?	Sí
Fuerza de la recomendación: débil a favor		

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local de la guía he de considerar que tras observar que el paciente con ERC y anemia en tratamiento muestra una tendencia progresiva de disminuir sus niveles de Hb(en un control tiene 11 en el siguiente 10.5 , no esperar a que siga disminuyendo sino que si se observa una tendencia de disminución Hb , corregir el tratamiento, sin importar que aún se encuentre dentro del rango.
2. valores de hemoglobina objetivo por debajo del rango establecido a pesar de haber realizado un aumento de la dosis de epoetina alfa de tratamiento, balanceando el riesgo beneficio para el paciente por alguna comorbilidad o condición clínica individual de cada paciente.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:

1. En personas con ERC y anemia, recomendamos mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL.

Recomendación fuerte a favor

Calidad de evidencia para:

- **Mortalidad por todas las causas: moderada ⊕⊕⊕⊖**
- **Evento cardiovascular STROKE: moderada ⊕⊕⊕⊖**
- **Incremento hospitalizaciones: moderada ⊕⊕⊕⊖ (Anexo N°10)**

Puntos de buenas prácticas clínicas

- Para mantener el nivel de Hb dentro del rango objetivo, no espere hasta que los niveles de Hb estén por debajo del objetivo terapéutico para ajustar el tratamiento. Se debe ajustar el tratamiento si observa una caída progresiva del nivel de Hb, a pesar de mantenerse dentro del rango objetivo.
- Evalúe aceptar niveles de Hb debajo de los objetivos terapéuticos si se requiere altas dosis de epoetina alfa para alcanzar los niveles objetivo, o si no alcanza niveles objetivo, a pesar de administrar una dosis mayor.

Pregunta 9: ¿Cuándo debe sospecharse de resistencia a los AEE?

Resumen de la evidencia:

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

NICE considera realizar el diagnóstico de resistencia a AEE, luego de investigar otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), si: 1) No se alcanza el rango objetivo de hemoglobina a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa, o 2) Hay una necesidad continua de administrar AEE.

Esta definición sugerida por la *Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure* (81), se basa en los resultados de dos ECA:

- El primer ECA, de fase I y II, (82) (n = 25) evalúa y determina la dosis adecuada y efectiva de EPO para restaurar el hematocrito a la normalidad y eliminar la necesidad de transfusión en pacientes con anemia y ERC en hemodiálisis. El estudio determina el cambio de hematocrito al aplicar diversas dosis de EPO. Este estudio no determina ninguna medida de asociación debido al número de pacientes tan reducido, pero encuentra que:
 - Con dosis de 15 U/kg durante 22 a 29 semanas: la Hb media de base fue 20 ± 2 y la Hb pico fue 24 ± 4
 - Con dosis de 50 U/kg durante 18 a 27 semanas: la Hb media de base fue 21 ± 3 y la Hb pico fue 32 ± 5
 - Con dosis de 150 U/kg durante 18 a 23 semanas: la hemoglobina media de base fue 22 ± 3 y la Hb pico fue 39 ± 3
 - Con dosis de 500 U/kg, los cambios en el hematocrito hasta de 10% fueron alcanzados en 3 semanas (hematocrito base 19 ± 3 , pico 41 ± 3).
- El segundo ECA fue multicéntrico de fase III (83) (n = 333) en pacientes en hemodiálisis con anemia no complicada buscó determinar la efectividad y seguridad de la rHuEpo (Eritropoyetina Humana recombinante) endovenosa tres veces a la semana en dosis de 300 o 150 U/Kg. Se determinó que para mantener el hematocrito en los rangos de 32% a 38%, el 17% de los pacientes requieren dosis mayores a 150 U/Kg tres veces por semana. Esos pacientes tuvieron un hematocrito relativamente estable y no desarrollaron resistencia. Las transfusiones de eritrocitos se eliminaron en todos los pacientes dentro de los 2 meses posteriores a la terapia. La dosis mediana de mantenimiento de rHuEpo fue de 75 U/kg, tres veces por semana (rango: 12.5 a 525 U/kg). Los efectos adversos incluyeron: mialgias (5%), deficiencia de hierro (43%), aumento de la presión arterial (35%) y convulsiones (5.4%).

Respecto a las condiciones que conducen a resistencia de AEE, NICE recomienda descartar condiciones que generen anemia como desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada. Además, identifica dos factores relacionados con la resistencia a AEE: aplasia pura de células rojas y la toxicidad al

aluminio en dos estudios incluidos por la calidad de la evidencia demostrada. NICE basa esta recomendación en:

- Una serie de casos, que identifica la aplasia pura de células rojas como la presencia de conteo de reticulocitos bajo junto a anemia y anticuerpos anti-eritropoyetina y ausencia de progenitores pro-eritroides en la médula ósea (84).
- Una cohorte (85) de 39 pacientes en hemodiálisis regular con tratamiento de mantenimiento de rHuEPO por al menos 6 meses con hematocrito estable por al menos 3 meses. Se evaluaron dos grupos: buenos respondedores y pobres respondedores:
 - Las dosis rHuEPO semanales medias en los respondedores pobres fueron aproximadamente 3 veces las de los respondieron buenos (146.4 ± 6.7 frente a 69.5 ± 3.6 U/kg, $p < 0.001$).
 - Los niveles medios de hemoglobina y hematocrito fueron marcadamente más bajos en los que respondieron mal (hemoglobina 8.8 ± 0.2 vs. 10.6 ± 0.1 g/dL y hematocrito 26.1 ± 0.6 vs. $31.2 \pm 0.4\%$, $p < 0.001$).
 - Se observó una diferencia en los niveles de aluminio basal y posterior a la inyección de desferrioxamina, así los pobres respondedores tuvieron marcadamente mayor la diferencia de niveles de aluminio (46.3 ± 6.2 vs. 31.4 ± 3.1 ug/l, $p < 0.01$), por lo que se concluyó que la toxicidad subclínica al aluminio puede causar un efecto inhibitorio a la eritropoyesis.

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía NICE, a partir del 01 de agosto del 2014, usando el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que evaluaran factores que conduzcan a resistencia a AEE. Se identificaron dos estudios: una cohorte (86), y un caso-control (87).

- Una cohorte de pacientes con ERC en hemodiálisis (86) ($n = 2956$) evaluó la incidencia de hiporeactividad a AEE en pacientes con ERC ($n = 186$) (definida como un fracaso para alcanzar el nivel de hemoglobina ≥ 10 g/dL a pesar de recibir dosis de AEE $\geq 9,000$ U / semana de epoetina humana recombinante [rHuEPO] - α o rHuEPO- β y ≥ 60 μ g / semana de darbepoetin- α durante 12 meses de seguimiento). Los pacientes con ERC co una PCR (proteína C reactiva) ≥ 10 mg/l tuvieron mayor incidencia de hiporeactividad en comparación que los pacientes con una PCR < 10 mg/l (RR ajustado = 1.6; IC 95% = 1.1- 2.4), por edad, Índice de masa corporal , antecedente de fumar, duración de la diálisis por semana y presencia de comorbilidades.
- El estudio de caso-control (87) evaluó en 84 pacientes (42 pacientes con ERC en hemodiálisis y terapia con AEE y 42 pacientes en el grupo control) los niveles séricos de hepcidina. Se encontraron niveles más altos de hepcidina en pacientes en tratamiento con AEE no respondedores (19.6 ± 2.4 ng / mL) en comparación con el grupo en tratamiento con AEE respondedores (16.9 ± 2.5 ng / mL) ($p = 0.001$).

El GEG-Local valoro la evidencia con la que fue formulada la recomendación de NICE, considerando que la dosis de AEE establecida para valorar la resistencia provenía de un ensayo clínico muy antiguo y pequeño ($n < 50$), asimismo la actualización de la evidencia no mostró resultados respecto a fijar una nueva dosis de resistencia y los estudios encontrados fueron muy heterogéneos al evaluar distintos aspectos de la resistencia de AEE.

Sin embargo, el GEG-Local consideró importante tener una dosis de AEE como parámetro y considerar algunas situaciones clínicas mencionadas por la guía NICE que son acorde a nuestro contexto, por lo cual se decidió adoptar las recomendaciones de la guía NICE como puntos de buena práctica clínica.

Puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

- En personas con ERC y anemia en tratamiento con AEE, sospechar de resistencia a los AEE si:
 - Se han investigado otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), y
 - No se alcanza el nivel objetivo de Hb a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea, o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa; o existe una necesidad continua de administrar AEE

Pregunta 10: En pacientes con ERC y anemia, ¿se debería corregir la anemia con transfusiones de sangre?**Resumen de la evidencia**

Se encontró que las guías de NICE (2006) y KDIGO (2012), que fueron identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II, establecían recomendaciones para esta pregunta.

La guía NICE recomienda evitar en lo posible las transfusiones sanguíneas en personas con ERC candidatos a trasplante renal. Sin embargo, señala que pueden existir situaciones clínicas donde una transfusión puede ser indicada. NICE realiza esta recomendación en base a dos estudios:

- En un estudio de tipo casos-controles (88) realizado en pacientes en hemodiálisis (n = 60) tuvo un grupo de transfusión leve (en promedio 4.3 transfusiones, n = 30) y un grupo de transfusión intensa (en promedio 88.2 transfusiones, n = 30), no se encontraron diferencias significativas en el análisis de linfocitos (1.64 ± 0.83 en el grupo de transfusión intensa, 1.45 ± 0.65 en el grupo de transfusión leve) ni de monocitos (0.32 ± 0.2 en el grupo de transfusión intensa, 0.43 ± 0.22 en el grupo de transfusión leve).
- En el ensayo clínico no aleatorizado (89) en personas con ERC en diálisis (n = 63) encontró que el grupo que recibió más transfusiones (mediana 3) desarrollaron anticuerpos estrechamente reactivos que reaccionan con 10-29% de células del panel en comparación con el grupo con menores transfusiones (mediana 1) que desarrolló anticuerpos contra el $\geq 30\%$ de células del panel. Los pacientes sensibilizados tuvieron un tiempo de espera mayor para los trasplantes (19 meses) en comparación con los pacientes no sensibilizados (8 meses) ($p = 0.003$).

Debido a lo encontrado en este último estudio, NICE consideró que la transfusión de sangre aumentaba el porcentaje de anticuerpos citotóxicos en pacientes en diálisis, lo que daba como resultado no solo un mayor tiempo de espera para un trasplante sino también una mayor dificultad para encontrar un donante con compatibilidad cruzada. Esta fue la base de la decisión de NICE.

La guía KDIGO recomienda evitar en lo posible las transfusiones sanguíneas en pacientes candidatos a trasplante renal para minimizar el riesgo de sensibilización. Sin embargo, señala algunas situaciones clínicas en las que los beneficios de las transfusiones pueden superar los riesgos: personas con ERC y anemia con respuesta ineficaz a AEE (p. Ej., Hemoglobinopatías, falla de la médula ósea, resistencia a la AEE) y en el manejo de la anemia aguda: cuando se requiere una rápida corrección de anemia para estabilizar la condición del paciente (hemorragia aguda, enfermedad coronaria inestable) o se requiere la corrección de hemoglobina previa a una intervención quirúrgica. Finalmente, menciona que la decisión de transfundir un paciente ERC con anemia no aguda no debe basarse en cualquier umbral de Hb arbitrario, pero debe ser determinado por la aparición de síntomas causados por anemia.

Para sustentar estas recomendaciones, KDIGO se basa en los siguientes estudios (90, 91)

- Un estudio transversal (90) realizado en Londres en pacientes en lista de espera para su primer trasplante renal (n = 116), en los cuales el desarrollo de anticuerpos HLA fue mayor en aquellos que recibieron alguna transfusión sanguínea (16.7%) en comparación con aquellos que no tuvieron historia de transfusión (4.1%) (p<0.05).
- Un reporte nacional de del sistema de vigilancia de ERC en Estados Unidos (91), describe que el tiempo de espera para trasplante fue dos meses mayor en pacientes que han recibido transfusiones en comparación con quienes no lo han recibido. Sin embargo, este estudio no reporta medidas de riesgo ni intervalos de confianza.

Se actualizó la evidencia a partir de lo realizado por KDIGO, desde el febrero del 2012, encontrando los siguientes estudios (92, 93)

- En el estudio de Gill 2013 (92), en una cohorte de personas con ERC en Estados Unidos (n = 120 790), recibir una transfusión estuvo asociado a falla cardíaca (HR = 1.79, IC95% = 1.22 – 2.65) o tener diabetes (HR = 1.97, IC95% = 1.35 – 2.86) en comparación con el grupo de pacientes que no recibió transfusiones.
- En el estudio de Gill 2015 (93), en una cohorte de personas con ERC estadio 4 ó 5 en no diálisis de Estados Unidos (n = 7829), recibir una transfusión incremento el riesgo de hiperkalemia (RR ajustado= 6.1, IC 95%= 2.5 - 15.1) e insuficiencia cardíaca (RR ajustado= 3.8, IC 95%= 1.4 - 10.3) en comparación de grupo que no recibió transfusión. Ambas medidas fueron ajustadas por riesgo de hospitalización, presencia de anemia y antecedentes de hemorragia digestiva.

El GEG-Local consideró que la evidencia evaluada (tanto las presentadas por las guías NICE y KDIGO, como la recolectada en la búsqueda bibliográfica) no respondía a los desenlaces de interés planteados, y al ser observacionales el riesgo de confusión era alto; por lo cual no era de utilidad para tomar decisiones con respecto al tema planteado. Por ello, decide formular puntos de buena práctica clínica en respuesta a esta pregunta.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local estuvo de acuerdo en evaluar los riesgos y beneficios para el tratamiento de la anemia crónica de las personas con ERC, incluyendo no solo los posibles efectos en el trasplante renal, sino también el latente riesgo de transmisión de infecciones (como VIH, hepatitis B, hepatitis C) y el desarrollo de hiperkalemia
2. El GEG-Local opino que las situaciones clínicas indicadas por KDIGO para las transfusiones sanguíneas permitirían un uso racional de hemocomponentes para el tratamiento de la anemia en las personas con ERC.
3. El GEG-local considero que se debe tener en cuenta el riesgo de sensibilización HLA (por desarrollo de anticuerpos citotóxicos) en personas con ERC que reciben transfusión sanguínea y son candidatos a trasplante renal, debido a que puede aumentar el tiempo de espera para el trasplante y las tasas de rechazo al trasplante renal.
4. El GEG-Local sugirió seguir los criterios establecidos para el suministro de sangre establecidos en el Manual el uso de racional de la sangres y sus componentes en EsSalud, especialmente el uso del filtro leucorreductor en todo pacientes que se

administrar más de una transfusión sanguínea, con la finalidad que desarrolle anticuerpos anti HLA. (94)

Puntos de buena práctica clínica:

- Evaluar y discutir los riesgos y beneficios de la transfusión de glóbulos rojos con el paciente (o, cuando corresponda, con sus familiares o cuidadores).
- Considerar la indicación de transfusión sanguínea cuando:
 - Se requiere una rápida corrección de la anemia para estabilizar la condición del paciente (por ejemplo, en casos de hemorragia aguda o isquemia miocárdica inestable) o es necesario corregir rápidamente la Hb para una cirugía.
 - Persisten los síntomas y signos de anemia, con respuesta ineficaz a la terapia con AEE.
 - Los riesgos de administrar AEE superan los riesgos de transfusión de sangre.
- Evitar, en lo posible, corregir la anemia con transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal.
- De decidir realizar transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal, utilizar el filtro leucorreductor.

V. Plan para la actualización de la GPC

La presente guía tiene una validez de dos años, al acercarse el fin de ese período se procederá a evaluar si hay una nueva actualización de la guía adaptada, así como la evaluación de otras guías que cumplan los criterios de adaptación. Si esto no fuera posible, se realizará una revisión sistemática de la literatura para su actualización luego de la cual se decidirá si se actualiza la guía o se procede a realizar una nueva versión de acuerdo a la cantidad de información nueva que se encuentre.

VI. Indicadores monitoreo de la GPC

Se establecerán los siguientes tres indicadores para el monitoreo del cumplimiento de la guía:

Indicador	Numerador	Denominador	Fuente de información
Medición de Hb	Personas con ERC 5 con medición de hemoglobina en el último mes	Número total de personas con ERC 5	VISARE
Control de Hb	Personas con ERC 5 con hemoglobina ≥ 10 g/dL en el último mes	Número total de personas con ERC 5	VISARE
Porcentaje de transfusión	Personas con ERC que han recibido transfusión en el último mes	Número total de pacientes con anemia y ERC 5	Banco de Sangre

VII. Referencias

1. Francis ER, Kuo C-C, Bernabe-Ortiz A, Nessel L, Gilman RH, Checkley W, et al. Burden of chronic kidney disease in resource-limited settings from Peru: a population-based study. *BMC nephrology*. 2015;16(1).
2. Cameron J. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1999;14(suppl_2):61-5.
3. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2009;14(2):240-6.
4. MINSA. Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica. In: Pública DGdS, editor. Lima-Peru: Ministerio de Salud; 2015. p. 1-53.
5. ESSALUD. Directiva para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica en EsSalud. In: IETSI, editor. Lima- Perú: EsSalud; 2016. p. 1-30.
6. NICE. Anemia management in chronic kidney disease. New England: NICE; 2015.
7. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in chronic kidney disease. KDIGO; 2012. p. 1-64.
8. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
9. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
10. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.
11. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
12. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSA; 2015.
13. Collaboration A. The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. Available at:)(Accessed November 13, 2014). 2009.
14. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.
15. Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, Hara T, Kiyomoto H, Murata T, et al. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels, and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney international*. 2014;86(4):845-54.
16. Ueda N, Takasawa K. Role of Hepcidin-25 in Chronic Kidney Disease: Anemia and Beyond. *Current medicinal chemistry*. 2017;24(14):1417-52.
17. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Archives of internal medicine*. 2002;162(12):1401-8.
18. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, Abichandani R, Ruthazer R, Obrador GT, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38(4):803-12.
19. Han SY, Oh SW, Hong JW, Yi SY, Noh JH, Lee HR, et al. Association of Estimated Glomerular Filtration Rate with Hemoglobin Level in Korean Adults: The 2010–2012 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PloS one*. 2016;11(4):e0150029.
20. Organization WH. Iron Deficiency Anaemia Assesment, Prevention and Control. World Health Organization; 2001.

21. INEI. Censos Nacionales 2007: XI Población y VI de Vivienda. Capítulo 1: Características de la población . Perfil sociodemográfico del Perú 2007. . Lima-Perú: INEI; 2008.
22. Hurtado Alberto MC, Delgado Ernesto. Influence of anoxemia on the hemopoietic activity. *Archives of internal medicine*. 1945;75:284-323.
23. Kitsati N, Liakos D, Ermeidi E, Mantzaris MD, Vasakos S, Kyrtzopoulou E, et al. Rapid elevation of transferrin saturation and serum hepcidin concentration in hemodialysis patients after intravenous iron infusion. *Haematologica*. 2015;100(3):e80-3.
24. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(7):1416-23.
25. Ahluwalia N, Skikne BS, Savin V, Chonko A. Markers of masked iron deficiency and effectiveness of EPO therapy in chronic renal failure. *American journal of kidney diseases*. 1997;30(4):532-41.
26. Bovy C, Gothot A, Delanaye P, Warling X, Krzesinski J-M, Beguin Y. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(4):1156-62.
27. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, Cantaro S, Oliosi F, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. *American journal of clinical pathology*. 2010;133(6):949-54.
28. Chen Y-C, Hung S-C, Tarng D-C. Association between transferrin receptor–ferritin index and conventional measures of iron responsiveness in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2006;47(6):1036-44.
29. Domrongkitchaiporn S, Jirakranont B, Atamasrikul K, Ungkanont A, Bunyaratvej A. Indices of iron status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 1999;34(1):29-35.
30. Fishbane S, Galgano C, Langley RC, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney international*. 1997;52(1):217-22.
31. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1996;7(12):2654-7.
32. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2001;60(6):2406-11.
33. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, Gejyo F, Suzuki M. Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. *Kidney international*. 2003;63(3):1086-93.
34. Stancu S, Bârsan L, Stanciu A, Mircescu G. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;5(3):409-16.
35. Chand S, Ward DG, Ng ZY, Hodson J, Kirby H, Steele P, et al. Serum hepcidin-25 and response to intravenous iron in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Journal of nephrology*. 2015;28(1):81-8.
36. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2015;52(5):256-72.
37. Wittwer I. Iron deficiency anaemia in chronic kidney disease. *Journal of renal care*. 2013;39(3):182-8.
38. Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *American journal of nephrology*. 2006;26(5):445-54.
39. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron*. 1998;79(3):299-305.
40. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official*

- publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2014;29(11):2075-84.
41. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;26(5):1599-607.
 42. Sheashaa H, El-Husseini A, Sabry A, Hassan N, Salem A, Khalil A, et al. Parenteral iron therapy in treatment of anemia in end-stage renal disease patients: a comparative study between iron saccharate and gluconate. *Nephron*. 2005;99(4):c97.
 43. Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothinathan R, Bernardo MV, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(8):1599-605.
 44. Tonelli M, Winkelmayer WC, Jindal KK, Owen WF, Manns BJ. The cost-effectiveness of maintaining higher hemoglobin targets with erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney international*. 2003;64(1):295-304.
 45. Adhikary L, Acharya S. Efficacy of IV Iron Compared to Oral Iron for Increment of Haemoglobin Level in Anemic Chronic Kidney Disease Patients. *Journal of Nepal Medical Association*. 2011;51(183).
 46. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clinical Practice*. 2005;100(3):c55-c62.
 47. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(3):975-84.
 48. Li H, Wang S-x. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood purification*. 2008;26(2):151-6.
 49. Li H, Wang S-X. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Peritoneal Dialysis International*. 2008;28(2):149-54.
 50. Markowitz G, Kahn G, Feingold R, Coco M, Lynn R. An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clinical nephrology*. 1997;48(1):34-40.
 51. Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(2):386-93.
 52. Singh H, Reed J, Noble S, Cangiano JL, Van Wyck DB, Group USISCT. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;1(3):475-82.
 53. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001;16(5):967-74.
 54. Qunibi WY, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger SD. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2011;26(5):1599-607.
 55. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, Morris D, Buerkert J, Hamerski D, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;29(4):833-42.
 56. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-

- analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;68(5):677-90.
57. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayer J, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2016;31(4):646-55.
 58. Wong G, Howard K, Hodson E, Irving M, Craig JC. An economic evaluation of intravenous versus oral iron supplementation in people on haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;28(2):413-20.
 59. Seliger S, Fox KM, Gandra SR, Bradbury B, Hsu VD, Walker L, et al. Timing of erythropoiesis-stimulating agent initiation and adverse outcomes in nondialysis CKD: a propensity-matched observational study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(5):882-8.
 60. Evans M, Carrero J-J, Bellocco R, Barany P, Qureshi AR, Seeberger A, et al. Initiation of erythropoiesis-stimulating agents and outcomes: a nationwide observational cohort study in anaemic chronic kidney disease patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016:gfw328.
 61. Vinhas J, Barreto C, Assunção J, Parreira L, Vaz A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clinical Practice*. 2012;121(3-4):c95-c101.
 62. Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, et al. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases*. 2002;40(1):110-8.
 63. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(12):Cd010590.
 64. Al-Ali FS, El-Sayed Abdelfattah M, Fawzy AA, Hamdy AF, Abdulla AE. Erythropoietin-stimulating agents in the management of anemia of end-stage renal disease patients on regular hemodialysis: a prospective randomized comparative study from Qatar. *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis*. 2015;19(1):33-43.
 65. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(9):578-83.
 66. Patel T, Hirter A, Kaufman J, Keithi-Reddy SR, Reda D, Singh A. Route of epoetin administration influences hemoglobin variability in hemodialysis patients. *American journal of nephrology*. 2009;29(6):532-7.
 67. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;61(1):44-56.
 68. Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, Webster AC, Hodson EM. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. *status and date: New, published in*. 2015(5).
 69. Drueke TB, Barany P, Cazzola M, Eschbach JW, Grutzmacher P, Kaltwasser JP, et al. Management of iron deficiency in renal anemia: guidelines for the optimal therapeutic approach in erythropoietin-treated patients. *Clinical nephrology*. 1997;48(1):1-8.
 70. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-84.
 71. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2003;18(2):353-61.
 72. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, et al. Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney

- disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(1):148-56.
73. Rossert J, Levin A, Roger SD, Horl WH, Fouqueray B, Gassmann-Mayer C, et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2006;47(5):738-50.
 74. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-32.
 75. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98.
 76. Ritz E, Laville M, Bilous RW, O'Donoghue D, Scherhag A, Burger U, et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;49(2):194-207.
 77. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2007;22(3):784-93.
 78. Collister D, Komenda P, Hiebert B, Gunasekara R, Xu Y, Eng F, et al. The Effect of Erythropoietin-Stimulating Agents on Health-Related Quality of Life in Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2016;164(7):472-8.
 79. Jing Z, Wei-jie Y, Nan Z, Yi Z, Ling W. Hemoglobin targets for chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(8):e43655.
 80. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA, Pavkov ME, Burrows NR, Shrestha SS, et al. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PloS one*. 2016;11(7):e0157323.
 81. European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. SECTION IV. Failure to respond to treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19(suppl_2):ii32-ii6.
 82. Eschbach J, Egrie J, Downing M, Browne J, Adamson J. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *The New England journal of medicine*. 1987;316(2):73.
 83. Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease: results of a phase III multicenter clinical trial. *Annals of internal medicine*. 1989;111(12):992-1000.
 84. Casadevall N. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with epoetin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(suppl_8):viii37-viii41.
 85. Targ D-C, Huang T-P. Recombinant human erythropoietin resistance in iron-replete hemodialysis patients: role of aluminum toxicity. *American journal of nephrology*. 1998;18(1):1-8.
 86. Kimachi M, Fukuma S, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T, et al. Minor Elevation in C-Reactive Protein Levels Predicts Incidence of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2015;131(2):123-30.
 87. Rubab Z, Amin H, Abbas K, Hussain S, Ullah MI, Mohsin S. Serum hepcidin levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2015;26(1):19-25.
 88. Crowley J, Valeri C, Metzger J, Pono L, Chazan J. Lymphocyte subpopulations in long-term dialysis patients: a case-controlled study of the effects of blood transfusion. *Transfusion*. 1990;30(7):644-7.

89. d'Apice AJ, Tait BD. An elective transfusion policy: sensitization rates, patient transplantability, and transplant outcome. *Transplantation*. 1982;33(2):191-5.
90. Balasubramaniam GS, Morris M, Gupta A, Mesa IR, Thuraisingham R, Ashman N. Allo-sensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion. *Transplantation*. 2012;93(4):418-22.
91. Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen SC. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney international supplements*. 2015;5(1):2-7.
92. Gill KS, Muntner P, Lafayette RA, Petersen J, Fink JC, Gilbertson DT, et al. Red blood cell transfusion use in patients with chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2013;28(6):1504-15.
93. Gill K, Fink JC, Gilbertson DT, Monda KL, Muntner P, Lafayette RA, et al. Red blood cell transfusion, hyperkalemia, and heart failure in advanced chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2015;24(6):654-62.
94. EsSalud. Manual para la obtención, procesamiento, suministro y uso racional de la sangre y sus hemocomponentes en EsSalud. In: Central G, editor. Lima-Perú: EsSaalud; 2000. p. 1-22.