



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**División de Estudios de Posgrado**

**HOSPITAL ÁNGELES LOMAS**

**USO DE AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYESIS EN  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN  
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON HEMODIÁLISIS: EVIDENCIA Y  
EXPERIENCIA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**DR. RICADO ANTONIO TERRAZAS MARÍN**



**MÉXICO, D.F, 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



“USO DE AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYESIS EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN TRATAMIENTO  
SUSTITUTIVO CON HEMODIÁLISIS: EVIDENCIA Y EXPERIENCIA”

**Tesis para obtener el título de  
Especialista en Medicina Interna**

**Presenta**

Dr. Ricardo Antonio Terrazas Marín

**Jefe de la División de Educación Médica**

Dr. Manuel García Velasco

**Profesor titular**

Dr. Alejandro Díaz Borjón

**Profesor emérito**

Dr. Efraín Díaz Jouanen

**Profesor adjunto**

Dr. Isaac Raffoul Cohen

**Asesor de tesis**

Dr. Antonio Enrique Cataneo Dávila

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

“USO DE AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYESIS EN PACIENTES CON  
INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL EN TRATAMIENTO  
SUSTITUTIVO CON HEMODIÁLISIS: EVIDENCIA Y EXPERIENCIA”

---

**DR. MANUEL GARCÍA VELASCO**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN MÉDICA  
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

---

**DR. ALEJANDRO DÍAZ BORJÓN**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

---

**DR. ANTONIO ENRIQUE CATANEO DÁVILA**  
JEFE DE LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS  
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Hospital Ángeles Lomas

Tesis

Uso de agentes estimulantes de eritropoyesis en pacientes con insuficiencia renal  
crónica terminal en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis: evidencia y  
experiencia

**Tesista**

Dr. Ricardo Antonio Terrazas Marín

Médico Residente del cuarto año del Curso de Especialización en Medicina Interna

Hospital Ángeles Lomas

**Asesor**

Dr. Antonio Enrique Cataneo Dávila

Médico Especialista en Medicina Interna y Nefrología

Hospital Ángeles Lomas

# *Dedicatoria y agradecimientos*

*A Dios y la Virgen de Guadalupe*

*Por haberme permitido llegar a este punto de mi vida, por sus bendiciones*

*A mi familia*

*Por su apoyo incondicional en lo emprendido durante toda mi vida*

*Al Dr. Efraín Díaz Jouanen*

*Por ser un médico modelo para sus alumnos, por transmitirme su filosofía de la Medicina*

*A mis profesores de curso Dr. Alejandro Díaz Borjón, Dr. Isaac Raffoul Cohen*

*Por la oportunidad, la confianza y el tiempo dedicado a formar profesionistas de calidad*

*Al Dr. Antonio Enrique Cataneo Dávila*

*Por su enseñanza y el gran apoyo recibido durante toda la residencia*

*A los profesores asociados del curso*

*Por compartir su experiencia profesional*

*A mis compañeros de curso y amigos cercanos*

*Por su amistad y los momentos memorables vividos durante estos cuatro años*

# ÍNDICE

---

Resumen . . . . .	.1
1. Marco teórico . . . . .	2
2. Planteamiento del problema . . . . .	.6
3. Justificación . . . . .	.6
4. Hipótesis . . . . .	.6
5. Objetivos . . . . .	6
6. Material y métodos . . . . .	.7
7. Resultados . . . . .	.9
8. Discusión . . . . .	16
9. Conclusiones . . . . .	17
10. Bibliografía . . . . .	18
11. Apéndice . . . . .	19

## **Uso de agentes estimulantes de eritropoyesis en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis: evidencia y experiencia**

### **Resumen**

**Objetivo.** Comparar la eficacia y efectos adversos de los diferentes agentes estimulantes de eritropoyesis empleados en el control de la variabilidad de la hemoglobina en pacientes con anemia e enfermedad renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Ángeles Lomas, en el contexto de los diferentes factores predisponentes de anemia, con la finalidad de utilizar estos agentes con la mayor eficiencia y seguridad posibles.

**Diseño.** Estudio retrospectivo, retrolectivo, comparativo de grupos históricos, observacional.

**Sitio de realización del estudio.** Hospital Ángeles Lomas: Unidad de Hemodiálisis y Archivo Clínico.

**Material y métodos.** Se revisaron los expedientes de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que se encontraban o hubieran encontrado en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis y de la anemia asociada con agentes estimulantes de la eritropoyesis, desde mayo de 2006 hasta abril de 2011, analizando la respuesta obtenida en el control de la variabilidad de la hemoglobina, dosis empleadas y tiempo transcurrido para alcanzar las metas de tratamiento, factores predisponentes de anemia que pudieran afectar la eficacia de los agentes, efectos adversos y morbi-mortalidad asociadas.

**Resultados.** Se incluyeron 19 pacientes, dividiéndolos en dos grupos: tratamiento con eritropoyetina alfa exclusivamente (13 pacientes, 68.42%) y con eritropoyetina alfa combinada con eritropoyetina beta (2 pacientes, 10.52%) o metoxipolietilenglicol-epoetina beta (4 pacientes, 21.05%). La diferencia en el número de pacientes por género, edad, sesiones de hemodiálisis por semana y tasa de filtración glomerular no fue estadísticamente significativa ( $p=1, 0.32, 0.43$  y  $0.36$  respectivamente), así como de la causa de enfermedad renal crónica ( $p=0.43$ ). La identificación y seguimiento de factores predisponentes de anemia no se realizó de manera oportuna varios casos, aunado al uso de dosis discrecionales de los agentes estimulantes de eritropoyesis y suplemento férrico. Considerando metas de Hb de 10-12 g/dL, 4 pacientes nunca las alcanzaron, 9 permanecieron fuera de ellas durante la mayor parte de las visitas (>60%) y 6 las alcanzaron en la mayoría de éstas (>50%), encontrando diversos factores subyacentes al respecto.

**Discusión.** Los niveles de Hb presentan determinada elevación tras la administración de agentes estimulantes de eritropoyesis, sea cual fuere el tipo utilizado, pudiendo o no alcanzar metas terapéuticas en diferentes periodos dependiendo de la sensibilidad del paciente al fármaco y factores individuales que pudieran afectar la eficacia terapéutica, los cuales varios fueron documentados con más frecuencia en los pacientes que la mayor parte del tiempo se encontraron fuera de niveles objetivo de hemoglobina o que nunca los alcanzaron, si bien estos factores también se identificaron en algunos pacientes con respuesta adecuada. Sin embargo, en este trabajo no pudo sistematizarse de manera estadísticamente significativa lo anterior por diversas circunstancias.

**Conclusiones.** La institución de manuales operativos para homologar criterios de manejo de pacientes con anemia asociada a enfermedad renal crónica, basados en la evidencia recopilada por las guías de tratamiento correspondientes en conjunto con la experiencia obtenida en cada lugar, aplicados a cada caso clínico particular, debe llevar a brindar al paciente el mejor manejo de su enfermedad, con el objetivo de alcanzar la mayor eficacia terapéutica y el menor número de recursos empleados.

Palabras clave: anemia, enfermedad renal crónica, agentes estimulantes de eritropoyesis, dosis, eritropoyetinas, hierro, hemoglobina, metas, tiempo, efectos adversos.

# 1. Marco teórico

---

En 1936 se documentó por primera vez la asociación de la enfermedad renal con anemia. Las observaciones iniciales señalaron a los riñones y su papel central en la producción de eritropoyetina; las evidencias subsecuentes mostraron que los enfermos con falla renal presentan falta de incremento en los niveles de eritropoyetina que normalmente sucede en respuesta a los niveles bajos de hemoglobina en sujetos sanos, encontrando que la prevalencia de la anemia incrementa conforme disminuye la función renal desde etapas tempranas, principalmente de tipo normocítica normocrómica; en el *National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHANES III) y la *National Kidney Foundation*, en el programa de evaluación temprana del riñón, se demuestra que hay un riesgo significativo en el desarrollo de la anemia cuando existe una tasa de filtración glomerular (TFG) por debajo de  $60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , si bien la mayor prevalencia se ha observado con  $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . La anemia ha sido definida por la Organización Mundial de la Salud como una hemoglobina (Hb) por debajo de  $13.0 \text{ g/dl}$  para hombres y mujeres en estado de posmenopausia, y para mujeres en estado de premenopausia por debajo de  $12.0 \text{ g/dL}$ ; por otro lado, K/DOQI define anemia con una hemoglobina menor de  $13.5 \text{ g/dL}$  en los hombres y en las mujeres mayores de 50 años, mientras que en mujeres menores de 50 años menor de  $12.0 \text{ g/dL}$ .

Las tres principales causas entrelazadas en la patogénesis de la anemia en pacientes con enfermedad renal con tratamiento sustitutivo de hemodiálisis son: hemólisis, pérdida sanguínea y alteración en la eritropoyesis (por déficit de eritropoyetina). La vida media del eritrocito en pacientes con enfermedad renal crónica disminuye con la gravedad progresiva de la uremia, y se puede reducir a un tercio de lo normal; se sabe que la diálisis no mejora consistentemente la vida media de los eritrocitos. La pérdida sanguínea en el paciente renal tiene varios orígenes, que incluyen las pérdidas durante los procedimientos de hemodiálisis, muestras de laboratorio y las de tubo digestivo.

El papel de la anemia en la historia natural de las enfermedades crónicas tiene una influencia no sólo en la progresión del padecimiento, sino como factor pronóstico en la calidad de vida y mortalidad del enfermo. Lo anterior estimuló a científicos y compañías farmacéuticas a buscar la clonación del gen de eritropoyetina y consecuentemente la producción de eritropoyetina humana recombinante (EPOhr) para uso terapéutico, siendo aprobada por la FDA en 1989, con el objetivo inicial de tratar la anemia en la enfermedad renal crónica y prevenir las transfusiones sanguíneas continuas, eliminando riesgos de infección, sobrecarga de hierro y sensibilización con miras al trasplante renal. Este agente estimula la proliferación, maduración y diferenciación de los precursores eritrocíticos en la médula ósea, particularmente en la unidad formadora de colonias de eritrocitos, evitando su apoptosis en forma idéntica a la eritropoyetina endógena humana, lo cual favorece la liberación de reticulocitos al torrente sanguíneo. Muchos son los estudios multicéntricos

con EPOhr que demuestran una efectividad hasta en 95% en el manejo inicial de la anemia renal. En las etapas iniciales de tratamiento, los niveles de hemoglobina aumentan en pocas semanas; sin embargo, una rápida corrección de la anemia no es necesaria y puede asociarse a una alta incidencia de efectos colaterales, por lo que se recomienda un aumento en los niveles de hemoglobina de 1 g/dL/mes. La dosis que se requiere de EPO es variable, como respuesta a la complejidad de circunstancias que caracteriza a la anemia renal, además de la farmacocinética del tipo de EPO empleada. Existen casos de falla primaria al tratamiento, o una respuesta menor a la esperada con EPO, lo cual se asocia a mayor mortalidad, y es cuando la destreza del médico se pone en juego al buscar las causas e investigar si se está aplicando el medicamento, aunado a factores que interfieren con la eficacia del fármaco, entre ellos estados proinflamatorios, deficiencia de hierro / ácido fólico – vitamina B12, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hipoalbuminemia, neoplasias, hemorragias, trastornos hematológicos diversos (principalmente talasemia, enfermedad de células falciformes, aplasia pura de células rojas, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis y mieloma múltiple), intoxicación por aluminio, supresión de la médula ósea inducida por metabolitos tóxicos, hospitalizaciones frecuentes e infecciones crónicas principalmente, entre ellas VIH. Hay diversas recomendaciones para mantenimiento, entre ellas: la FDA sugiere niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL, mientras que las guías K-DOQI estipulan 11-12 g/dL, evitando cifras >13 g/dL, las cuales se han asociado a mayor incidencia de efectos adversos, cifras que de acuerdo a las recomendaciones de las guías, deben monitorizarse por lo menos cada mes una vez instituido el tratamiento. Existen tres clases de EPOhr exógena para uso clínico: epoetina alfa, epoetina beta y la darbopoyetina alfa; una nueva EPOhr es CERA (continuous erythropoietin receptor activator), un activador continuo del receptor de eritropoyetina, con un perfil de seguridad similar a los agentes anteriores. De entre los agentes mencionados cabe destacar algunos aspectos de los perfiles farmacocinéticos y dosis de los utilizados con mayor frecuencia:

- Eritropoyetina alfa (Bioyotin, Eprex, Eran):

Por vía intravenosa, las concentraciones pico se logran a los 15 minutos aproximadamente, con vida media de 5 horas, mientras que por vía subcutánea se obtienen entre 5 y 24 horas, después de la aplicación, con vida media de 24 horas.

La dosis de inicio recomendada es de 50 a 100 U.I./kg del peso corporal, tres veces por semana. Cuando son necesarios los ajustes de dosis deben realizarse en incrementos de 25 U.I./kg tres veces por semana en intervalos de 4 semanas hasta lograr la concentración de Hb deseada. Usualmente no se observa un aumento clínicamente significativo en la Hb en menos de 2 semanas y en algunos pacientes puede requerir hasta 6-10 semanas. Cuando se ha logrado el nivel deseado de hemoglobina, la dosis semanal se reduce a la mitad y se ajusta individualmente con intervalos de 2 semanas hasta llegar a la dosis más baja capaz de mantener el nivel deseado. La dosis usual de

mantenimiento para mantener el nivel de Hb deseada es entre 30 y 100 U.I./kg tres veces por semana.

- Eritropoyetina beta (Recormón):

Tras la administración subcutánea, su absorción se traduce en una concentración sérica cuyo valor máximo se alcanza al cabo de 12 a 28 horas. Con una media de 13 a 28 horas, la vida media terminal es mayor que tras la administración intravenosa. Por vía subcutánea, la dosis inicial es de 20 U.I./kg de peso corporal, tres veces por semana, la cual puede elevarse cada 4 semanas en otras 20 U.I./kg tres veces por semana; estos valores se duplican en caso de la administración intravenosa. Cuando se ha logrado el nivel deseado de hemoglobina, la dosis semanal se reduce a la mitad y después se ajusta individualmente con intervalos de una a dos semanas. En caso de administración subcutánea, la dosis semanal puede administrarse con una inyección a la semana o bien dividiendo la dosis en tres o siete veces a la semana. Los pacientes que permanecen estables en el régimen de una dosis única semanal pueden pasar a una administración única cada dos semanas, administrando la dosis total requerida en dos semanas.

- CERA (metoxipolietilenglicol-epoetina beta).

Su actividad en los receptores es diferente a la de la eritropoyetina, y se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida con los receptores, una actividad específica reducida in vitro con una actividad aumentada in vivo, así como una semivida más larga, lo cual permite la administración de una dosis mensual. Tras la administración subcutánea, la concentración sérica máxima se alcanza en una media de 72 horas. La vida media posterior a la administración intravenosa es de 134 horas, mientras que por vía subcutánea es de 139 horas. La dosis inicial recomendada es de 0.6 µg/kg de peso una vez cada dos semanas, pudiendo aumentarse en un 25-50% de la dosis anterior si el aumento de la hemoglobina es inferior a 1.0 g/dL en el plazo de un mes; también pueden realizarse incrementos ulteriores del mismo orden a intervalos mensuales hasta alcanzar la concentración deseada de hemoglobina. Si la cifra de hemoglobina supera los 13 g/dL, debe interrumpirse el tratamiento hasta que descienda a menos dicho valor, para proseguirlo después con una dosis aproximadamente la mitad de la anterior. Una vez interrumpido el tratamiento, cabe esperar un descenso de la cifra de hemoglobina de aproximadamente 0.35 g/dL por semana. La dosis no debe ajustarse más de una vez al mes.

Aunado a lo anterior, habiendo comparado la administración subcutánea e intravenosa de diversos agentes, se ha estipulado que la administración subcutánea de agentes de acción corta se asocia con una reducción aproximada del 30% de la dosis para la misma meta de Hb, si bien no en todos

los pacientes ocurre este fenómeno y algunos incluso requieren dosis mayores; asimismo, entre aquellos que reciben agentes de acción larga, la administración intravenosa y subcutánea han mostrado eficacia equivalente.

Entre los efectos adversos serios que pueden presentarse derivados del uso de EPOhr se encuentran: infarto de miocardio, EVC, hipertensión, sobrecarga de volumen con insuficiencia cardiaca congestiva, aplasia pura de serie roja, convulsiones, reacciones de hipersensibilidad y tromboembolismo venoso.

De acuerdo a las guías de tratamiento de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica, previo al inicio de la terapia con algún agente estimulante de eritropoyesis, además de la evaluación inicial del grado de anemia con biometría hemática completa y reticulocitos, deben valorarse las reservas de hierro y excluirse otras causas no renales de anemia (comentadas más adelante). Habitualmente se emplea una terapia de carga, para corregir y tratar alguna deficiencia de hierro preexistente (debido a que el tratamiento con agentes estimulantes requiere cantidades significativas de suplemento férrico para favorecer una eritropoyesis adecuada), así como terapia de mantenimiento en pacientes que ya están recibiendo algún agente estimulante, con el objetivo de prevenir deficiencia de hierro una vez que las reservas han sido repletadas. Esto en relación a que las reservas corporales de hierro totales oscilan entre 800 a 1000 mg, y aproximadamente se requieren precisamente 1000 mg. En pacientes en hemodiálisis para elevar los niveles de Hb de 8 a 11-12 mg/dL con el inicio del tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis. Uno de los regímenes de carga más empleados en pacientes en hemodiálisis con déficit de hierro (ferritina <200 ng/dL) consta de la ministración de 100 mg de hierro elemental en cada sesión de hemodiálisis para un total de 10 dosis (1000 mg), repitiendo el régimen si la ferritina permanece en dicho nivel. Posteriormente se continúa con la terapia de mantenimiento, que varían en cada paciente de acuerdo a los niveles de Hb iniciales y la respuesta mostrada tras el inicio del agente estimulante de eritropoyesis hasta alcanzar niveles meta de Hb, tras lo cual se requieren aproximadamente 500 mg de hierro elemental cada 3 meses para mantener dichos niveles, procurando mantener niveles meta de ferritina >200 ng/dL y <500 ng/dL. Debido a su eficacia, se prefiere la administración intravenosa sobre la oral en este tipo de pacientes. Es importante mencionar que, de acuerdo a las las recomendaciones de las guías correspondientes, es conveniente evaluar el estatus de hierro corporal cada mes al inicio del tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis y, una vez que utilizan dosis estables de estos habiendo alcanzado metas, cada tres meses, aunque esto puede variar de acuerdo a las circunstancias clínicas de cada paciente, debiendo considerar evaluaciones más frecuentes posterior a eventos hemorrágicos, cirugías y hospitalizaciones en general.

## 2. Planteamiento del problema

---

El desconocimiento de los perfiles farmacocinéticos / farmacodinámicos de los diferentes tipos de agentes estimulantes de eritropoyesis y su falta de aplicación a cada paciente de manera individual, aunado a la falta de identificación y tratamiento de factores que pudieran entorpecer la acción de estos fármacos, impiden el manejo óptimo.

## 3. Justificación

---

El papel de la anemia en la historia natural de la enfermedad renal crónica tiene una influencia no sólo en la progresión del padecimiento, sino como factor pronóstico de morbilidad y mortalidad del enfermo, para lo cual es imprescindible el empleo de agentes estimulantes de eritropoyesis como piedra angular del tratamiento, debido a su papel protagónico en la patogénesis de este tipo de anemia. Dadas las diferencias farmacocinéticas entre los tipos de estos agentes, aunado a la diferente sensibilidad entre pacientes y presencia de factores predisponentes a anemia, las dosis óptimas para la elevación y mantenimiento de hemoglobina de acuerdo a la tasa y metas estipuladas por la K/DOQI son muy variables, pudiendo prescribir dosis mayores a las recomendadas con el consecuente incremento en la susceptibilidad para presentar efectos adversos.

## 4. Hipótesis

---

Los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica terminal que requieren tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis podrán obtener el máximo beneficio de los mismos mediante el empleo correcto de los mismos, alcanzando la mayor eficacia terapéutica con el menor número de recursos empleados derivados de la atención de la enfermedad de base y sus complicaciones.

## 5. Objetivos

---

Comparar la eficacia, con respecto a metas de hemoglobina, y efectos adversos de los diferentes agentes estimulantes de eritropoyesis empleados en el control de la variabilidad de la

hemoglobina en pacientes con anemia e insuficiencia renal crónica terminal, definidas de acuerdo a los criterios enunciados previamente, con tratamiento sustitutivo en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Ángeles Lomas, en el contexto de la oportuna identificación y tratamiento de factores predisponentes de anemia, con la finalidad de utilizar estos agentes con la mayor eficiencia y seguridad posibles.

## 6. Material y métodos

---

Se revisaron los expedientes de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que se encuentren o se hayan encontrado en tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis y de la anemia asociada a dicha enfermedad con agentes estimulantes de la eritropoyesis, desde mayo de 2006 hasta abril de 2011, en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Ángeles Lomas, analizando la respuesta obtenida en el control de la variabilidad de la hemoglobina, dosis empleadas, tiempo transcurrido para alcanzar las metas de tratamiento, factores predisponentes de anemia que pudieran afectar la eficacia de los agentes, uso concomitante de suplementos férricos, efectos adversos y morbi-mortalidad asociadas. Entre los factores predisponentes de anemia o a mala respuesta al tratamiento con los agentes estimulantes de eritropoyesis se consideraron:

- Estados ferropénicos: hierro sérico  $<25$  ug/dL, capacidad de fijación  $>450$  mg/dL, índice de saturación  $<20\%$ , ferritina  $<200$  ng/mL
- Deficiencia de ácido fólico ( $<2$  ng/mL), vitamina B12 ( $<200$  pg/mL)
- Hipotiroidismo: TSH ( $<0.4$  –secundario– ó  $>5$   $\mu$ UI/mL –primario–) y/o T4 libre ( $< 0.76$ ng/dL)
- Hiperparatiroidismo: PTH  $>74$  pg/mL
- Hipoalbuminemia ( $<3.5$  g/dL)
- Hospitalizaciones frecuentes
- Infecciones (incluyendo VIH) u otros estados proinflamatorios sistémicos, estos últimos pudiendo reflejarse o no mediante leucocitosis ( $>11 \cdot 10^3/uL$ ), leucopenia ( $<4 \cdot 10^3/uL$ ), bandemia ( $>10\%$ ), elevación de PCR (varía dependiendo método de medición).
- Neoplasias no identificadas
- Hemorragias
- Trastornos hematológicos diversos no identificados previamente (anemia hemolítica, enfermedad de células falciformes, talasemia, aplasia pura de células rojas, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, mieloma múltiple y supresión de la médula ósea inducida por metabolitos tóxicos, incluyendo intoxicación por administración de productos con aluminio).

- Diálisis inadecuada:  $Kt/V < 1.2$ , si bien existe controversia con respecto a su influencia. En el presente estudio, se utilizó la fórmula de Daugirdas para su cálculo:  $-\ln(R-0.03) + [(4 - 3.5 \times R) \times Uf/\text{peso postdiálisis}]$ , donde  $R = \text{BUN postdiálisis} / \text{BUN prediálisis}$ , y  $UF$  (ultrafiltrado) = peso prediálisis – peso postdiálisis.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal: KDOQI estado 5 (TFG  $< 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ).
- Pacientes con Hb  $< 10 \text{ g/dL}$  en tratamiento con algún agente estimulante de la eritropoyesis por mínimo 2 meses.

Criterios de exclusión:

- Hipersensibilidad al fármaco o componentes
- Hipersensibilidad a albúmina
- Anemia hemolítica autoinmune (documentado por Coombs)
- Aplasia pura de células rojas
- Cáncer mamario, pulmonar de células no pequeñas, cabeza y cuello y linfoproliferativos sin tratamiento mielosupresivo.

Cabe mencionar que, a diferencia de lo descrito en diversas fuentes, de acuerdo a las guías KDOQI establecen que la hipertensión arterial sistémica, antecedente de convulsiones y la oclusión del acceso vascular no son contraindicaciones absolutas para el uso de estos agentes.

Se empleó el programa SPSS para el análisis estadístico, utilizando estadística descriptiva e inferencial: Se usó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de las variables continuas. Las variables fueron descritas en proporciones en caso de las variables cualitativas y en media (desviación estándar) o mediana (mínimo-máximo) en caso de las variables continuas según fuera apropiado. Se utilizó estadística Chi-Cuadrada (Pearson o Prueba exacta de Fisher según correspondiera) en las variables cualitativas y T de Student o U de Mann-Wilcoxon-Whitney en las variables numéricas continuas según su distribución.

No existieron conflictos de éticos en la realización del presente estudio, en virtud de tratarse de un estudio retrospectivo observacional, sin tener intervención en el tratamiento brindado al paciente que pudiera afectar las decisiones terapéuticas tomadas previamente, habiendo solicitado autorización al Comité de Investigación y Ética para acceder a la información de los pacientes con estricta confidencialidad.

## 7. Resultados

De un total de 47 expedientes revisados, 20 pacientes cumplieron con los criterios estipulados, y de estos se incluyeron sólo 19 en el análisis estadístico, dividiéndolos en dos grupos terapéuticos por las siguientes razones: dado que, excepto el paciente eliminado, el resto de los que cumplieron con los criterios establecidos todos fueron tratados con eritropoyetina alfa exclusivamente o combinada con algún otro agente, aunado al pequeño tamaño de la muestra, se consideró de mayor significancia estadística dividirlos en un grupo que recibió eritropoyetina alfa sola (13) y en otro que hubiera tenido algún efecto sinergista con otro agente, entre los cuales se utilizaron eritropoyetina beta (2 pacientes) y metoxipolietilenglicol-epoetina beta (4 pacientes). Las distintas opciones terapéuticas que fueron contempladas al haber realizado el proyecto de investigación no pudieron ser analizadas de manera individual, ni por ende comparadas con la eritropoyetina alfa, ya que la mayor parte de ellas sólo fueron utilizadas de manera esporádica, y cuando se emplearon como agente único durante por lo menos dos meses consecutivos, como fue el caso del paciente que fue excluido del análisis definitivo, en quien se utilizó metoxipolietilenglicol-epoetina beta, el número de pacientes era insuficiente para poder consolidar otro grupo terapéutico que pudiera compararse con los otros agentes y arrojar resultados de significancia estadística, aunado a que no cumplían con criterios de inclusión.

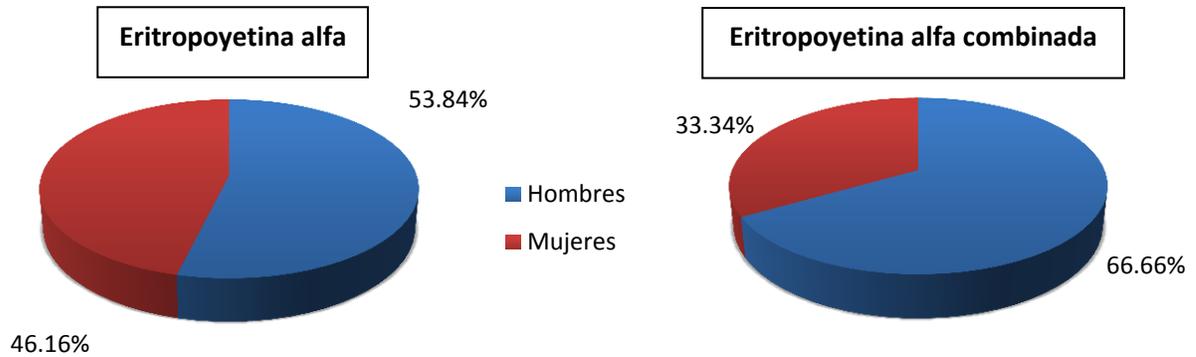
Los 19 pacientes incluidos tuvieron las siguientes características:

Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS				
AEE	Eritropoyetina alfa		Eritropoyetina alfa combinada	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Número	7 (53.84%)	6 (46.16%)	4 (66.67%)	2 (33.33%)
Edad (años ± DE)	65.71 ± 12.61	52.83 ± 18.31	72.75 ± 5.9	61.5 ± 20.5
TFG por MDRD (ml/min ± DE)	7.25 ± 3.37	4.76 ± 0.7	10.85 ± 1.91	6.49 ± 1.07
Sesiones HD/sem	2 (1-3)	2.5 (2-3)	2.5 (2-3)	2.5 (2-3)
Serología HBV +	1	1	0	0
Serología HCV +	0	0	0	0
Serología VIH +	0	0	0	0
<b>Total</b>	13		6	

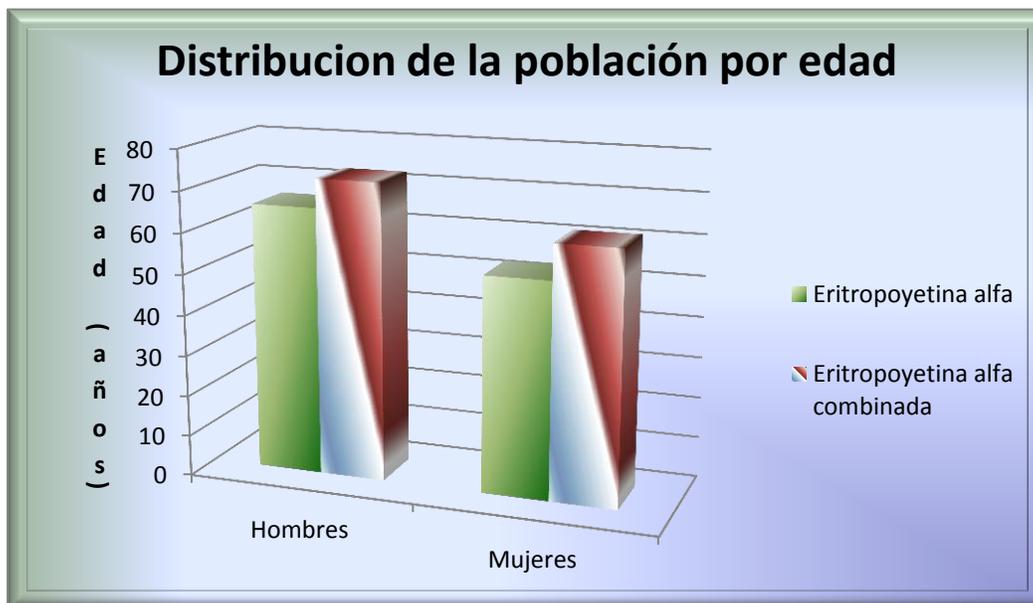
Notas. AEE: Agente estimulante de eritropoyesis. DE: desviación estándar. TFG: tasa de filtración glomerular. HD: hemodiálisis. Sem: semana. HBV: virus hepatitis B. HCV: virus hepatitis C. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

La diferencia en el número de pacientes por género, edad, sesiones de hemodiálisis por semana y TFG no fue estadísticamente significativa, obteniendo  $p=1$ , 0.32, 0.43 y 0.36 respectivamente.

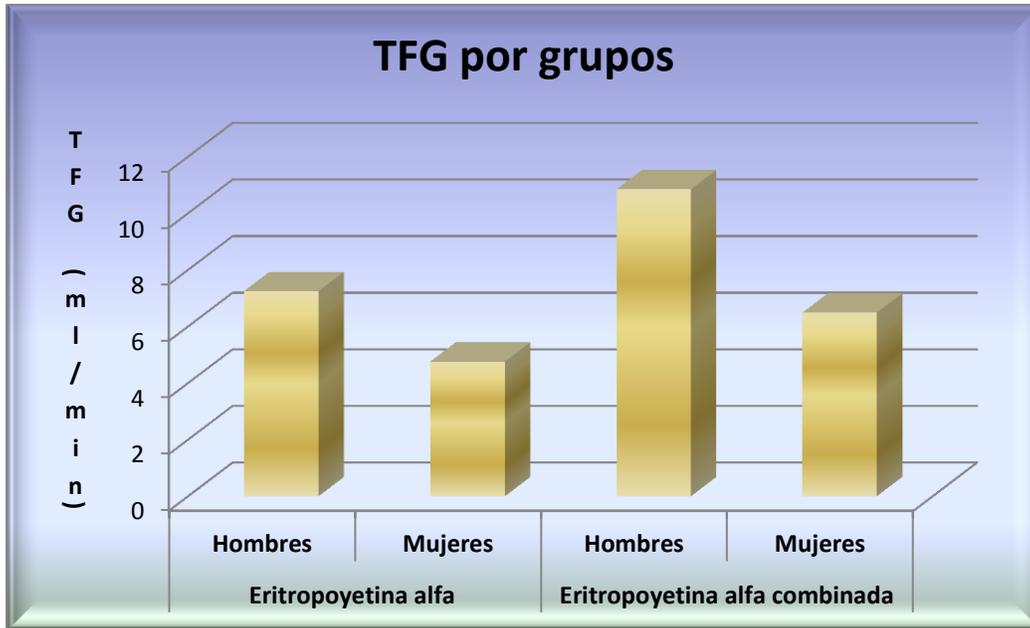
## Distribución de la población por género



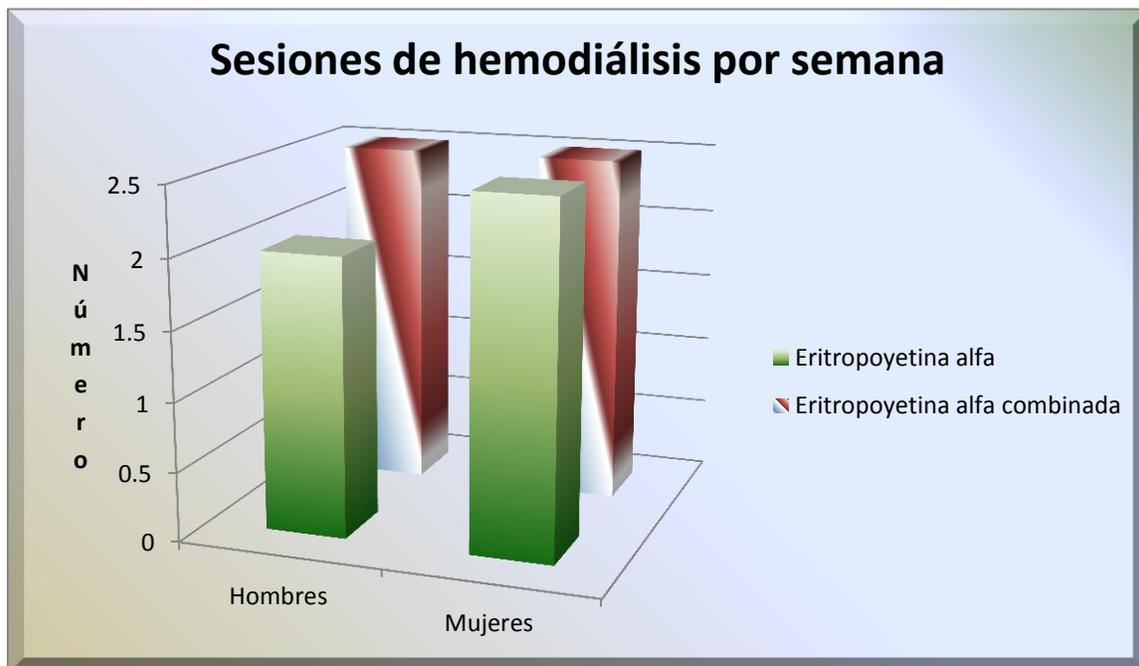
**Gráfica 1.** Distribución de la población por género entre los grupos de estudio de acuerdo al agente estimulante de eritropoyesis empleado.  $p=1$ .



**Gráfica 2.** Distribución de la población por edad y género entre los grupos de estudio de acuerdo al agente estimulante de eritropoyesis empleado.  $p=0.32$ .



**Gráfica 3.** Tasa de filtración glomerular (TFG: ml/min) media en los grupos de estudio de acuerdo al agente estimulante de eritropoyesis empleado y género. P=0.43.

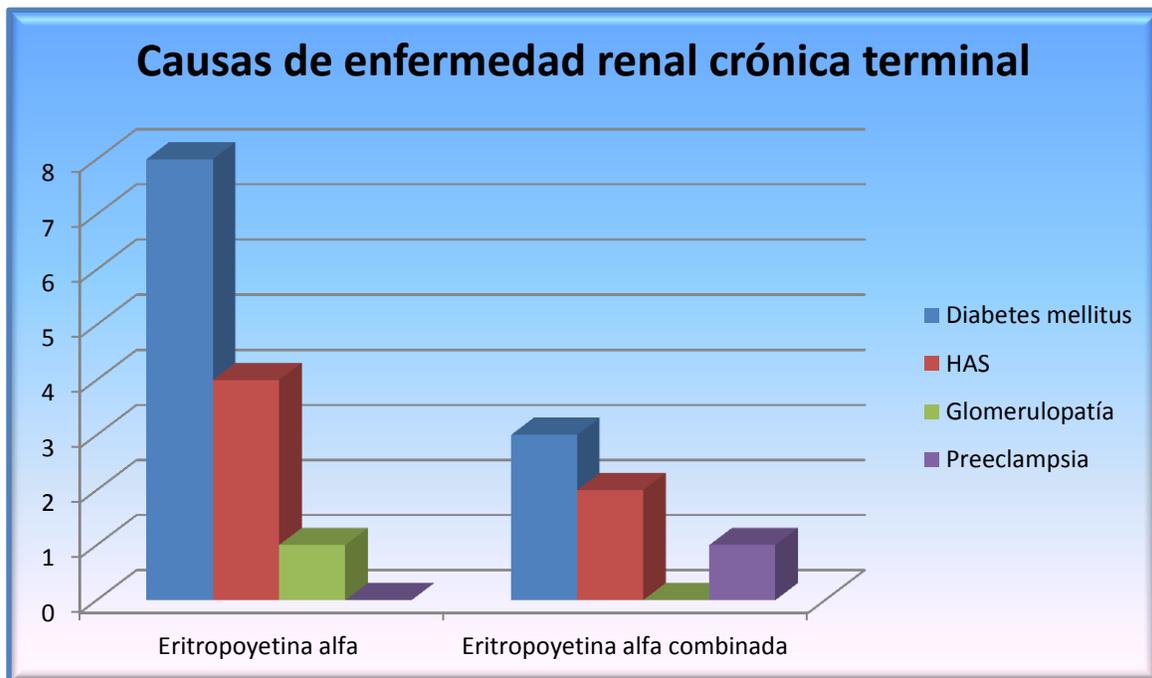


**Gráfica 4.** Sesiones de hemodiálisis por semana por grupos de estudio de acuerdo a agente estimulante de eritropoyesis empleado y género. P=0.36.

Tabla 2. CAUSAS DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA			
CAUSA	Eritropoyetina alfa	Eritropoyetina alfa combinada	TOTAL
Diabetes mellitus	8	3	11
HAS	4	2	6
Glomerulopatía <sup>a</sup>	1	0	1
Preeclampsia	0	1	1
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>6</b>	<b>19</b>

Notas. HAS: Hipertensión arterial sistémica. <sup>a</sup>La glomerulopatía responsable se diagnosticó como glomerulonefritis focal y segmentaria.

La principal causa de enfermedad renal crónica terminal fue Diabetes mellitus en ambos grupos, sin embargo, la proporción entre todas las distintas causas de causas de ambos grupos no fue estadísticamente significativa, obteniendo  $p=0.43$  por chi-cuadrada de Pearson.



**Gráfica 5.** Causas de enfermedad renal crónica por grupos de estudio de acuerdo a agente estimulante de eritropoyesis empleado.  $p=0.43$ .

De acuerdo al programa operativo general de la atención de pacientes de la Unidad de Hemodiálisis, se tiene estipulada la toma de laboratorios de control de forma mensual, tal como se sugiere en las guías de tratamiento correspondientes, lo cual dio la pauta para considerar cada fecha de reporte de laboratorio como “visita”, en cada una de las cuales se registró la variación en los niveles de Hb, KtV promedio obtenido durante las sesiones de hemodiálisis hasta el corte, dosis de agentes estimulantes de eritropoyetinas y suplementos férricos acumulados durante el periodo, factores predisponentes de anemia comentados previamente, efectos adversos y morbi-mortalidad asociadas, complementando la información de las sesiones de hemodiálisis con el expediente clínico de hospitalización. Con fines de análisis estadístico, se consideraron únicamente las primeras 6 “visitas” para todos los pacientes con el objetivo contar en la medida de lo posible con una población suficientemente numerosa para realizar las comparaciones comentadas, sobre todo porque prácticamente casi la mitad de los que fueron incluidos en el estudio habían sido perdidos poco después de la visita 6, debido a inicio tardío del de alguno de los AEE de manera constante, fallecimiento por choque séptico (1), cambio de unidad de hemodiálisis (1), trasplante renal (2) o por ingreso reciente a la Unidad de Hemodiálisis (4), contando con apenas 2 a 4 meses de antigüedad.

Con base en lo anterior, se identificó que todos los pacientes contaron con biometría hemática inicial y subsecuentes en cada “visita” (100%), excepto reticulocitos. En contraste, sólo uno (5.26%) tenía registro de perfil de hierro inicial, 11 (57.89%) en algunas de las visitas subsecuentes (de los cuales 9 (47.36%) estaban incompletos, 4 (21.05%) sin ferritina y de 8 (42.10%) no se encontró ningún registro; a ningún paciente se le realizó determinación mensual inicial y posteriormente cada 3 meses. En el mismo tenor, la solicitud de vitamina B12/ácido fólico sólo se realizó en 2 pacientes (10.52%, todos en intervalos normales), PTH en 4 (21.05%, 75% de ellos con evidencia de hiperparatiroidismo) y pruebas de función tiroidea en 3 (15.78%, todos en intervalos normales), si bien es cierto que estos estudios no siempre se solicitan de rutina, sino principalmente cuando existe sospecha clínica de alteración en alguno de ellos o cuando, como se mencionó previamente, no se tiene adecuada respuesta a los AEE.

A pesar de que estos agentes se emplean de primera instancia cuando el paciente presenta Hb <10 g/dL, en 3 de ellos se inició por arriba de estos niveles, sin repercutir en efectos adversos asociados al AEE ni rebasar los 13 g/dL. Como se comentó anteriormente, sólo 1 paciente contó con determinación de reservas de hierro al inicio del tratamiento, las cuales se encontraban dentro de parámetros normales, y de 8 no se encontraron registros durante el periodo de evaluación; del resto de los pacientes a los que se les realizó perfil de hierro en alguna de las visitas subsecuentes por primera vez, 1 tenía sobrecarga de hierro (pudiendo haberse relacionado también con el estado inflamatorio de la enfermedad crónica), 1 se encontraba con reservas adecuadas, 1 tenía deficiencia, y 7 no eran valorables por no contar perfil completo. El estatus de

hierro corporal pudo haber tenido cierta correlación con los volúmenes eritrocitarios (HCM, VCM, CMH), los cuales se encontraron normales en 8 y disminuidos en 2 pacientes sin perfil de hierro o que éste era no valorable; sin embargo cabe destacar que, como pudiera esperarse en pacientes con estados proinflamatorios, 2 con perfiles bajos tenían volúmenes eritrocitarios normales.

Las dosis empleadas de cada uno de los agentes estimulantes de eritropoyesis en general fueron ampliamente variables en todos los pacientes, sin haberse considerado en general las recomendaciones de dosis de inicio y mantenimiento posterior, administrando cantidades mayores o menores a las requeridas, por lo que su análisis estadístico no arrojaría resultados significativos con respecto al conocimiento farmacocinético y el empleo de las cantidades correctas de cada AEE, si bien el solo hecho de iniciar el tratamiento con alguno de ellos sí repercutió en una mejoría, de acuerdo a lo estipulado más adelante en el texto. Una situación similar ocurrió con las dosis de hierro empleadas, que en la mayor parte de los casos se inició sin contar con un perfil basal, ni tampoco se realizaron ajustes con respecto a las recomendaciones en la mayoría de los pacientes.

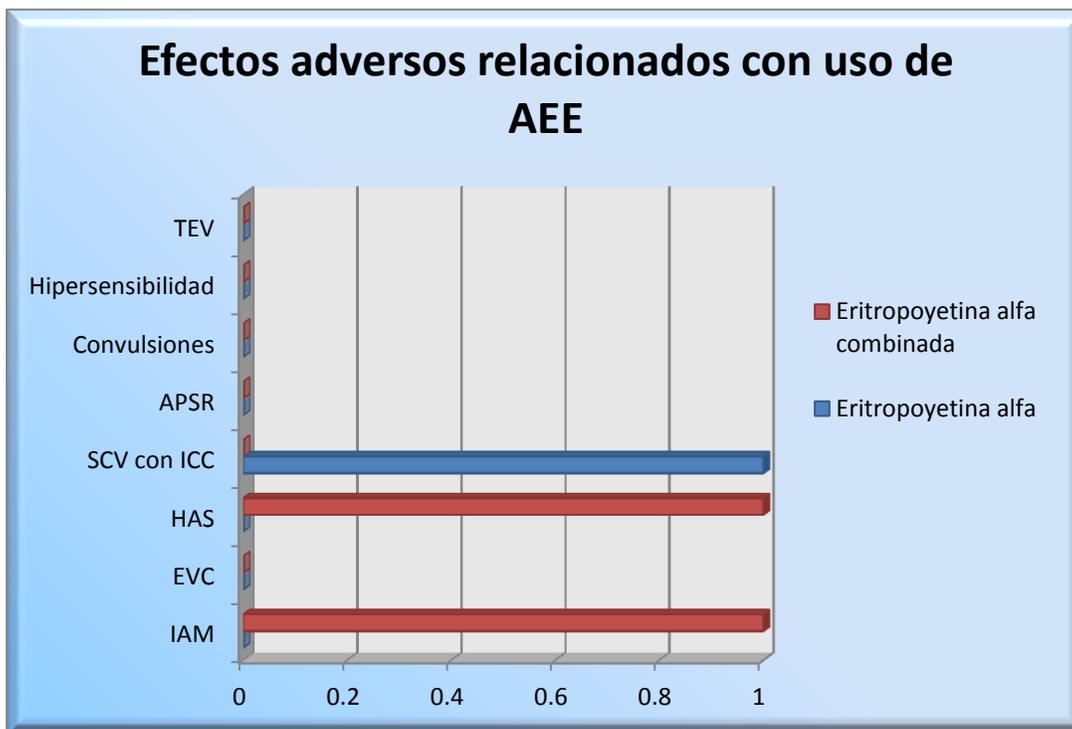
Considerando el intervalo más amplio establecido por la FDA como meta de Hb (10-12 g/dL), 4 pacientes nunca alcanzaron metas de tratamiento y 9 durante la mayor parte de las visitas (>60%) permanecieron fuera de ellas; de todos ellos, 5 por lo general no alcanzaron KtV adecuados, 1 tenía perfil de hierro bajo y 2 volúmenes eritrocitarios disminuidos, 3 tuvieron alguna hemorragia evidente, 7 fueron hospitalizados por lo menos una ocasión, 6 presentaron alguna infección, 1 persistió con leucopenia persistente con linfopenia y en 1 se diagnosticó hiperparatiroidismo. En ninguno de estos pacientes se documentó perfil de vitamina B12 / ácido fólico bajo, hipotiroidismo, hipoalbuminemia, neoplasias ni alguno de los trastornos hematológicos (identificado previamente); desafortunadamente no se contó con determinación de proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular. Por otro lado, 6 pacientes alcanzaron metas de tratamiento durante la mayor parte de sus visitas ( $\geq 50\%$ ); de ellos, 2 tuvieron hospitalizaciones (uno con hemorragia), 2 infecciones y 1 hiperparatiroidismo sin presentar una repercusión franca en los niveles de Hb o requerir dosis mayores de AEE; cabe mencionar que otro de los pacientes que alcanzaron metas sólo requirió apoyo con AEE (eritropoyetina alfa y beta) en etapas iniciales, posteriormente pudo prescindir de ellos a partir de la visita 4 sin presentar descenso en las cifras de Hb, incluso sin presentar efectos adversos por Hb > 13 g/d.

Todo lo anteriormente descrito se resume en el concentrado de información localizado en el apéndice de este trabajo.

Finalmente, en relación a los efectos adversos serios que pudieron haber tenido cierta relación con el uso de AEE, agregada a alguna condición crónica previa, se documentaron los siguientes:

Tabla 3. EFECTOS ADVERSOS SERIOS CON PROBABLE RELACIÓN CON USO DE AEE			
EFECTO ADVERSO	Eritropoyetina alfa	Eritropoyetina alfa combinada	TOTAL
IAM	0	1 (en metas)	1
EVC	0	0	0
HAS	0	1 (en metas)	1
SCV con ICC	1 (no en metas)	0	1
APSR	0	0	0
Convulsiones	0	0	0
Hipersensibilidad	0	0	0
TEV	0	0	0
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

Notas. IAM: Infarto agudo de miocardio. EVC: Enfermedad cerebral vascular. HAS: Hipertensión arterial sistémica. SCV con ICC: Sobrecarga de volumen con insuficiencia cardiaca crónica. APSR: Aplasia pura de serie roja. TEV: Tromboembolismo venoso. Los intervalos considerados para catalogar al paciente si se encontraba o no en metas de tratamiento se de acuerdo a los criterios de la FDA (10-12 g/dL).



**Gráfica 6.** Efectos adversos relacionados serios que pudieron haber tenido cierta relación con el uso de AEE, agregada a alguna condición crónica previa. Notas: IAM: Infarto agudo de miocardio. EVC: Enfermedad cerebral vascular. HAS: Hipertensión arterial sistémica. SCV con ICC: Sobrecarga de volumen con insuficiencia cardiaca crónica. APSR: Aplasia pura de serie roja. TEV: Tromboembolismo venoso.

De los pacientes que presentaron los eventos referidos, también se especifica si se encontraron o no en metas la mayor parte de sus visitas, de acuerdo a lo comentado previamente. Las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas. Es importante mencionar que, además de los pacientes estipulados en la tabla anterior, otros dos presentaron edema agudo pulmonar y crisis convulsivas respectivamente, pero ambos eventos tuvieron lugar previo al inicio del tratamiento con AAE. Por otro lado, durante el tiempo de seguimiento sólo ocurrió una defunción debida a choque séptico, lo cual no puede adjudicarse al uso de estos agentes.

## 8. Discusión

---

Los resultados obtenidos a través del análisis de las distintas variables consideradas, confirman de manera precaria los puntos planteados en la hipótesis del presente trabajo.

Los niveles de hemoglobina *generalmente* presentan *determinada* elevación tras la administración de agentes estimulantes de eritropoyesis, sea cual fuere el tipo utilizado, pudiendo o no alcanzar metas terapéuticas en diferentes periodos dependiendo de la sensibilidad del paciente al fármaco y factores individuales que pudieran afectar la eficacia terapéutica, discutidos previamente, de los cuales varios de ellos fueron documentados con mayor frecuencia en los pacientes que la mayor parte del tiempo de estudio se encontraron fuera de niveles objetivo de hemoglobina o que definitivamente nunca los alcanzaron, si bien estos factores también llegaron a documentarse en algunos pacientes con respuesta adecuada. Sin embargo, en este trabajo no pudo sistematizarse de manera estadísticamente significativa lo anterior por diversas circunstancias:

- Pequeño tamaño de muestra, imposibilidad para comparar los diferentes agentes de manera individual conformando grupos de mínimo 20 pacientes que recibieran exclusivamente cada agente a dosis calculadas de acuerdo a su peso, con la periodicidad adecuada y modificación posológica de acuerdo a la respuesta clínica en los plazos establecidos, lo cual no se llevó a cabo en la mayoría de los pacientes, pudiendo en algún momento consolidar también grupos que recibieran terapia dual con más de un agente, como se intentó llevar a cabo en este trabajo, pero utilizando esquemas predeterminados de dosis estandarizadas para cada fármaco y no de acuerdo a la disponibilidad de los mismos por factores logísticos hospitalarios o económicos que no permitieran al paciente continuar con un mismo esquema y tener que cambiar en varias ocasiones de agente. Todo lo anterior hubiera permitido arrojar datos más concluyentes acerca de la eficacia terapéutica de cada tipo de agente con respecto a los perfiles farmacocinéticos / farmacodinámicos comentados, de los cuales se derivan las recomendaciones de las dosis

a emplear de inicio y mantenimiento; al respecto, es necesario también contar con la certeza de la administración de los medicamentos, ya que en varias hojas de control de enfermería existía ambigüedad de datos al respecto o incluso no siempre se especificaban las dosis o agentes recibidos, por ejemplo, en varios registros se encontró que se administró cierto agente, pero únicamente se estipulaba como EPO (eritropoyetina), sin especificar el tipo ni la dosis recibida. Lo mismo puede decirse sobre el uso de hierro parenteral, comenzando por el hecho de que sólo un paciente contó con determinación inicial del perfil de hierro para decidir sobre las dosis a emplear de manera estandarizada, realizando los cambios también con respecto a la respuesta obtenida con monitorización seriada de perfiles de hierro, que tampoco se llevó a cabo en muchos pacientes.

- Con respecto a la identificación oportuna de factores que pudieran afectar la eficacia terapéutica, si bien en algunos casos fue muy evidente al presentar KtV bajo, hemorragias, infecciones u hospitalizaciones frecuentes con estados proinflamatorios, tampoco se llevó a cabo de manera sistematizada en otros pacientes cuando no existía otra evidencia, comenzando por el desconocimiento del perfil de hierro con administración de hierro a dosis empíricas, falta de consideración de hiperparatiroidismo asociado a enfermedad renal crónica, entre otras.

## 9. Conclusiones

---

La institución de manuales operativos en distintas áreas del hospital para homologar criterios de manejo de pacientes con determinada condición patológica, que en el presente caso corresponde a la anemia asociada a enfermedad renal crónica, basados en la evidencia recopilada por las guías de tratamiento correspondientes a través de numerosos estudios aleatorizados, además de la propia experiencia obtenida en cada lugar, aplicados en conjunto a cada caso clínico particular, debe llevar a brindar al paciente el mejor manejo de su enfermedad, procurando dejar de lado prácticas individualistas, muchas de ellas sin fundamento científico sólido, con el objetivo de alcanzar la mayor eficacia terapéutica, reflejada en una mejor calidad de vida, con el menor número de recursos empleados, considerando entre estos los derivados de la atención morbilidad asociada a la anemia de la enfermedad renal crónica y la oportuna identificación y manejo de condiciones que pudieran afectar la eficacia terapéutica de los agentes empleados.

## 10. Bibliografía

---

1. 2006. Annual Data Report National Kidney Foundation. Kidney Early Evaluation Program.
2. Blagg C. Nephrology News. 2008; 22(02):20-1. [www.nephronline.com](http://www.nephronline.com)
3. Cavill I. Iron and erythropoietin in renal disease. Nephrol Dial Trasplant. 2002; 17:19-23.
4. Collins AJ. Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality. Kidney International. 2002; 61 Suppl 80:S44-8.
5. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et. al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006; 355:2071-84.
6. Eschbach JW, Egrie JC, Downing M, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med. 1987; 316: 73-8.
7. Fehr T, Ammann P, Garzoni D, et. al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. Kidney Int. 2004; 66:1206-11.
8. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney diseases. 2007; 50(3): 476-530.
9. Masaomi N, Kai-Uwe. E. Pathogenesis of Renal Anemia. Seminars in Nephrology. 2006; 26:261-8.
10. Singh A. Anemia of chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:3-6.
11. Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck J-p, et. al. Once-monthly subcutaneous CERA maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis converted directly from epoetin one to three times weekly. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2:637-46.
12. Volkova N, Arab L. Evidence-based systematic literatura review of hemoglobin/hematocrit and all-cause mortality in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2006; 47:24-36.

## 11. Apéndice

---

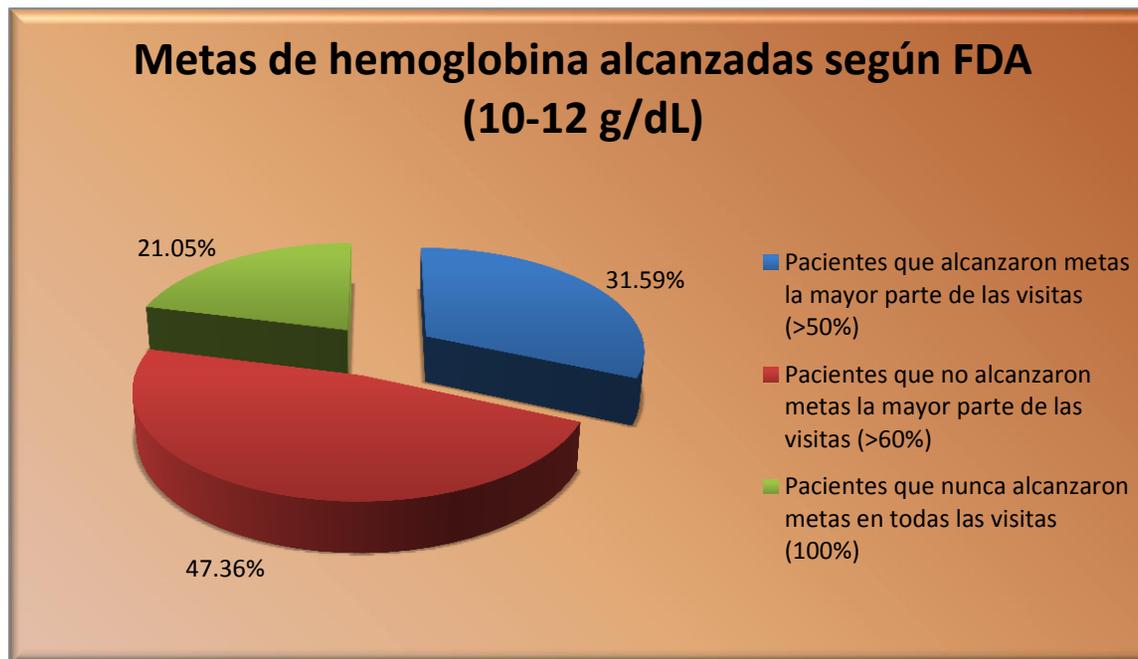
Se muestran las tablas de concentración de datos de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Las leyendas de color en la columna de pacientes denotan a aquéllos que alcanzaron metas en la mayor parte de las visitas ( $\geq 50\%$ ) en verde, los que no las alcanzaron durante la mayoría de ellas ( $>60\%$ ) en rojo, y aquéllos que nunca las alcanzaron en todas sus visitas (100%) en amarillo. Los colores en el resto de las columnas hacen referencia a cifras fuera de intervalos especificados en las secciones anteriores.

Paciente	Visita	Kt/v (Daugirdas)	Biometría hemática										Perfil de hierro				Vitamina B12 (211-946 pg/mL)	Ácido fólico (4.6-18.7 ng/mL)	Parathormona (8-74 pg/mL)	Perfil tiroideo		AEE			Hierro		Concentrados eritrocitarios transfundidos a la visita	Hospitalización	Tipo de infección
			Hb (14-18 g/dL)	Hto (41-54%)	VCM (80-100fL)	HCM (27-33 pg)	CMH (32-36 g/dL)	Leu (4.5-10.8 10 <sup>3</sup> /uL)	Band (0-2%)	Neu (1.8-8 10 <sup>3</sup> /uL)	Linf (1-4.8 10 <sup>3</sup> /uL)	PlaQ (130-450 10 <sup>3</sup> /uL)	Hierro sérico (25-156 ug/dL)	Capacidad de fijación (250-450 ug/dL)	Índice de saturación (20-50%)	Ferritina (14-233 ng/mL)				T4L (<0.76ng/dL)	Hormona estimulante de tiroides (TSH) (>5 µUI/mL)	Eritropoyetina alfa (U.I. acumuladas por visita)	Eritropoyetina beta (U.I. acumuladas por visita)	Metoxipoliitilenglicol-epoetina beta (mcg acumulados por 3/sem) para EPO α/β o dosis media / kg. / quincena para metoxipoliitilenglicol-epoetina	Hierro dextran (dosis acumulada por visita de hierro elemental)	Sacarato de óxido férrico (dosis acumulada por visita de hierro)			
A	0	1.213	8.4	25.1	90.7	30.1	33.2	8.1	0	7	0.8	326	35	357	10	351					4000		8.47	100		1			
	1	1.471	11	33	90.4	30.1	31	7.7	8	4	1	289									4000		8.47	0					
B	0	0.35	8.4	24.7	85.4	28.9	33.9	7.9	0	6.7	0.8	333									20000		23.8	500	2	2			
	1	1.4	9.2	27.3	87.4	29.5	33.8	6.5	0	5.1	0.7	242									44000		52.38	1200	1	2	7		
	2	0.906	13.1	38.2	95	32.6	34.3	11.3	1	9.3	1.4	292									20000		23.81	500			1		
	3	1.075	12.7	36.4	94.3	32.9	34.8	8.6	0	6.5	1.5	215									0		0	0			4		
	4	1.306	9.7	30.3	93.8	30.1	32.1	6	0	3.7	1.4	245									0		0	100					
	5	1.2	8	22.6	92.3	32.9	35.6	6.8	0	4.5	1.5	228									0		0	100	2				
	6	0.391	10.4	30.4	93.4	32	34.2	6.7	0	4.5	1.3	253									0		0	0					
C	0	1.643	9.4	28.8	76.7	25	32.6	4.2	0	2.9	0.7	182									12000		17.54	0					
	1	1.702	9.9	29	73.7	25.2	34.1	4.2	0	3	0.6	187									40000		58.48	0					
	2	1.584	10.1	31.1	72.7	23.5	32.3	4.2	0	3.4	0.5	179	55	397	14						40000		58.48	0					
	3	1.2	10.1	31	74.2	24.2	32.6	4.2	1	2.9	0.8	201									0		0.00	0					
	4	1.215	9.54	29.5	72.7	23.5	32.3	4.17		3.01	0.8	204									48000		70.18	0					
	5	1.616	8.72	27.1	72.7	23.4	32.2	3.57		2.53	0.42	225									55.61	40000		58.48	0				
	6	1.61	9.76	29.9	77.2	25.2	32.6	5.58	0	4.2	0.7	195										36000		52.63	200				
D	0	2.138	5.7	16.7	86.7	29.5	34	13.7	0	9.3	3.2	232									0		0	0	2	5	2		
	1	1.983	6.7	19.5	88.7	30.6	34.6	9.2	0	5.1	3	202									8000		15.63	200					
	2	1.3	6.1	18	91.8	31.4	34.2	3.4	0	4.5	2.7	228									24000		46.88	100	1				
	3	1.898	8	23.5	90	31.7	35.3	8.2	0	4.7	2.7	204									0		0	0					
	4	1.783	7.3	20.7	93.5	32.9	35.2	8.5	0	3.1	4.2	184									1.3	32000		62.5	100				
E	0	1.012	6.06	16.9	90	32.3	35.9	11	0	9.18	0.77	357									4000		6.67	100	1				
	1	1.175	7.3	20.8	88.4	30.9	34.9	6.9	0	5.8	0.4	273				1356					32000		53.33	0	1				
	2	1.175	11.3	34.2	92.6	30.7	33.2	9.11	0	6	2	167									48000		80	0					
	3	1.778	8.64	25.9	86.4	28.9	33.4	8.9	0	6	1.3	282									44000		73.33	0					
	4	1.64	8.6	25.8	87.3	29.2	33.5	6.5	0	4.3	1.2	261									4000		6.67	0					
F	0	1.415	6.5	19.6	92.7	30.7	33.2	7.9	0	6	1.3	242									20000		41.67	600	3	6			
	1	1.288	9.9	28.4	89.7	31.1	34.7	5.3	0	3.7	1.2	207									28000		58.33	900					
	2	1.386	9.2	27.7	97.1	32.4	33.3	6.3	0	4.4	1.1	189									24000		50	600					
	3	1.564	9.4	27	96.1	33.5	34.9	12.7	0	10.8	0.8	208									16000		33.33	500		7			
	4	1.511	8	22.8	96.9	34.1	35.2	8.9	0	6.4	0.7	251									28000		58.33	700					
	5	1.448	8.7	25.4	98.7	33.7	34.1	9.8	0	7.8	1.5	208									16000		33.33	500					
	6	1.557	9.7	28.9	99.2	33.3	33.6	13.2	2	5.7	5.1	250									28000		58.33	500			8		

Paciente	Visita	Kt/v (Daugirdas)	Hb (14-18 g/dL)	Hto (41-54%)	VCM ( 80-100fl/L)	HCM (27-33 pg)	CMH (32-36 g/dL)	Leu (4.5-10.8 10 <sup>3</sup> /uL)	Band (0-2%)	Neu (1.8-8 10 <sup>3</sup> /uL)	Linf (1-4.8 10 <sup>3</sup> /uL)	PlaQ (130-450 10 <sup>3</sup> /uL)	Fe sérico (25-156 ug/dL)	Cap. Fijación (250-450 ug/dL)	Índ. Saturación (20-50%)	Ferritina (14-233 ng/mL)	Vitamina B12 (211-946 pg/mL)	Ácido fólico (4.6-18.7 ng/mL)	PTH (8-74 pg/mL)	T4L (< 0.76ng/dL)	TSH (>5 µIU/mL)	Eritropoyetina alfa (dosis acumulada por visita)	Eritropoyetina beta (dosis acumulada por visita)	V0 Mircera	Dosis media / kg. / sesión HD (2-3/sem) para EPO α/β o dosis media / kg. / quincena para metoxipolietilenglicol-epoetina	Hierro dextran (dosis acumulada por visita de hierro elemental)	Sacarato de óxido férrico (dosis acumulada por visita de hierro Concentrados eritrocitarios transfundidos a la visita)	Hospitalización	Tipo de infección
G	0	1.11	7.4	21.7	86.3	29.5	34.1	6.3	0	4.8	0.8	248										4000			13.42	100			
	1	1.189	8.5	25.8	89.4	29.5	33	4.7	0	3.9	0	354	8.26									12000			40.27	100			
	2	1.314	9.6	28.6	89.1	30	33.7	5.7	0	4.1	0.9	274										12000			40.27	300			
	3	1.109	10.4	30.9	88.6	29.8	33.6	4.29	0	3.08	0.85	280	69.27									4000			13.42	200			
H	0	0.941	7.63	22.7	81.2	27.3	33.6	5.81	0	3.9	1.22	236										8000			10.93	200			
	1	1.001	9.5	28.4	81.1	27.2	33.5	5.4	0	3.4	1.3	271	81.19			211.2						28000			38.25	1100	9	3	
	2	1.578	12.5	36.8	83.7	28.4	34	5.4	0	3.8	1.1	196										16000			21.86	200			
I	0	1.422	9.7	28.5	89.6	30.3	33.8	5.5	0	2	1.8	284										32000			43.96	800			
	1	1.198	11.7	36	92.1	29.8	32.3	6	0	2.5	2.2	224										36000			49.45	900			
	2	1.053	11.5	39.1	94.8	27.9	29.5	5.8	0	2.8	1.8	182										28000			38.46	600			
	3	1.397	13.7	41.6	93.3	30.8	33	6.6	0	3.6	1.5	191										28000			38.46	500			
	4	1.31	12	37.1	93.1	30.1	32.4	6.2	0	2.7	2.3	235										0			0	0			
	5	1.56	8.8	26.7	91.5	30	33.2	6.7	0	2.9	2.9	299										20000			27.47	500			
6	1.388	8.2	24.9	96.1	31.5	32.8	6.4	0	3.3	2.3	281										32000			43.96	800				
J	0	0.692	8.7	27.3	74.4	23.7	31.8	5.9	0	3.8	1.4	245										4000			14.71	100			
	1	0.935	9.9	30.3	78.8	25.9	32.8	4.6	0	3.2	0.8	154	39	364	10							12000			44.12	500			
K	0	1.038	8.48	25.3	86.1	28.8	33.5	5.37	0	4.12	0.85	372										12000			20.83	300			
	1	1.621	8.89	26.6	83.6	27.9	33.4	5.98	0	3.94	1.01	202										12000			20.83	400	10	4	
L	0	1.683	10.8	30.3	96.8	34.5	35.6	2.7	0	1.4	1	57										24000			26.67	0			
	1	0.918	10.6	31	93.4	32	34.3	3.4	0	2.2	0.7	91	74.68									24000			26.67	0			
	2	1.455	9.33	28.2	94.3	31.2	33.1	2.99	0	1.68	0.95	64										40000			44.44	0			
	3	1.452	9.91	30.2	96	31.5	32.8	2.5	0	1.7	0.5	78.5										36000			40	0			
	4	1.714	9.88	29.4	97.6	32.8	33.6	2.54	0	1.7	0.5	92										48000			53.33	0			
M	0	0.995	11.9	36.5	92.9	30.2	32.5	6.1	0	4.1	0.9	112										270			36000		66.18	900	
	1	1.106	11.7	35.2	91.8	30.5	33.2	8.4	0	6	1.2	143										306			28000		51.47	700	
	2	1.19	12	35.5	92	31	33.7	7.3	0	4.9	1	186													32000		58.82	800	
	3	1.102	12.1	37	92.7	30.3	32.7	8.1	0	5.8	1.1	159													32000		58.82	900	
	4	1.028	12.5	37.3	92.1	30.9	33.6	7.8	1	6	0.7	141													36000		66.18	900	
	5	0.908	12.2	37.1	92.3	30.4	32.9	10.7	1	8.2	0.7	181													212	32000		58.82	800
6	1.214	11.4	34.7	92.8	30.6	33	7.9	0	6.3	1.3	149													292.2	32000		58.82	900	

Paciente	Visita	Kt/v (Daugirdas)	Hb (14-18 g/dL)	Hto (41-54%)	VCM (80-100fl/L)	HCM (27-33 pg)	CMH (32-36 g/dL)	Leu (4.5-10.8 10 <sup>3</sup> /uL)	Band (0-2%)	Neu (1.8-8 10 <sup>3</sup> /uL)	Linf (1-4.8 10 <sup>3</sup> /uL)	PlaQ (130-450 10 <sup>3</sup> /uL)	Fe sérico (25-156 ug/dL)	Cap. Fijación (250-450 ug/dL)	Índ. Saturación (20-50%)	Ferritina (14-233 ng/mL)	Vitamina B12 (211-946 pg/mL)	Ácido fólico (4.6-18.7 ng/mL)	PTH (8-74 pg/mL)	T4L (<0.76ng/dL)	TSH (>5 µIU/mL)	Eritropoyetina alfa (dosis acumulada por visita)	Eritropoyetina beta (dosis acumulada por visita)	V0 Mircera	Dosis media / kg. / sesión HD (2-3/sem) para EPO α/β o dosis media / kg. / quincena para metoxipolietilenglicol-epoetina	Hierro dextran (dosis acumulada por visita de hierro elemental)	Sacarato de óxido férrico (dosis acumulada por visita de hierro Concentrados eritrocitarios transfundidos a la visita)	Hospitalización	Tipo de infección
N	0	1.171	8.2	23.4	88.4	31.1	35.2	15.8	4	13.9	8	317											4000		0	7.69	100	1	11
	1	1.357	9.5	28.2	84.8	28.7	33.8	10	0	7	1.7	269	72	242	30	14							16000		0	30.77	0		
	2	1.678	10.8	32.5	85.5	28.5	33.3	9.4	0	6.4	1.5	279											32000	0	61.54	300			
	3	1.621	12	35.4	86.8	29.5	34	8.16		5.3	1.79	258											12000	0	23.08	200			
	4	1.388	10.3	31.3	86	28.2	32.8	9	0	6	1.5	346											36000	0	69.23	500			
	5	1.528	10.9	33.1	85.4	28.1	32.9	14.1	1	12.6	1.1	396	29.31										16000		30.77	0		9	3
6	0.953	7.63	22.8	82.6	27.7	33.5	10.2	6	6.63	1.42	344											4000	200	7.7 / 1.53	200	1	9		
O	0	1.256	9.3	27.8	96.4	32.1	33.3	5.3	0	3.3	1.6	233											4000	200	7.09 / 1.41	400			
	1	1.491	11	32.4	95.3	32.3	33.9	8	0	5.1	2.1	248											0	0	0	400			
	2	1.288	9.7	28.5	91.1	31.1	34.1	9.5	0	6.7	1.4	407											4000	0	7.09	500			5
	3	1.178	9.8	28.7	88.3	30	34	9.6	0	6.6	1.7	294											0	0	0	100			
	4	1.281	6	17.1	88.4	31.1	35.1	0	0	6.5	1.3	335											0	200	1.41	200	3		
5	1.443	9.4	27.5	93.9	32	34	7.3	0	4.9	1.5	305											0	0		100				
P	0	1.2	9.4	27.4	87.6	30.1	34.4	4	0	2.6	0.8	96							957.7				0	200	1.21	100	300		
	1	1.415	9.9	28.7	87.8	30.2	34.4	4.7	0	3.3	0.7	94											4000	0	4.06	200	300		
	2	1.2	11	32	87.2	30.1	34.5	4.8	0	3.5	0.8	107											4000	200	4.06 / 1.21	300			
	3	1.487	10.3	30.2	86.6	29.6	34.2	5.3	0	3.8	0.8	106												200	1.21	200	1		
	4	0.927	9.8	29.4	86.9	28.9	33.3	5	0	3.5	0.9	119	100	261	38		589	12.8			1.81	4000	200	4.06 / 1.21	300	1			
	5	1.2	10.7	31.1	87.2	30	34.4	4.3	0	3.3	0.6	99											0	400	2.44	300			
6	1.497	9.8	28.5	88.5	30.3	34.2	6.3	0	4.5	1.1	117											0	200	1.21	300	1	13	5	
Q	0	0.65	10	29.2	89	30.3	34.1	6.8	0	4.5	1.3	394											4000	0	3.58	100			
	1	0.866	10	29.5	86.6	29.8	33.7	3.5	0	2.1	0.8	382											0	0	0	0			
	2	0.931	10.9	32	87.3	29.6	33.9	5.3	0	2.8	1.6	433											20000	0	17.92	200			5
	3	0.97	11.4	32.1	86	30.4	35.4	7	0	4.2	1.6	371											8000	0	7.17	200			5
	4	0.728	11.5	33.2	86.5	30	34.7	6.7	0	4	1.5	338	67.61										4000	0	3.58	100			5
	5	0.794	11.4	33	86.7	29.9	34.4	6.5	0	4	1.2	281											4000	200	3.58 / 1.07	0			
6	0.693	9.9	28.9	86.5	29.6	34.2	6.7	0	4.2	0.9	339											4000	0	3.58	0				
R	0	1.003	7.5	22.1	96.7	32.8	33.9	5.3	1	3.8	0.6	97											4000	0	6.67	200	2	6	
	1	1.552	9.3	27.3	95.1	32.2	33.9	4.1	0	2.9	0.5	116											4000	0	6.67	300			
	2	1.37	9.4	28.5	101	33.2	33	3.7	0	2.6	0.5	89											0	0	0	500			
	3	1.64	7.5	22.9	100	32.9	32.7	4.1	0	2.8	0.6	71	312	351	89								0	0	0	500	1	6	
	4	1.786	8.5	25.4	97.2	32.5	33.4	3.3	0	2.2	0.6	92											0	1000	1.67	300	1		
	5	1.852	7.9	23.8	101	33.2	33	4.4	0	2.9	0.8	88	163	304	54		873	14.4					10000	0	16.67	300	1	6	7
6	1.014	10	30.3	99.7	32.8	32.9	4.3	0	3.1	0.7	117											0	0	0	400				

Paciente	Visita	Kt/v (Daugirdas)	Hb (14-18 g/dL)	Hto (41-54%)	VCM ( 80-100fl/L)	HCM (27-33 pg)	CMH (32-36 g/dL)	Leu (4.5-10.8 10 <sup>3</sup> /uL)	Band (0-2%)	Neu (1.8-8 10 <sup>3</sup> /uL)	Linf (1-4.8 10 <sup>3</sup> /uL)	Pla (130-450 10 <sup>3</sup> /uL)	Fe sérico (25-156 ug/dL)	Cap. Fijación (250-450 ug/dL)	Índ. Saturación (20-50%)	Ferritina (14-233 ng/mL)	Vitamina B12 (211-946 pg/mL)	Ácido fólico (4.6-18.7 ng/mL)	PTH (8-74 pg/mL)	T4L (< 0.76ng/dL)	TSH (>5 µUJ/mL)	Eritropoyetina alfa (dosis acumulada por visita)	Eritropoyetina beta (dosis acumulada por visita)	VO Mircera	Hierro dextran (dosis acumulada por visita de hierro)	Sacarato de óxido férrico (dosis acumulada por visita de hierro Concentrados eritrocitarios transfundidos a la visita)	Hospitalización	Tipo de infección	
S	0	1.206	6.9	21.3	85	27.7	32.5	9.4	2	8.6	0.6	172										32000	0	0	46.38	0			
	1	1.704	5.8	17.9	87.7	28.4	32.4	6.8	1	5.3	0.8	171										16000	40000	0	23.18 / 57.97	0	2		
	2	1.798	11	35	88.3	28	32	7	0	3.6	2.6	268							1.21	1.22		8000	45000	0	11.59 / 65.22	0			
	3	2.215	15	45.5	88.7	29.3	33	8.4	0	6	1.5	180										8000	25000	0	11.59 / 36.23	0			
	4	1.949	15.4	46.4	88.8	29.4	33.1	11.2	0	9.5	1	186										0	0	0	0	0	0		
	5	2.075	16.3	48.3	94.6	32	33.8	10.3	0	8.2	1	158										0	0	0	0	0	0		
	6	1.676	16.4	50.9	99	31.9	32.2	9.7	0	8.1	1	162										0	0	0	0	0	0		



Gráfica 7. Metas de hemoglobina alcanzadas según los intervalos estipulados por la FDA