



ORIGINALES

Estudio epidemiológico sobre el tratamiento de la anemia en España

R. Pérez García*, en representación del Grupo de Estudio de la Anemia Renal

*Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Las Guías Europeas para el manejo de la anemia han supuesto un marco de referencia en la estrategia de tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Dos años después de su publicación, se desarrolló el presente estudio para evaluar el impacto de dichas Guías en la práctica clínica.

Se trata de un estudio epidemiológico multicéntrico, prospectivo, en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina. Se valoraron causas de IRC, prevalencia y tratamiento de la anemia, patologías concomitantes y efectos adversos producidos durante el seguimiento. El período de inclusión fue junio-agosto de 2000. Los pacientes fueron seguidos seis meses. Se reclutaron 2.618 enfermos (2.171 en hemodiálisis y 447 en diálisis peritoneal) de diferentes centros nacionales.

El 51% de los enfermos en hemodiálisis y el 41% en diálisis peritoneal inició tratamiento con eritropoyetina con un nivel de hemoglobina < 9 g/dL (media 8,9 g/dL y 9,2 g/dL respectivamente). Al comienzo del estudio, un 35% tenía hemoglobina < 11 g/dL (media g/dL), pero al finalizar el estudio este porcentaje se había reducido a un 21,2%. El 79% de los pacientes recibió eritropoyetina por vía subcutánea, el 27,5% en una inyección semanal, el 33,0% en dos y el 39,5% en tres. No se encontraron diferencias significativas de requerimientos de dosis en función de las vías de administración.

A la luz de nuestro estudio parece haber un alto grado de conocimiento de las recomendaciones internacionales sobre el tratamiento de la anemia, aunque los resultados conseguidos en la práctica se alejan del objetivo teórico. El tratamiento con eritropoyetina se inicia tarde y con niveles de hemoglobina bajos. El estudio pone de manifiesto que el seguimiento constante de la cifra de Hb produce una mejoría de la anemia en los pacientes en diálisis.

Palabras clave: Anemia. Eritropoyetina. Diálisis. Guías.

Recibido: 7-IV-2003.

Aceptado: 7-IV-2003.

Correspondencia: Dr. D. Rafael Pérez García
Servicio de Nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: rperezgarcia@senefro.org

Agradecemos la participación en este estudio a todos los miembros del Grupo del Estudio epidemiológico sobre el manejo de la anemia en España y en especial al Profesor Fernando Valdearábano Quintana (†), impulsor y motor de este proyecto.

SPANISH SURVEY ON ANAEMIA MANAGEMENT

SUMMARY

The European Best Practice Guidelines for the Anaemia Management (EBPG) represents the main reference for the treatment of patients with chronic renal failure (CRF). This study was developed two years after EBPG's publication in order to evaluate the impact of these guidelines in the clinical practice.

This is an epidemiological, multicentric and prospective study including patients on dialysis and erythropoietin treatment. The aetiology of CRF, prevalence and anaemia treatment, concurrent pathologies and side effects had been evaluated during follow-up. The inclusion period was June-August 2000. Patients were evaluated during six months.

Two thousand six hundred and eighteen dialysis patients were recruited from different national centres (2,171 on haemodialysis and 447 on peritoneal dialysis).

Fifty one percent of haemodialysis patients and forty one percent of patients on peritoneal dialysis started erythropoietin treatment with a basal haemoglobin > 9 g/dL (mean 8,9 g/dL and 9,2 g/dL, respectively). At baseline, 35% of patients had haemoglobin < 11 g/dL (mean 11,4 g/dL), but at the study end, 21,2% had haemoglobin < 11 g/dL (mean 11,8 g/dL).

Seventy nine percent of patients were treated with erythropoietin using subcutaneous route: 27.5% with once a week regimen, 33.0% in two weekly doses and 39.5% in three weekly administrations. No differences in doses requirements were showed by administration route.

These results seem to support that there already exists a good knowledge of the International Guidelines for the anaemia management, but there is still a gap between them and the results in the clinical setting. In general erythropoietin treatment starts late and at low haemoglobin levels. However, close monitoring of haemoglobin levels seems to improve patient's outcomes.

Key words: **Anaemia. Erythropoietin. Dialysis. Guidelines.**

INTRODUCCIÓN

La eritropoyetina humana recombinante (rHu-EPO) se comenzó a utilizar como tratamiento de la anemia en los pacientes en diálisis en 1985. Desde entonces hasta la actualidad, han variado mucho tanto la forma de tratar la anemia con rHu-EPO como los objetivos del tratamiento. En los primeros años se trató simplemente de evitar las transfusiones que recibían estos enfermos, pero en la actualidad se pretende reducir también la morbilidad cardiovascular asociada a la anemia en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). De esta forma, desde hace años, el tratamiento con rHu-EPO no sólo se realiza a los pacientes en diálisis, sino que el tratamiento en fases precoces de la IRC es vital para conseguir la prevención de la patología cardiovascular¹⁻³.

En 1997 y con el auspicio de la US National Kidney Foundation, se publicaron las «Clinical Practice

Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure»⁴, basadas en la experiencia acumulada en esos 11 años, con el objetivo de mejorar la práctica clínica en este campo. Con el mismo fin, en 1999, se publicaron las «European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure» (EBPG), versión Europea mejorada y corregida de la anterior⁵. Con estos antecedentes se realizó el European Survey on Anemia Management (ESAM), estudio prospectivo y observacional sobre los parámetros más comunes de la anemia en los pacientes en diálisis. El ámbito del estudio comprendió 14 países de Europa Occidental. El estudio recogió datos sobre la diálisis y la anemia, basales y mensuales, hasta completar seis meses de seguimiento durante 1998. Los resultados se publicaron en NDT⁶ y en ellos destacó que el porcentaje de pacientes que alcanzaba los niveles recomendados por las guías sobre la anemia en diálisis era todavía bajo.

Con el fin de comparar la situación en España frente a las recomendaciones internacionales y su evolución desde 1998, se ha realizado este estudio epidemiológico. El diseño es semejante al del ESAM, permitiendo alcanzar una muestra representativa de la población en diálisis en Europa, reclutando más de dos mil pacientes. Su realización dos años después que el ESAM, en el año 2000, nos permite además valorar si en este tiempo la situación del tratamiento de la anemia en los pacientes en diálisis ha mejorado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado los parámetros relacionados con la anemia y su tratamiento en una muestra amplia de pacientes en diálisis en España. Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, para valorar el tratamiento de la anemia con rHu-EPO a nivel nacional, tanto de pacientes en HD como en DP. Los pacientes han sido reclutados durante los meses de junio-agosto de 2000 y seguidos durante cinco meses más tras la inclusión. Los datos previos al mes 1 (basales) se han recogido de forma retrospectiva y el resto de los datos prospectivamente.

Se han incluido pacientes con IRC en diálisis, tanto en HD como en DP, de 109 unidades de nefrología hospitalarias o extra-hospitalarias por toda la geografía nacional. Durante el período de reclutamiento, se solicitó a los centros participantes que seleccionaran una muestra aleatoria de aproximadamente el 30% de los pacientes de un determinado turno. El único criterio de inclusión fue pacientes en diálisis en tratamiento con rHu-EPO. No se seleccionaron únicamente pacientes de entrada reciente en diálisis, ya que esto limitaría el análisis sólo a pacientes nuevos y se pretendía tener una muestra representativa de todos los enfermos ya llevaran unos meses o años en diálisis.

Las principales variables recogidas basalmente incluyeron datos biodemográficos, fecha de inclusión en el estudio y de entrada en diálisis, causas de IRC y patologías concomitantes, parámetros iniciales en relación con la diálisis, tipo y lugar de diálisis, ciudad y provincia, momento de inicio del tratamiento con rHu-EPO, nivel de hemoglobina (Hb) al inicio del tratamiento, así como la frecuencia de monitorización de la anemia y metabolismo del hierro. Se solicitó en el cuestionario el nivel teórico de Hb objetivo que se planteaba el nefrólogo para cada paciente y se recogió también la Hb conseguida (fig. 1). Este ejercicio se realizó basalmente y durante los cinco meses prospectivos, permitiendo valorar la evolución de ambas variables a lo largo del estudio.

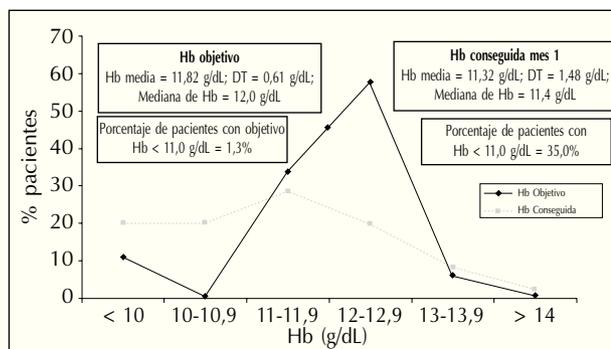


Fig. 1.—Hb objetivo planteada y Hb real conseguida.

Se determinaron datos analíticos en sangre durante el período de reclutamiento (mes 1) y durante los meses de seguimiento: hematocrito (Hct), Hb, valores corpusculares, ferritina, albúmina, proteína C reactiva, transferrina, i-PTH, Kt/V y nivel de aluminio sérico de cada paciente. Los parámetros relativos a la diálisis analizados fueron: tipo de diálisis, horas de diálisis semanales (HD), flujo sanguíneo, membrana de diálisis y tipo de acceso vascular. También se registraron los datos relativos al tratamiento con rHu-EPO y a los suplementos de hierro: dosis, vía y frecuencia de administración, respectivamente. Se registraron igualmente suplementos vitamínicos y otros tratamientos concomitantes, los eventos clínicos y complicaciones que ocurrieron en el mes previo a la entrada en el estudio y durante los meses siguientes.

Análisis estadístico

Los cuadernos de recogida de datos se revisaron individualmente. Se asignaron valores numéricos a los campos abiertos de texto y cada cuaderno recibió un código de validación. Los cuadernos incorrectos, incompletos o que no se hubieran realizado según el protocolo fueron rechazados. Los datos válidos fueron introducidos en una base de datos creada a tal fin y dotada de márgenes de seguridad y normas de coherencia interna, con los correspondientes controles de rango, códigos no permitidos y consistencia interna, tras lo cual se revisaron los casos que seguían valores anómalos o incoherentes, para determinar el número final de casos válidos para el análisis. El análisis de datos ha seguido un enfoque fundamentalmente descriptivo, basando las estimaciones puntuales en el número de casos válidos. Aparte de la distribución de frecuencias, se han obtenido parámetros de posición (media y mediana)

y dispersión (desviación típica [DT] y rango) junto con el error estándar. La comparación de la distribución de las diferentes variables analizadas en dos grupos se realizó mediante contrastes basados en la Chi-cuadrado. Para la comparación de medias entre grupos independientes, se contrastó previamente el tipo de distribución de cada variable utilizando como resultado pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney o H de Kruskal-Walis según el número de grupos) o pruebas paramétricas (test de la *t*-Student, análisis de la varianza o test de comparaciones múltiples de Bonferroni). En el caso de muestras relacionadas, las pruebas utilizadas han sido el test de la *t*-Student, el test de Wilcoxon o el test de Friedman según el tipo de variable y el tamaño muestral disponible. En el caso de variables categóricas y muestras relacionadas, se utilizó el test de Mac-Nemar.

RESULTADOS

El número total de pacientes reclutados y analizados ha sido de 2.618, de los que 2.171 (83%) estaban en HD y 447 (17%) en DP. La proporción de pacientes en las diferencias técnicas de diálisis es representativa de la población total dializada ya que según el último informe del registro de la SEN la prevalencia de pacientes en DP se sitúa en torno al 10%⁷.

Características de la muestra

La edad media de los pacientes en HD ha sido de 63,8 años (DT = 14,2 años) y de 58 años (DT = 16 años) en DP. Casi el 30% de los pacientes tenía más de 65 años y más de un 12% eran mayores de 80 años. En cuanto al tiempo en diálisis, la mayoría de los pacientes habían comenzado a dializarse entre 1997 y 1999 (más del 70% de los pacientes en HD y casi el 90% de los enfermos en DP). La distribución de la etiología de la insuficiencia renal se resume en la tabla I. Se puede observar que en pacientes en HD la nefropatía diabética se presenta como la principal causa de insuficiencia renal. En cuanto a los pacientes en DP, la glomerulonefritis crónica se mantiene como la etiología de la IRC más común. El 3,2% de los pacientes en HD procedían de un trasplante renal fallido, así como del 4,7% de los pacientes en DP. La hipertensión arterial (HTA) fue la patología concomitante más prevalente, seguida de la enfermedad coronaria y la diabetes tipo 2. El 69% de los pacientes en HD y el 74,5% en DP presentaban HTA.

Tabla I. Causas de la insuficiencia renal en la población estudiada

	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Nefropatía diabética	18,4%	21,1%
Glomerulonefritis crónica	17,0%	24,6%
Nefropatía hipertensiva	15,0%	14,9%
Nefropatía tubulointersticial	12,4%	15,7%
Enf. poliquística del adulto	5,5%	8,3%
Nefropatía renal hereditaria	0,7%	1,5%
Mieloma múltiple	0,5%	0,5%
No filiada	18,9%	21,7%
Otras	11,6%	

Inicio de tratamiento con rHu-EPO

En la figura 2 se describe el momento de inicio del tratamiento con rHu-EPO en función del comienzo de diálisis. El patrón de actuación más frecuente es comenzar tratamiento con rHu-EPO una vez ya iniciado el tratamiento sustitutivo. El 85,5% recibe rHu-EPO por primera vez en el mismo mes de iniciar diálisis o en los meses posteriores mientras que el 15% lo hicieron en los seis meses inmediatamente previos y sólo un 5% de los pacientes iniciaron el tratamiento con rHu-EPO más de seis meses antes del comienzo de la diálisis. Los niveles de Hb al inicio de tratamiento con rhu-EPO se representan en la figura 3. El 51% de los pacientes en HD y el 41% de los pacientes en DP empezaron a recibir tratamiento cuando sus niveles de Hb habían descendido por debajo de los 9 g/dL. Los pacientes en HD iniciaron el tratamiento con una Hb media de 8,89 g/dL, mientras que los de DP lo hicieron con 9,23 g/dL (*p* < 0,01). No existieron diferencias significativas en la Hb con la que inician el tratamiento los pacientes diabéticos y no diabéticos, ni los pacientes que comenzaron el tratamiento antes

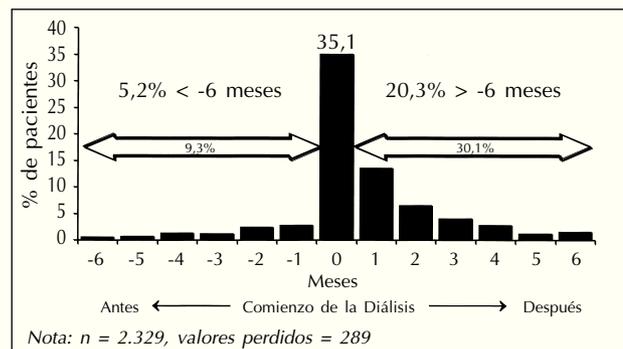


Fig. 2.—Inicio del tratamiento con rHu-EPO en función del inicio de diálisis.

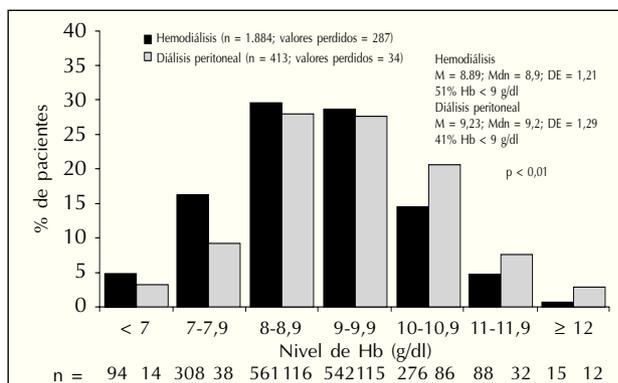


Fig. 3.—Nivel de Hb al inicio del tratamiento con rHu-EPO.

o después del inicio de diálisis. También se analizó la relación entre el nivel de Hb de inicio y la edad de los pacientes pero no se encontraron diferencias de criterio en el tratamiento de pacientes jóvenes y ancianos. Se observó una tendencia a mejorar los niveles de Hb de inicio a medida que el año de inicio de tratamiento era más actual, pero las diferencias no llegaron a ser significativas.

Nivel objetivo de hemoglobina

Durante todos los meses del estudio los niveles de Hb teóricos que se plantearon los nefrólogos se acercaron mucho a los estándares recomendados por las Guías Europeas. La media de Hb objetivo fue de 11,8 g/dL tanto al inicio como al final del estudio. Sólo un 1,3% tenía un objetivo inferior a 11 g/dL, mientras que más del 90% se situaba en el rango de 11-13 g/dL Sin embargo, se encontraron diferencias importantes entre este nivel de Hb teórico y el nivel real de Hb conseguido, especialmente al inicio del estudio. En la situación basal se detectó un 35% de pacientes con niveles de Hb inferiores al mínimo recomendado y la media de toda la población fue de 11,3 g/dL. Seis meses después, la media de Hb había aumentado en 0,5 g/dL y el porcentaje de pacientes por debajo de 11 g/dL había disminuido hasta el 21,2% (fig. 1).

Balance del hierro

Al inicio del estudio la ferritina sérica media fue de 323,7 µg/L. En un 15% de los pacientes esa cifra fue inferior al mínimo recomendado (100 µg/l) y en un 18% superior al máximo (500 µg/L). Los pacientes en HD tuvieron niveles de ferritina significativamente superiores a los de DP (p < 0,001). Seis meses

después, la ferritina media había aumentado hasta 367,1 µg/L. El porcentaje de pacientes con menos de 100 µg/L de ferritina había disminuido hasta el 9%, aunque este porcentaje fue de un 16% entre los pacientes en DP. El porcentaje de pacientes con una ferritina superior a 500 µg/L aumentó hasta el 21,4% (fig. 4). Los niveles de ferritina seguían siendo significativamente (p < 0,001) inferiores en los pacientes en DP respecto a los de HD. Un 90% de los pacientes en HD recibió el hierro por vía parenteral, mientras que en DP este porcentaje fue del 40%. No existieron diferencias significativas en los niveles de Hb conseguidos en función de los niveles de ferritina.

Uso de eritropoyetina humana recombinante

Durante los seis meses de seguimiento, la dosis media de rHu-EPO aumentó ligera y paulatinamente desde 103 UI/kg/semana hasta 108,7 UI/kg/semana (p < 0,001). Los pacientes de DP recibieron una dosis significativamente menor que los de HD (p < 0,001). El tratamiento con rHu-EPO se administró por vía subcutánea (sc) en 1.951 pacientes (79%), y por vía intravenosa (iv) en el resto, siendo la vía sc la vía de elección en los pacientes en DP. No se encontraron diferencias significativas de requerimientos de dosis en función de la vía de administración. Sí se observó que la dosis media de rHu-EPO varió en función de la etiología de la insuficiencia renal, siendo significativamente mayor en el mieloma múltiple, nefropatías hereditarias, tubulointersticiales y postrasplante renal. La frecuencia de administración de rHu-EPO por vía sc se repartió de la siguiente manera: un 27,5% de los pacientes recibieron rHu-EPO una sola vez por semana, el 33,0% de los pacientes dos veces por semana y el 39,5% en tres administraciones semanales.

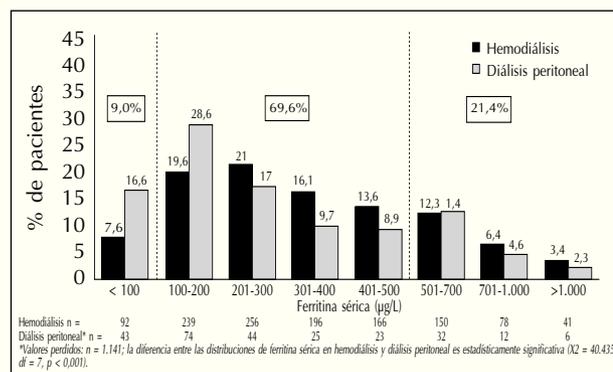


Fig. 4.—Ferritina sérica final.

Respuestas al tratamiento con rHu-EPO

Para valorar la respuesta a rHu-EPO se definió un índice de resistencia (IRE) como: $IRE = \text{dosis de rHu-EPO (UI/kg/semana)} / \text{Hb (g/dL)}$. Se observó que este índice era significativamente mayor en los pacientes en HD (mediana = 8,52, media = 10,75, DT= 10,70) que en peritoneal (mediana = 5,68, media = 6,92, DT = 4,85), tanto en el primer mes como durante el seguimiento ($p < 0,001$). Entre los pacientes en HD el IRE era mayor en las mujeres (mediana = 9,17, media = 12,21, DT = 12,46) que en los hombres (mediana = 8,16, media = 9,77, DT = 9,46), $p < 0,001$, y en los portadores de un injerto como fístula arteriovenosa (FAV) respecto a los que tenían una FAV autóloga ($p < 0,05$ en el primer mes y $p < 0,001$ en el sexto mes). En general la respuesta a rHu-EPO fue buena en la mayoría de los pacientes. Sólo un 2,5% de los pacientes se podían considerar con una respuesta inadecuada pues recibían dosis superiores a 300 UI/kg/semana.

Reacciones adversas durante el tratamiento con rHu-EPO

Se hizo especial hincapié en la trombosis del acceso vascular y la HTA. Un 80% de los casos analizados portaba una FAV autóloga funcional y un

10% los pacientes utilizaba catéteres. La trombosis del acceso se relacionó significativamente con el tipo de acceso vascular, siendo mucho más frecuentes los episodios de trombosis en los injertos de goretex que en las FAV autólogas. La correlación entre episodios de trombosis y el nivel de Hb que tenía el paciente fue inversa, siendo mayor en los pacientes más anémicos (14% trombosis en los pacientes con $Hb < 9$ g/dL) que en los menos anémicos (8% de trombosis cuando $Hb > 11$ g/dL). Respecto a la HTA, no se encontró una relación significativa ni con los niveles de Hb, ni con la dosis de rHu-EPO administrada (fig. 5).

DISCUSIÓN

La muestra de la población aquí estudiada la podemos considerar representativa de la población de diálisis española en tratamiento con rHu-EPO, tanto por el sistema de muestreo, número de pacientes reclutados y su distribución geográfica, como los resultados (edad, distribución por sexo, etiología de la insuficiencia renal y modalidad de diálisis) que coinciden con los datos que nos aporta el Registro de Diálisis y Trasplante de la SEN⁷. El porcentaje de diabéticos en la población prevalente estudiada fue del 18,4% en HD y del 21,1% en DP, porcentajes discretamente mayores que los del Registro, como

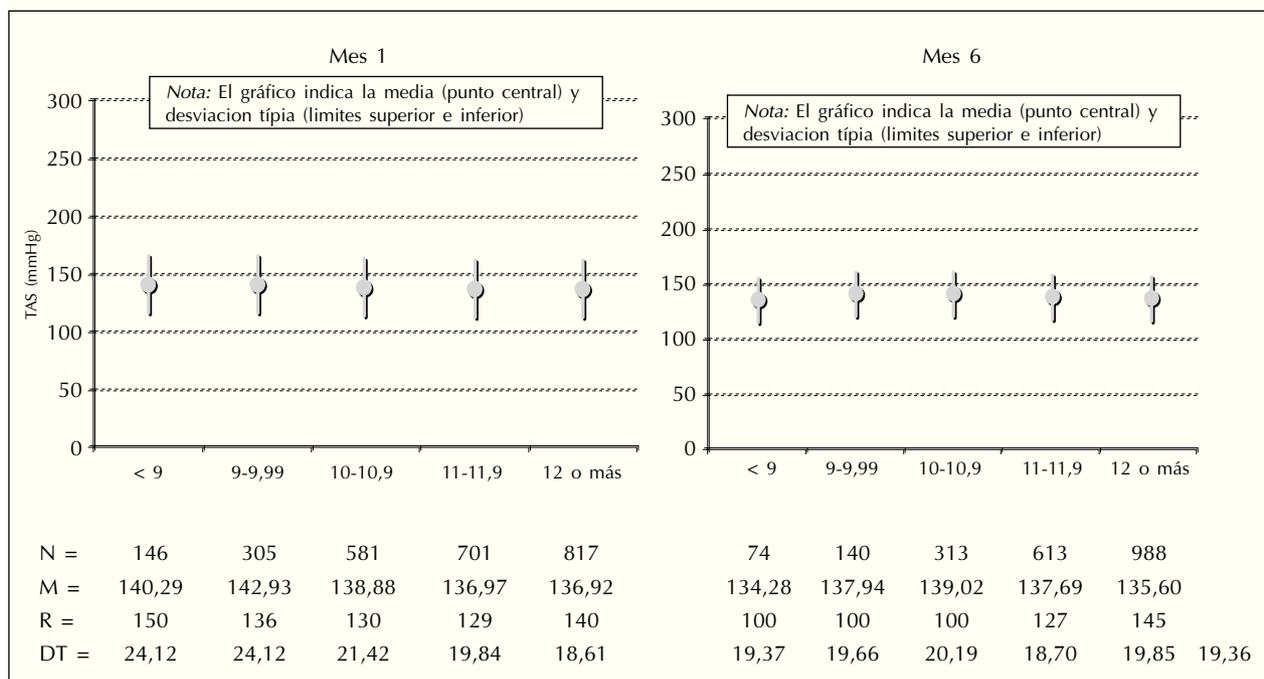


Fig. 5.—Niveles de Tensión Arterial (mmHg) en función de nivel de Hb, al inicio y al final del estudio.

expresión del continuo aumento de esta causa de insuficiencia renal. Además, hay que tener en cuenta que los últimos datos del Registro son de 1999 y este estudio se refiere a finales del 2000. Este es el primer estudio amplio de pacientes prevalentes en HD en los que la diabetes es la principal causa de la insuficiencia renal.

Uno de los datos que aporta este estudio es que las Guías Europeas para el Tratamiento de la Anemia son ampliamente conocidas y aceptadas por los nefrólogos dos años después de su publicación. Al ser encuestados con relación a cuál debería ser el nivel de Hb objetivo, sólo un 1,3% de los pacientes reclutados tenía asignado un objetivo de Hb inferior a 11 g/dL. En cambio, los resultados conseguidos en la práctica quedan lejos del planteamiento teórico. Existe pues, una disociación entre la Hb objetivo y la conseguida, que puede ser debida a varios factores: referencia tardía al nefrólogo, dificultades para el seguimiento, mala adherencia al tratamiento, falta de conciencia de la importancia de este tratamiento por parte de médicos y pacientes. Si comparamos los resultados de este estudio con los previos, fundamentalmente el ESAM⁶, observamos como los resultados son discretamente mejores, probablemente debido a la paulatina corrección de los problemas antes enumerados.

Otro de los principales datos que aporta este estudio, es que el tratamiento de la anemia con rHu-EPO en pacientes con IRC en España se está iniciando tarde, cuando el paciente ya padece una anemia importante. Los niveles de Hb con los que inician diálisis los pacientes de este estudio son llamativamente bajos. Este nivel es aún más bajo en los pacientes en HD que en los de DP. De esta diferencia se podría deducir que los pacientes que pasan a DP están mejor controlados en prediálisis, sin que se pueda saber la causa. Si comparamos estos resultados con los del ESAM, de nuevo encontramos una discreta mejoría, probablemente y según indica la evolución de los resultados, como expresión de la diferencia temporal entre los dos estudios. En este contexto, cabe destacar la importancia del tratamiento precoz de la anemia para prevenir problemas de tipo cardiovascular. Se ha descrito que sólo un 15% de los pacientes llega a diálisis sin alteraciones en la estructura cardíaca⁸. La mayoría de pacientes desarrolla hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) en fases tempranas, relacionándose de forma independiente con la tensión arterial sistólica y con el grado de anemia. En algunos estudios se ha demostrado que la corrección de la anemia con rHu-EPO en prediálisis puede prevenir⁹ o incluso revertir¹⁰ la HVI, asociándose a una menor mortalidad¹¹.

Es igualmente importante hasta dónde deben corregirse los niveles de Hb. Al inicio del estudio una tercera parte de la población de diálisis presentaba unos niveles de Hb por debajo del mínimo recomendado. Durante el estudio la Hb media conseguida aumentó en 0,5 g/dL, y el porcentaje de pacientes con menos de 11 g/dL, disminuyó al 21,2% (todavía por encima del 15% que admiten las Guías Europeas). De nuevo estos valores representan una mejoría respecto a los del ESAM. Seguramente, un tratamiento y seguimiento individualizado de cada paciente como el que plantea la metodología de este estudio, permite acercarse a los objetivos del tratamiento como se desprende de la evolución positiva de todos los parámetros a lo largo del estudio. En este sentido, relacionar gráficamente la dosis de rHu-EPO con los niveles de Hb conseguidos nos puede permitir detectar con facilidad lagunas en el tratamiento (fig. 6). Como se aprecia en la figura, los pacientes del cuadrante inferior izquierdo representan pacientes con dosis bajas de rHu-EPO y que consiguen niveles de Hb inferiores a los recomendados. Posiblemente con ligeros incrementos de dosis de rHu-EPO se conseguiría mejorar la respuesta. En cambio, en los pacientes del cuadrante inferior derecho los esfuerzos deberían encaminarse a encontrar posibles causas de resistencia.

Por otro lado, el balance adecuado de hierro es vital para optimizar el tratamiento de la anemia con rHu-EPO. Existen evidencias¹² de que el aporte de hierro por vía iv es necesario en la mayoría de los pacientes en diálisis. En este estudio lo recibían el 90% de los pacientes en HD. Que los pacientes en DP mostrasen unos marcadores de repleción de hierro menores respecto a los de HD, se debe a las dificultades para la administración de hierro iv en estos pacientes y las menores necesidades de hierro en los mismos. Así, otro problema son las consecuencias clínicas de la sobrecarga de hierro en los pa-

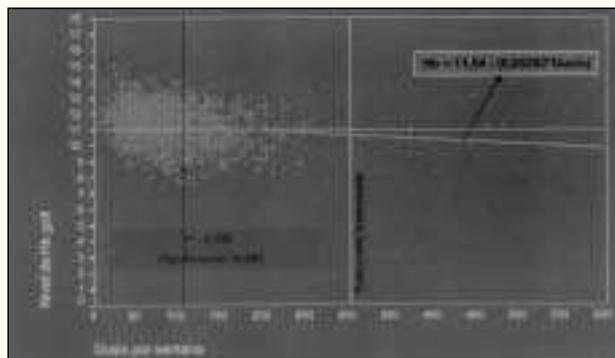


Fig. 6.—Nivel de Hb conseguido según la dosis de rHu-EPO de cada paciente.

cientes en diálisis. Se ha descrito que depósitos altos de hierro pueden estar asociados a un mayor riesgo de muerte por infección¹³ y daño coronario¹⁴. En este estudio objetivamos un aumento de los pacientes con niveles elevados de ferritina plasmática como consecuencia de un tratamiento más liberal con hierro iv. La única forma de conseguir mantener a los pacientes entre 100 y 500 µg/L de ferritina es con un control frecuente del tratamiento individualizado con hierro iv. Las dosis pequeñas y frecuentes serían más útiles que las altas y esporádicas^{15,16}.

En cuanto a las dosis de rHu-EPO, la dosis media administrada a los pacientes en DP fue significativamente menor que a los de HD, siendo su Hb media superior. Para valorar la relación entre la dosis administrada y la Hb conseguida se utilizó el IRE¹⁶. Este índice puede ser indicativo de la forma en que se está tratando la anemia y es muy variable de unos pacientes a otros. Esta variabilidad tiene un rango muy amplio, y va desde aquellos pacientes que no precisan rHu-EPO y que son capaces de mantener una Hb adecuada con la eritropoyetina endógena, hasta aquellos otros que presentan una verdadera resistencia a la rHu-EPO y que aún con dosis superiores a 300 UI/kg/semana, no logran la Hb deseada. La distinta necesidad y respuesta a la rHu-EPO viene condicionada por una serie de factores enumerados en la guía 14 de las Guías Terapéuticas Europeas para el Manejo Óptimo de la Anemia en la Insuficiencia Renal Crónica⁵. Estos factores se pueden agrupar en dependientes del paciente y factores dependientes del tratamiento administrado, fundamentalmente relacionados con la ferroterapia y cantidad y calidad de la HD administrada. Globalmente, podemos decir que expresan la patología de base de los pacientes y la calidad del tratamiento que reciben. En este estudio el IRE era mayor en los pacientes en HD que en los de DP, en las mujeres que en los hombres y en los pacientes con un injerto como FAV, respecto a los pacientes con FAV autóloga. El IRE se ha relacionado directamente con los niveles séricos de la proteína C reactiva y negativamente con los de albúmina¹⁷. Existiría pues una relación entre el IRE y el estado inflamatorio de los pacientes en diálisis, como consecuencia de un desequilibrio entre citoquinas pro y anti-inflamatorias¹³⁻¹⁵.

Se ha mencionado¹⁶ que la corrección de la anemia y el tratamiento con rHu-EPO puede condicionar diversos efectos colaterales, entre los que destacan la HTA y la mayor frecuencia de trombosis del acceso vascular. En este estudio no se ha encontrado ninguna asociación entre las cifras de tensión arterial y el nivel de Hb alcanzado, ni con la dosis de

rHu-EPO administrada. En un estudio reciente en el que se normalizaban los niveles de Hb de los pacientes tampoco se encontraron incrementos en la tensión arterial¹⁷. Resultados análogos han sido señalados por Teruel y cols.¹⁸. En otros trabajos se han observado incrementos de la tensión arterial en un 20-22% de los pacientes, pero en general asociados a incrementos demasiado rápidos de la Hb. En el caso de las trombosis de las FAV fueron más frecuentes en los injertos que en las autólogas, pero no se relacionaron ni con el nivel de Hb ni con la dosis de rHu-EPO tal como ya contempla la revisión que ofrecen las Guías Europeas sobre este tema.

Como conclusiones queremos destacar los siguientes puntos:

- Con relación a las recomendaciones internacionales, el tratamiento de la anemia con rHu-EPO se está iniciando tardíamente, mayoritariamente cuando los pacientes ya están en diálisis y con niveles de Hb excesivamente bajos.
- Existe todavía un porcentaje importante de enfermos que no alcanza el objetivo mínimo de Hb recomendado. Este objetivo de Hb ha mejorado respecto al primer estudio ESAM realizado en 1998 aunque todavía no se equipara a lo propuesto por las guías europeas. Es interesante resaltar que el tratamiento de la anemia mejora sensiblemente a lo largo de los 6 meses de estudio lo que pone en evidencia la importancia del seguimiento individualizado de cada paciente.
- La mayoría de pacientes recibe hierro iv manteniendo niveles de ferritina dentro del rango considerado óptimo, aunque unos pocos pacientes presentan déficit de hierro (9%) y otros exceso (22%).

Agradecimientos

Listado de Autores del «Estudio Epidemiológico sobre el Tratamiento de la Anemia en España»:

- Abad Fraga, P. Policlínico la Rosaleda.
- Alabalate Ramón, M. Club de Hemodiálisis Santa Engracia.
- Alcalá Rueda, ML. Centro de diálisis Jerez de la Frontera.
- Alcázar de la Osa, JM. Hospital Doce de Octubre.
- Alonso Gómez, JC. Hospital Lluís Alcanyis. Xativa.
- Alonso Suárez, A. Hospital do Meixoeiro. Vigo.
- Álvarez Navascués, R. Hospital General de Asturias.
- Álvarez Lipe, R. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.
- Álvarez Ude, F. Hospital General de Segovia.

- Alvariño Herrero, J. Hospital Universitario La Fe.
- Andrés Ribes, E. Fundació Puigvert.
- Angoso de Guzmán, M. Clínica Virgen del Consuelo de Valencia.
- Arcocha Gillo, V. M.^a. Sanatorio Souto Boo.
- Arenas Jiménez, M.^a D. Clínica Perpetuo Socorro de Alicante.
- Argoitia Urresti, A. Hospital de Zumárraga.
- Arias Rodríguez, M. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Armada Rodríguez, E. Complejo Hospitalario de Ourense.
- Arranz Pérez, M. Hospital La Mancha-Centro.
- Arrieta Lezama, J. Hospital Ntra. Sra. de Aránzazu.
- Aurrekoetxea Fernández, B. Hospital Txagorritxu. Vitoria.
- Avilés Bueno, B. Centro de Diálisis Avefría.
- Bajo Rubio, A. Hospital La Paz.
- Barrientos Guzmán, A. Hospital Clínico de San Carlos.
- Bernal Blanco, G. Centro de Hemodiálisis Aljarafe.
- Bernat García, A. Hospital General de Castellón.
- Besada Estévez, E. Club de Diálisis Ashdo. Torrejón.
- Bolaños CEA, L. Hospital Juan Cardona.
- Bonal, J. Hospital Germans Trias i Pujol.
- Bustamante Bustamante, J. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Cabezas González, L. Complejo Hospitalario Xeral-Calde.
- Calls Ginesta, J. Hospital de Manacor.
- Calpe Calderón, J. Clínica Dr. Rotellar.
- Calviño Varela, J. Hospital San Rafael. A Coruña.
- Candel Rosell, M. Hospital de Santa Lucía.
- Caparrós Tortosa, G. Hospital Ntra. Sra. de Alarcos.
- Casals, M. Centro Nefrología Mataró.
- Casellas Bartumeus, J. Instituto Médico Barcelona.
- Cereceda Coto, A. Clínica Santa Isabel. Sevilla.
- Cerezo Morales, S. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.
- Céspedes León, I. Cruz Roja de Oviedo.
- Chahim Haddad, J. Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria.
- Contreras Ríos, J. Club de Diálisis Ciudad Jardín.
- Cordal Martínez, T. Club de Diálisis de Villagarcía.
- Coronel Díaz, F. Club de Diálisis ICN. Moncloa.
- Cubas Alcaraz, A. Club Diálisis ICN Hemodial.
- Cuxart Pérez, M. Hospital de Figueres.
- Chehayeb Ajage, N. Centro de Diálisis Adhdo. Talavera.
- De Bonis Redondo, E. Hospital Universitario de Canarias.
- De la Torre Sáez, B. Club de Diálisis Bonanova.
- De Santiago Güervos, C. Hospital General Universitario de Alicante.
- Del Castillo Rodríguez, N. Hospital de Las Américas.
- Del Pino y Pino, MD. Hospital Torrecárdenas. Almería.
- Del Pozo Fernández, C. Hospital Virgen de Los Lirios. Alcoy.
- Delgado Lillo, R. Clínica Rúber.
- Díaz Corte, C. Hospital Ntra. Sra. de Covadonga.
- Domínguez Gallego, M. Hospital de Las Américas.
- Doñate Cubells, T. Fundació Puigvert.
- Durán Sánchez, V. Club de Diálisis de Cáceres.
- Escallada Coter, R. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Esteban Morcillo, J. Complejo Hospitalario de Ourense.
- Fanlo Abella, B. Hospital Gómez Ulla.
- Fernández-Gallego Ballenilla, J. Hospital Carlos Haya.
- Fernández Juárez, G. Fundación Hospital Alcorcón.
- Fernández Robres, A. Centro Médico Jesús. Pechrol.
- Fernández Perpén, A. Hospital de La Princesa.
- Ferreras García, I. Hospital Ntra. Sra. de Alarcos.
- Forascepi Roza, R. Hospital de Cabueñes.
- Gago González, E. Hospital Ntra. Sra. de Covadonga.
- Galán Serrano, A. Hospital Francesc de Borja, Gandía.
- Gámez Matías, C. Centro de Diálisis Avefría.
- Gándara Martínez, A. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
- García Aparicio, C. Hospital Marina Baja. La Vila joiosa.
- García Cortés, MJ. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén.
- García Díaz, E. Hospital Virgen de La Salud de Toledo.
- García Emilió, A. Club de Diálisis de Vilagarcía.
- García Erauzkin, G. Hospital de Cruces.
- García Falcón, T. Complejo Hospitalario Xeral-Calde.

- García-Izquierdo Otero, A. Centro Renal ADSHO de Astorga.
- García Merino, L. Complejo Hospitalario Xeral-Calde.
- García Rebollo, S. Centro de Diálisis ACJ «Los Majuelos».
- García Rubiales, M.^a A. Clínica El Rosario de Toledo.
- Garrancho Lucas, JM. Hospital La Mancha-Centro.
- Gómez Martín-Arroyo, JR. Hospital San Pedro de Alcántara.
- Gómez Sánchez, R. Hospital de Alcañiz. Teruel.
- González García, E. Clínica El Rosario de Toledo.
- González García, J. Hospital Juan Ramón Jiménez.
- González Parra, E. Hospital del Aire.
- González Rodríguez, L. Hospital Xeral-Cíes.
- Granado Francisco, M.^a I. Club de Diálisis de Cáceres.
- Gruss Vergara, E. Fundación Hospital Alcorcón.
- Guerediaga Madariaga, J. Hospital San Agustín. Avilés.
- Guerrero Camacho, J. Hospital Torrecárdenas. Almería.
- Güimil Carvajal, D. Hospital Comarcal do Barbanza. Riveira.
- Hernández Jaras, J. Hospital General de Castellón.
- Hernández Pérez, J. Club de Hemodiálisis Santa Engracia.
- Hernández, T. Club de Diálisis de Plasencia.
- Hernando Lucio, P. Centro de Diálisis Los Llanos.
- Herrera Pérez de Villar, J. Hospital General de Asturias.
- Herrero Berrón, JC. Hospital Doce de Octubre.
- Herrero Calvo, JA. Hospital Clínico San Carlos.
- Jarava Mantecón, C. Centro de Diálisis Virgen de Los Reyes. Sevilla.
- Jiménez Pérez, M. Clínica Renal Dr. Rotellar. Lleida.
- Jofre Ibáñez, R. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Junquera Prats, E. Hospital Gómez Ulla.
- Lacueva Moya, J. Cediat Liria.
- Lamas Barreiro, JM. Hospital do Meixoeiro, Vigo.
- Lanuza Luengo, M. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.
- Logroño González, JM. H. San Jorge. Huesca.
- Lou Arnal, LM. Hospital de Alcañiz. Teruel.
- López Gómez, JM. Centro de Diálisis Dialcentro.
- Maciá Lagier, A. Hospital General de La Palma.
- Maciá Heras, M. Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria.
- Mardaras Garay, J. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
- Marigliano Cozzolino, N. Hospital San Pedro de Alcántara.
- Martí García, V. Centro de Diálisis Periférico Virgen de La Macarena.
- Martín Díaz, F. Clínica Perpetuo Socorro. Elche.
- Martín Marín, F. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.
- Martín Pérez, B. Centro de Diálisis Los Llanos.
- Martín Urcuyo, B. Hospital Tamaragua.
- Martínez Ara, J. Hospital La Paz.
- Martínez González, JM. Hospital Carlos Haya.
- Martos Fragoso, M. Clínica La Colina.
- Miguel Alonso, JL. Hospital La Paz.
- Minguela Pesquera, I. Hospital Txagorritxu.
- Monfá Bosch, JM. Hospital Río Carrión.
- Moína Eguren, I. Clínica Virgen Blanca.
- Molina Núñez, M. Hospital Santa M.^a del Rosell. Cartagena.
- Mon Mon, C. Hospital General de Segovia.
- Montenegro Martínez, J. Hospital de Galdakao.
- Montes Delgado, R. Hospital Virgen del Rocío.
- Mora Fernández, C. Centro de Hemodiálisis La Higuerita.
- Moratilla Ramos, C. Clínica Fuensanta.
- Moreno Muñoz, MV. Club de Diálisis Ciudad Jardín.
- Moreno López, R. Hospital Sanjuán de Dios. Zaragoza.
- Mouzo Mirco, R. Hospital Juan Cardona.
- Muñoz Gómez, ML. Hospital de Cruces.
- Muñoz Cepeda, MA. Centro de Diálisis San Luciano.
- Muñoz González, RI. Hospital de Basurto.
- Navarro Parreño, MJ. Hospital Santa M.^a de Rosell. Cartagena.
- Ocharán Corcuera, J. Hospital de Galdakao.
- Ortiz de Vigón Martín de Lejarza, R. Hospital de Basurto.
- Osorio Moratalla, JM. Hospital Virgen de Las Nieves. Granada.
- Otero González, A. Complejo Hospitalario de Ourense.
- Oyarbide Orbe, A. Centro Renal SETER de Zamora.
- Pastor Mestre, JM. Clínica Benidorm.
- Pérez Díaz, V. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Pérez Freiría, A. Sanatorio Souto Boo.
- Pérez Fontán, M. Hospital Juan Canalejo.

- Pérez Melón. C. Complejo Hospitalario de Ourense.
- Pérez Pérez, J. Hospital Miguel Servet.
- Pereira García, A. Complejo Hospitalario de Pontevedra.
- Pernaute Lavilla, R. Hospital de Barbastro.
- Peña Porta, JM. Hospital de Barbastro.
- Pi-Farré Torres, N. Clínica Renal Dr. Rotellar. Lleida.
- Piñera Haces, C. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Poch, E. Club de Diálisis Verdún.
- Pons Aguilar, M. Cetirsa.
- Pons Prades, R.
- Ponz Clemente, E. Hospital Parc Taulí de Sabadell.
- Portolés Pérez, JM. Fundación Hospital Alcorcón.
- Prados Garrido, D. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.
- Quiñones Ortiz, L. Hospital San Agustín. Avilés.
- Ramos Torre, F. Hospital Marina Alta. Denia.
- Redondo García, C. Centro Renal Ashdo de Astorga.
- Rivera Gorrín, M. Hospital Ramón y Cajal.
- Rodrigo Mateos, P. Club de Diálisis de Plasencia.
- Rodríguez Carmona, A. Hospital Juan Canalejo, A Coruña.
- Rodríguez Benítez, P. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- Rodríguez Ferrero, M. Clínica Fuensanta.
- Rodríguez García, M. Hospital de Cabueñes.
- Rodríguez Lozano, M.^a I. Hospital San Rafael. A Coruña.
- Rodríguez Martín, F. Centro de Diálisis Ponferrada. Ponferrada.
- Rodríguez Paternina, E. Centro de Diálisis San Luciano.
- Rodríguez Suárez, C. Hospital General de Asturias.
- Romero Burgos, R. Policlínico la Rosaleda.
- Rufino Hernández, M. Centro de Diálisis ACJ «Los Majuelos».
- Ruiz Carreño, M.^a A. Centro de Diálisis Los Enebros.
- Ruiz de Alegría, P. Cruz Roja de Oviedo.
- Sánchez Álvarez, E. Clínica Tamaragua.
- Sánchez Bielsa, F. Hospital San Juan de Dios. Zaragoza.
- Sánchez González, C. Hospital La Paz.
- Sánchez-Guisande Jack, D. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
- Sánchez Perales, MC. Hospital General de Especialidades Ciudad de Jaén.
- Sánchez Tomero JA. Hospital de La Princesa.
- Sánchez-Guisande Jack, D. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
- Sancho Agulló, J. Nefroclub (Hospital Dr. Peset).
- Sans Lorman, R. Hospital de Figueres.
- Sanz Boixerau, M. Hospital de Getafe.
- Sierra Bárcena, E. Club Diálisis ICN Hemodial.
- Sierra Yébenes, T. Hospital Virgen de La Salud de Toledo.
- Sigüenza Ramírez, F. Hospital Lluís Alcanyis. Xàtiva.
- Sobrado Eiján, J. Hospital Xeral-Cíes. Vigo.
- Soler Amigo, JC. Hospitalari de Manresa.
- Soler Huerto, JM. Centro de Diálisis Virgen de Los Reyes. Sevilla.
- Soriano Casas, A. Clínica Perpetuo Socorro. Elda.
- Soriano Ortega, C. Hospital Virgen de Las Nieves. Granada.
- Sousa Pérez, F. Hospital Río Carrión.
- Suria Arenas, M. Nefroclub (Hospital Dr. Peset).
- Tejada Barrigón, F. Hospital del Oriente de Asturias.
- Teruel Briones, JL. Hospital Ramón y Cajal.
- Tornero, F. Hospital Virgen de la Luz.
- Torrente Sierra, J. Club de Diálisis ICN Moncloa.
- Usón Carrasco, J. Hospital Virgen de la Luz.
- Valverde Contreras, V. Hospital General de Elda.
- Vázquez Zegri, MI. Centro de Diálisis Los Enebros.
- Vázquez Martínez, M. Clínica Virgen del Consuelo de Valencia.
- Vidau Argüelles, P. Hospital General de Asturias.
- Villacorta Mas, F. Hospital Militar de Sevilla.
- Villaverde Ares, M. Centro de Diálisis DIALCENTRO.
- Vozmediano Poyatos, MC. Centro de Diálisis Olivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valderrábano P: Concluding remarks. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 2): 19-20, 2001.
2. Portolés J: The beneficial effects of intervention in early renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 2): 12-15, 2001.
3. Eckardt KU: The create trial-building the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 16 (Supl. 2): 16-18, 2001.
4. NKF-DOQI Work Group: NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 30 (Supl. 3): S192-S240, 1997.
5. European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure: Guideline 14: causes of an inadequate response to epoetin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 5): 25-27, 2000.

6. European Survey on Anaemia Management (ESAM): *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 4): 33-42, 2000.
7. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondientes al año 1999. *Nefrología* 21: 246-252, 2001.
8. Parfrey PS y cols.: The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *JASN* 10: 1606-15, 1999.
9. Foley RN, Parfrey PS: Anemia in predialysis chronic renal failure: what are we treating? *J Am Soc Nephrol* 9 (Supl. 12): S82-4, 1998.
10. Hayashi T y cols.: Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 35 (2): 250-56, 2000.
11. Fink J y cols.: Use of erythropoietin before the initiation of dialysis and its impact on mortality. *Am J Kid Dis* 37 (2): 348-55, 2001.
12. Bailie GR, Johnson CA, Mason NA: Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 35: 1-12, 2000.
13. Collins A, Ebben J, Ma J: Frequent IV iron dosing is associated with higher infectious deaths. *J Am Soc Nephrol* 8: 190A, 1997.
14. Slonen JT, Nyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R, Salonen R: High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern finnish men. *Circulation* 86: 803-11, 1992.
15. Eschbach JW: Anemia management in chronic kidney disease: role of factors affecting epoetin responsiveness. *J Am Soc Nephrol* 13: 1412-1414, 2002.
16. Sánchez L, Del Pozo C, Torregrosa I, Albero MD, López Menchero R, Ramos JR: Ferroterapia intravenosa en hemodiálisis: comparación de dos pautas de tratamiento. *Nefrología* 21 (Supl. 2): 40, 2001.
17. Pérez-García R, Rodríguez-Benítez P, Villaverde MT, Valde-rábano F: El índice de respuesta a la eritropoyetina (IRE) es un buen marcador de adecuación en diálisis. *Nefrología* 21: 606-607, 2001.
18. Sitter T, Bergner A, Schiffel H: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1207-1211, 2000.
19. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA: Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 33: 63-72, 1999.
20. MacDougall IC, Cooper A: The inflammatory and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 1): 48-52.
21. Churchill DN, Muirhead N, Goldstein M: Probability of thrombosis of vascular access among hemodialysis patients treated with recombinant erythropoietin. *J Am Soc Nephrol* 4: 1809-1813, 1994.
22. Christensson AG y cols.: Normalization of haemoglobin concentration with recombinant erythropoietin has minimal effect on blood haemostasis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 313-19, 2001.
23. Teruel JL y cols.: Efectos cardiovasculares de la eritropoyetina. *Nefrología* 13 (Supl. 4): 41-44, 1993.