

Original

El modelo de control de anemia: ¿ayuda al nefrólogo en la decisión terapéutica para el manejo de la anemia?

María Laura Bucalo^{a,*}, Carlo Barbieri^b, Susana Roca^a, Jasmine Ion Titapiccolo^b,
María Soledad Ros Romero^a, Rosa Ramos^c, Mercedes Albaladejo^a, Diana Manzano^a,
Flavio Mari^b y Manuel Molina^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, España

^b Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania

^c Fresenius Medical Care. Nephrocare, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2017

Aceptado el 2 de marzo de 2018

On-line el 3 de junio de 2018

Palabras clave:

Anemia

Inteligencia artificial

Enfermedad renal crónica

Hemodiálisis

Agentes estimulantes de la

eritropoyesis

Eritropoyetina

R E S U M E N

Introducción: La anemia es frecuente en los pacientes en hemodiálisis, y su tratamiento con estimulantes de la eritropoyesis (AEE) resulta complejo debido a múltiples factores.

Objetivos: Valorar la utilidad del modelo de control de anemia (MCA) en el tratamiento de la anemia en hemodiálisis.

Métodos: El MCA es un software que predice la dosis óptima de darbepoetina y hierro sacrosado para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) y ferritina deseados, emitiendo sugerencias de prescripción. Estudio realizado en clínicas de diálisis de 18 meses de duración en dos fases de intervención (FI) con MCA (FI1, n: 213; FI2, n: 218) separadas por una fase de control (FC, n: 219). El resultado primario fue el porcentaje de Hb en rango y la mediana de dosis de AEE y los resultados secundarios fueron las transfusiones, las hospitalizaciones o los acontecimientos cardiovasculares. Análisis a nivel de clínica y de pacientes valorando la variabilidad de la Hb mediante la desviación estándar (DE) de esta. También se analizaron pacientes con la mayoría de sugerencias confirmadas (grupo MCA cumplidores)

Resultados: El MCA aumentó el porcentaje de Hb en rango: 80,9% FI2 frente a 72,7% en FC, y redujo el consumo de darbepoetina (FI1: 20 [70]; FC 30 [80] µg, p = 0,032) con menor fluctuación de la Hb ($0,91 \pm 0,49$ en FC a $0,82 \pm 0,37$ g/dl en FI2; p < 0,05) mejorando en el grupo MCA cumplidores. En cuanto a los resultados secundarios, descendieron con el uso del MCA.

Conclusiones: El MCA ayuda a obtener mejores resultados de anemia en los pacientes en hemodiálisis, minimizando los riesgos del tratamiento con AEE y reduciendo costes.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: laurabucalo@gmail.com (M.L. Bucalo).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.004>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The anaemia control model: Does it help nephrologists in therapeutic decision-making in the management of anaemia?

A B S T R A C T

Keywords:

Anaemia
Artificial intelligence
Chronic kidney disease
Haemodialysis
Erythropoiesis-stimulating agents
Erythropoietin

Introduction: Anaemia is common in haemodialysis patients and treating it with erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) is complex due to many factors.

Objectives: To assess the usefulness of the Anaemia Control Model (ACM) in the treatment of anaemia in haemodialysis.

Methods: ACM is a software that predicts the optimal dose of darbepoetin and iron sucrose to achieve target haemoglobin (Hb) and ferritin levels, and makes prescription suggestions. Study conducted in dialysis clinics lasting 18 months with two intervention phases (IPs) with ACM (IP1, n: 213; IP2, n: 218) separated by a control phase (CP, n: 219). The primary outcome was the percentage of Hb in range and the median dose of ESAs, and the secondary outcomes were transfusion, hospitalisation and cardiovascular events. Clinical and patient analyses were performed. Hb variability was assessed by the standard deviation (SD) of the Hb. We also analysed the patients with most of the suggestions confirmed (ACM compliant group). **Results:** ACM increased the percentage of Hb in range: 80.9% in IP2, compared with 72.7% in the CP and reduced the intake of darbepoetin (IP1: 20 [70]; CP 30 [80] μg $P = 0.032$) with less Hb fluctuation (0.91 ± 0.49 in the CP to 0.82 ± 0.37 g/dl in IP2, $P < 0.05$), improving in the ACM compliant group. The secondary outcomes decreased with the use of ACM.

Conclusions: ACM helps to obtain better anaemia results in haemodialysis patients, minimising the risks of treatment with ESAs and reducing costs.

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La presencia de anemia es una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad renal crónica (ERC), siendo su principal causa la deficiencia de eritropoyetina^{1,2}.

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) para corregirla es una práctica ampliamente extendida que ha permitido, desde su inicio, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la necesidad de transfusiones³⁻⁵.

Sin embargo, a día de hoy, el manejo de la anemia renal por parte del nefrólogo es todo un desafío, debido a la complejidad del escenario clínico y a la heterogeneidad de la población renal.

A raíz de la evidencia científica publicada en los últimos años en relación con la seguridad cardiovascular de los pacientes tratados con AEE⁶⁻¹⁰, las guías vigentes, recomiendan utilizar la mínima dosis necesaria para evitar el uso de transfusiones y mantener los niveles de hemoglobina (Hb) entre el estrecho rango terapéutico de 10 y 12 g/dl, condición que complica más el escenario^{2,11,12}.

Es conocido que, a pesar del esfuerzo continuo por mantener estos niveles estables, dentro de los márgenes de Hb recomendados la mayoría de los pacientes tratados con AEE experimentan algún grado de fluctuación de los niveles de Hb a lo largo del tiempo¹³⁻¹⁶.

Esta variabilidad parece no ser despreciable. Ebben et al.¹⁵ describen que a lo largo de un seguimiento de 6 meses solo un 10% de los pacientes mantenían niveles de Hb entre un rango específico y el 90% restante experimentaban algún grado de fluctuación entre los diferentes rangos establecidos.

Fluctuaciones cíclicas de la Hb también fueron descritas en un 90% de los pacientes analizados por Fishbane y Berns¹⁷. Aunque controvertido, la variabilidad de la Hb se ha relacionado con peores resultados clínicos, principalmente en pacientes en hemodiálisis^{15,18-20}, existiendo actualmente dudas acerca de su definición, cuantificación^{18,19,21-23}, causas y significado clínico²⁴⁻³⁰.

Otro problema importante en este escenario son los regímenes de dosis y la resistencia a los AEE. Utilizar la menor dosis necesaria es conveniente para prevenir posibles efectos desfavorables derivados de dosis elevadas como hipertensión arterial, déficit de hierro o eventos tromboticos, y aunque controvertido pero no menos importante, progresión tumoral y de retinopatía diabética^{16,31}. Esta situación no siempre es posible debido a la presencia de resistencia a los AEE presente en aproximadamente el 10 al 20% de los pacientes con ERC avanzada y asociada a diferentes patologías intercurrentes así como a un estado inflamatorio crónico³²⁻³⁴. A día de hoy existe escasez de evidencia científica y ausencia de protocolos clínicos sobre cuál es la estrategia más óptima para tratar la anemia y el déficit de hierro. Algunos autores apuntan a monitorizaciones más frecuentes de Hb para lograr reducir la variabilidad y el consumo de AEE, teniendo en cuenta la pérdida de sangre y los costes que conlleva esta práctica; la evidencia científica actual no es suficiente para formular recomendaciones clínicas^{35,36}.

Según estudios de los últimos años, la utilización de modelos computarizados de anemia basados en algoritmos predictivos podría mejorar el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis³⁷⁻³⁹.

Recientemente se ha publicado en *Kidney International* un estudio retrospectivo, internacional, en el que hemos

participado, donde se usa un modelo de inteligencia artificial para guiar el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis⁴⁰. En este estudio, el modelo de control de anemia (MCA) logra aumentar el porcentaje de pacientes con Hb en rango, disminuir considerablemente la variabilidad de la Hb y reducir los costes del tratamiento. A la vista de los excelentes resultados obtenidos pero existiendo cierto grado de discrepancia entre las recomendaciones de MCA y la visión del nefrólogo, decidimos realizar un estudio prospectivo para evaluar el impacto de la aplicación de MCA en nuestra población de pacientes en hemodiálisis.

Pacientes y métodos

Modelo de control de anemia

MCA es un software concebido como una herramienta de ayuda al clínico en la toma de decisiones en la prescripción de AEE y hierro para el tratamiento de la anemia renal en los pacientes en hemodiálisis. Es un modelo de red neuronal artificial que utiliza datos actualizados e individuales de pacientes y predice valores de Hb en función de estos a través de un algoritmo de prescripción de darbepoetina y hierro. MCA integra datos (a través de un módulo de interfase automático integrado en el sistema de datos clínicos de FMC, EuCliD[®]) antropométricos como sexo y talla que extrae del momento de admisión, los últimos datos analíticos que incluyen Hb, ferritina, índice de saturación de transferrina (IST), calcio, fósforo, sodio, potasio, leucocitos, proteína C reactiva (PCR), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y albúmina, datos de la última sesión de diálisis como peso seco, peso prediálisis y Kt/V medido por *Online Clearance Monitoring* (OCM) y dosis de darbepoetina y hierro utilizadas en los últimos 90 días, así también como el cambio de Hb respecto al mes previo.

Cada vez que MCA recoge una entrada de valor de Hb, el programa genera una sugerencia de prescripción de darbepoetina y de hierro sacarosa (Venofer[®]) en el caso de acompañarse de datos de cinética de hierro. Esta sugerencia es una recomendación que siempre requiere la validación del clínico para ser confirmada o rechazada. Si la sugerencia es rechazada, el clínico debe formular una prescripción diferente e indicar la causa de la no confirmación dentro de unos supuestos clínicos (*Anexo*). MCA considera temporalmente no elegibles para aplicar el modelo a pacientes en las siguientes situaciones: menores de 18 años, admisión en la clínica menor a 90 días, transfusión en los últimos 90 días o número insuficiente de sesiones de diálisis (al menos 27 de las 39 esperadas), ya sea por hospitalización o por vacaciones.

Diseño del estudio y análisis estadístico

MCA se puso en marcha en las clínicas de diálisis de FMC Servicios Murcia de Cartagena y San Pedro del Pinatar en junio de 2014. El uso de MCA se interrumpió posteriormente durante 6 meses (noviembre de 2014-abril de 2015) y se reanudó en mayo de 2015: el periodo de interrupción se considera la *fase de control*; por lo tanto, el estudio se llevó a cabo durante un total de 18 meses (mayo de 2014-octubre de 2015). El primer período

(mayo de 2014-octubre de 2014) se considera la *fase de intervención 1*, durante la que los nefrólogos utilizan el soporte MCA para el tratamiento de la anemia. El segundo período (noviembre de 2014-abril de 2015) se considera la *fase de control*, en la que el tratamiento de la anemia se lleva a cabo de manera tradicional sin el soporte MCA, con el método de ensayo-error para obtener cifras de Hb entre 10 y 12 g/dl, según protocolo de las clínicas basado en las *European Best Practice Guidelines for Anaemia in patients with Chronic Renal Failure*⁴¹.

En el tercer período (mayo de 2015-octubre de 2015), o *fase de intervención 2*, los nefrólogos nuevamente utilizan el soporte MCA para el manejo de la anemia.

Durante el estudio se respetó el plan de analíticas preestablecido en ambas clínicas, midiendo Hb mensual y cinética de hierro bimensual (ferritina e IST). Por otro lado, los controles de pureza del agua fueron realizados también según protocolo de FMC, siendo similares en las diferentes fases del estudio y acordes con las recomendaciones de las guías de la Sociedad Española de Nefrología vigentes en ese momento sobre el líquido de diálisis⁴². Asimismo, tanto en la Clínica de Cartagena como en la de San Pedro del Pinatar se dispone de agua ultrapura para la realización de tratamientos de hemodiafiltración (HDF) online.

Los efectos del uso de MCA fueron evaluados de forma general a nivel de la clínica y a nivel del paciente.

A nivel de la clínica, se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años con al menos un tratamiento de hemodiálisis y una determinación de Hb en cada una de las clínicas del estudio durante la fase de control o de intervención. De este modo, 213 pacientes se incluyeron en la fase de intervención 1, 219 en la fase de control y 218 en la fase de intervención 2. El porcentaje de valores de Hb en rango y la mediana de dosis de AEE administrada (expresada como dosis/paciente/kg/mes o dosis/paciente/mes) fueron el resultado primario. Se consideró Hb en rango a los valores de Hb comprendidos entre 10 y 12 g/dl, o > 12 g/dl en ausencia de tratamiento con AEE (es decir, sin AEE desde al menos 35 días antes de la medición).

Los resultados se calcularon para toda la población como una medida del impacto global de MCA. Además, se realizó un subanálisis centrado solo en las sugerencias de MCA confirmadas, es decir, se aislaron las mediciones de Hb y las dosis de fármacos que resultaron de las recomendaciones aceptadas.

El resultado secundario incluyó la necesidad de transfusión y la de hospitalización, la ocurrencia de eventos cardiovasculares o la muerte. Los eventos cardiovasculares se definieron como la presencia de alguna de las siguientes condiciones: muerte o aparición de patología cardíaca o cerebrovascular o ingresos debidos a esta causa.

Estos se identificaron extrayendo las entradas en la historia clínica identificadas por un código ICD-10 comprendido en el intervalo I00-I99, exceptuando los códigos de I80 a I89 relativos a enfermedades de las venas, vasos y nódulos linfáticos.

Para el análisis a nivel de pacientes, dentro de la cohorte definida anteriormente, se seleccionaron solo los pacientes con al menos 5 mediciones de Hb en el centro de diálisis estudiado durante la fase considerada. Este requerimiento fue motivado por la necesidad de tener un número relevante de mediciones de Hb para cada paciente y así poder evaluar la fluctuación de las mismas a lo largo del tiempo: 173 pacientes en la fase de intervención 1; 184 pacientes en la fase de

Tabla 1 – Características clínicas de la población estudiada en las distintas fases

	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1 ^a	p2 ^b
N.º total de pacientes	213	219	218		
Edad (años; media ± DE)	66,29 ± 14,82	67,05 ± 14,54	67,15 ± 14,70	NS	NS
Sexo (n, % hombres)	147 (69,01%)	151 (68,95%)	146 (66,97%)	NS	NS
Pacientes iniciando TSR (n, %)	23 (10,80%)	14 (6,39%)	14 (6,42%)	NS	NS
Comorbilidades (n, %)					
Diabetes	75 (35,21%)	82 (37,44%)	84 (38,53%)	NS	NS
Índice de comorbilidad de Charlson (media ± DE)	6,43 ± 2,76	6,45 ± 2,66	6,47 ± 2,64	NS	NS
Etiología de la ERC (n, %)					
Diabetes	40 (18,78%)	45 (20,55%)	44 (20,18%)	NS	NS
Hipertensión	35 (16,43%)	36 (16,44%)	34 (15,60%)	NS	NS
Glomerular	42 (19,72%)	38 (17,35%)	36 (16,51%)	NS	NS
Obstruccion/nefritis intersticial crónica	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	NS	NS
Enfermedad renal poliquística	11 (5,16%)	12 (5,48%)	11 (5,05%)	NS	NS
Otra	85 (39,91%)	88 (40,18%)	93 (42,66%)	NS	NS
Acceso vascular (n, %)					
Fistula nativa	150 (70,42%)	151 (68,95%)	163 (74,77%)	NS	NS
Catéter	58 (27,23%)	64 (29,22%)	49 (22,48%)	NS	NS
Fistula protésica	5 (2,35%)	4 (1,83%)	6 (2,75%)	NS	NS
Modalidad de tratamiento (n, %)					
HDF online	141 (66,20%)	115 (52,51%)	112 (51,38%)	0,004	NS
HD de alto flujo	72 (33,80%)	104 (47,49%)	106 (48,62%)	0,004	NS
Laboratorio					
Hemoglobina (g/dl; media ± DE)	11,34 ± 1,10	11,34 ± 1,14	11,37 ± 1,22	NS	NS
Albumina (g/dl; media ± DE)	3,93 ± 0,29	3,84 ± 0,29	3,84 ± 0,27	0,001	NS
Calcio (mg/dl; media ± DE)	9,14 ± 0,41	9,30 ± 0,44	9,22 ± 0,46	< 0,001	NS
Fosfato (mg/dl; media ± DE)	4,06 ± 0,93	4,26 ± 0,98	4,13 ± 0,88	0,037	NS
Potasio (mmol/l; media ± DE)	4,78 ± 0,59	4,72 ± 0,57	4,82 ± 0,59	NS	NS
Ferritina (ng/ml; mediana, RIC)	459,00 [416,00]	511,00 [422,13]	457,50 [350,88]	0,005	NS
Índice de saturación de transferrina (%; mediana, RIC)	32,50 [17,00]	30,00 [15,00]	31,00 [16,50]	0,0006	NS
PTH (ng/l; mediana, RIC)	222,00 [190,00]	242,00 [213,63]	225,00 [220,50]	NS	NS
PCR (mg/l; mediana, RIC)	5,23 [9,41]	6,68 [10,39]	4,66 [7,58]	NS	0,009
Sobrehidratación (l; media ± DE)	1,74 ± 1,29	1,50 ± 1,33	1,88 ± 1,34	NS	0,004

^a p1 se refiere a la comparación entre la fase de intervención 1 y la de control 2.

^b p2 se refiere a la comparación entre la fase de control y la fase de intervención. HD, hemodiálisis; HDF, hemodiafiltración.

control; 188 pacientes en la fase de intervención 2. La variabilidad individual de la Hb se estimó mediante la desviación estándar (DE) de la Hb en las tres fases.

Dado que durante las fases de intervención solo una porción de los valores de Hb resultó de las sugerencias aceptadas (no todos los pacientes fueron elegibles temporalmente para MCA), para evaluar de forma más precisa la contribución de MCA consideramos el porcentaje de valores de Hb en rango y el consumo de AEE discriminando cuando las sugerencias de MCA fueron confirmadas, rechazadas o nulas.

Los mismos parámetros se evaluaron también en la subpoblación de pacientes con mayoría de sugerencias aceptadas, es decir, los pacientes en los que la proporción de sugerencias confirmadas fuera al menos 2/3 (~66%) (grupo MCA cumplidores: n = 111 pacientes en la fase de intervención 1, n = 154 pacientes en la fase de intervención 2).

Por último, los resultados primarios fueron analizados separadamente en grupos de pacientes según el acceso vascular (fistula arteriovenosa nativa, protésica o catéter).

El análisis estadístico se realizó en Matlab[®]. Para comparar variables de distribución normal se utilizó el t-test, y el test de Wilcoxon para variables de distribución no normal. El test de Fisher se usó para proporciones. Los datos son expresados

en media ± desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC) según la variable. Para todos los test, un valor de p < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Resultados a nivel de centro de diálisis

La **tabla 1** muestra las características basales de los pacientes con ERC en hemodiálisis que participaron en el estudio.

El resultado primario (porcentaje de Hb en rango y consumo de AEE) y el resultado secundario (muertes, hospitalizaciones, eventos cardiovasculares y transfusiones) se presentan en la **tabla 2**. Durante la fase de control, el consumo mensual de darbepoetina aumentó un 33% en toda la población (de 20 µg/mes [70] en la fase de intervención 1 a 30 µg/mes [80], p = 0,032) y se redujo nuevamente en la fase de intervención 2 pero sin llegar a la significación estadística (20 µg/mes [80] p = NS), mientras que al mismo tiempo el porcentaje de valores de Hb en rango descendió un 5,5% (de 78,2 a 72,7%, p = 0,002) y luego aumentó un 8,2% (de 72,7 a 80,9%, p < 0,001) respectivamente con la reintroducción de MCA. Al analizar los resultados de sugerencias aceptadas, los dos parámetros mostraron una mejoría

Tabla 2 – Resultados primarios y secundarios a nivel de centro de diálisis

	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1	p2
Hb en rango (n, %)					
Todas las mediciones de Hb	873 (78,23%)	853 (72,72%)	948 (80,89%)	0,002	< 0,001
Sugerencias aceptadas [a]	595 (85,37%)		819 (86,21%)		
Sugerencias rechazadas [b]	122 (67,78%)		3 (37,50%)		
Sin sugerencia [c]	156 (65,27%)		126 (58,88%)		
Hb por encima de rango (n, %)					
Todas las mediciones de Hb	92 (8,24%)	159 (13,55%)	87 (7,42%)	< 0,001	< 0,001
Sugerencias aceptadas	32 (4,59%)		62 (6,53%)		
Sugerencias rechazadas	32 (17,78%)		1 (12,50%)		
Sin sugerencia	28 (11,72%)		24 (11,21%)		
Hb por debajo de rango (n, %)					
Todas las mediciones de Hb	151 (13,53%)	161 (13,73%)	137 (11,69%)	NS	NS
Sugerencias aceptadas	70 (10,04%)		69 (7,26%)		
Sugerencias rechazadas	26 (14,44%)		4 (50,00%)		
Sin sugerencia	55 (23,01%)		64 (29,91%)		
Consumos (mediana, RIC)					
Darbepoetina por mes por paciente por kg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$)	0,32 [1,06]	0,39 [1,15]	0,35 [1,14]	0,039	NS
Darbepoetina por mes por paciente ($\mu\text{g}/\text{m}$)	20,00 [70,00]	30,00 [80,00]	20,00 [80,00]	0,035	NS
Sugerencias aceptadas	10,00 [40,00]		20,00 [60,00]		
Sugerencias rechazadas	60,00 [70,00]		240,00 [365,00]		
Sin sugerencia	30,00 [90,00]		60,00 [120,00]		
Hierro por mes por paciente (mg/m)	100,00 [200,00]	150,00 [300,00]	100,00 [200,00]	NS	<0,001
Sugerencias aceptadas	100,00 [200,00]		100,00 [200,00]		
Sugerencias rechazadas	125,00 [200,00]		100,00 [200,00]		
Sin sugerencia	100,00 [300,00]		100,00 [400,00]		
Resultados secundarios					
Muertes (n, %)	3 (1,41%)	12 (5,48%)	6 (2,75%)	0,032	NS
Eventos cardiovasculares (incidencia/1.000 pacientes-año)	847,50	626,09	441,23	0,009	0,02
Días de hospitalización (incidencia/1.000 pacientes- año)	7669,34	7995,47	6372,19	NS	<0,001
Transfusiones (incidencia/1.000 pacientes-año)	83,70	102,64	61,57	NS	NS

Fase de intervención 1:

[a] Mediciones de Hb (n = 697) siguiendo las sugerencias que fueron aceptadas por el facultativo.

[b] Mediciones de Hb (n = 180) siguiendo las sugerencias de MCA que fueron rechazadas por el facultativo

[c] Mediciones de Hb (n = 239) que fueron no elegibles por MCA

Fase de intervención 2:

[a] Mediciones de Hb (n = 950) siguiendo las sugerencias de MCA que fueron aceptadas por el facultativo

[b] Mediciones de Hb (n = 8) siguiendo las sugerencias de MCA que fueron rechazadas por el facultativo

[c] Mediciones de Hb (n = 214) que fueron no elegibles por MCA.

decisiva (85,4% de valores de Hb en rango con una mediana de uso de darbepoetina = 10 $\mu\text{g}/\text{mes}$ [40] en la fase de intervención 1 y 86,2% de valores de Hb en rango con una mediana de darbepoetina = 20 $\mu\text{g}/\text{mes}$ [60] en la fase de intervención 2).

El porcentaje de mediciones de Hb por encima de rango fue más elevado durante la fase en la que no se usó MCA en comparación con las fases de intervención (fase intervención 1: 8,24%; fase de control: 13,55%, $p1 < 0,001$; fase de intervención 2: 7,42%, $p2 < 0,001$); este efecto fue aún más notable cuando se consideraron solo los resultados de laboratorio derivados de las sugerencias aceptadas de MCA.

El consumo de hierro mensual por paciente también descendió a lo largo de los dos periodos de intervención, pero este descenso solo fue significativo en la fase de intervención 2 (fase intervención 1: 100 mg/m [200], fase de control: 150 mg/m [300] $p1 = \text{NS}$, fase de intervención 2: 100 mg/m [200] $p2 < 0,001$).

Se observan diferencias analíticas relevantes a lo largo del estudio. A destacar que durante las fases de intervención los pacientes presentan niveles más bajos de PCR (fase de intervención 2: 4,66 mg/l; fase de control: 6,68 mg/l, $p = 0,009$) y de ferritina (fase de intervención 1: 459 ng/ml; fase de control, 511 ng/ml, $p = 0,005$) y niveles más elevados de albúmina (fase de intervención 1: 3,93 g/dl; fase de control: 3,84 g/dl, $p = 0,001$). Además, durante la primera fase de uso de MCA se realizan un número mayor de tratamientos de HDF, no existiendo diferencias significativas en el resto de periodos del estudio (fase de intervención 1: 66,2%, $p1 = 0,004$; fase de control: 52,51%; fase de intervención 2: 51,38% $p2 = \text{NS}$).

El efecto del acceso vascular en el resultado primario se analizó separadamente. Los resultados se presentan utilizando los mismos indicadores pero divididos en dos categorías: fístula arteriovenosa (FAV) nativa o protésica versus catéter en la [tabla 3](#). Es llamativo que solo en el grupo de

Tabla 3 – Resultados primarios a nivel centro de diálisis según el acceso vascular

	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1 ^a	p2 ^b
Pacientes con fistula					
<i>Hb en rango (n, %)</i>					
Todas las mediciones de Hb	683 (82,99%)	643 (73,32%)	765 (83,61%)	< 0,001	< 0,001
Sugerencias aceptadas [c]	467 (88,95%)		685 (87,48%)		
Sugerencias rechazadas [d]	103 (73,57%)		3 (50,00%)		
Sin sugerencia [e]	113 (71,52%)		77 (61,11%)		
<i>Hb por encima de rango(n, %)</i>					
Todas las mediciones de Hb	60 (7,29%)	119 (13,57%)	60 (6,56%)	< 0,001	< 0,001
Sugerencias aceptadas	22 (4,19%)		48 (6,13%)		
Sugerencias rechazadas	19 (13,57%)		0 (0,00%)		
Sin sugerencia	19 (12,03%)		12 (9,52%)		
<i>Hb por debajo de rango (n, %)</i>					
Todas las mediciones de Hb	80 (9,72%)	115 (13,11%)	90 (9,84%)	0,03	0,03
Sugerencias aceptadas	36 (6,86%)		50 (6,39%)		
Sugerencias rechazadas	18 (12,86%)		3 (50,00%)		
Sin sugerencia	26 (16,46%)		37 (29,37%)		
<i>Consumos (mediana, RIC)</i>					
Darbepoetina por mes por paciente por kg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mes}$)	0,23 [0,87]	0,31 [1,05]	0,26 [0,94]	0,01	NS
Hierro por mes por paciente por kg ($\text{mg}/\text{kg}/\text{mes}$)	1,97 [3,67]	2,03 [4,35]	1,27 [2,84]	NS	< 0,001
Darbepoetina por mes por paciente ($\mu\text{g}/\text{m}$)	20,00 [60,00]	20,00 [72,50]	20,00 [60,00]	0,01	NS
Hierro por mes por paciente (mg/mes)	125,00 [300,00]	200,00 [300,00]	100,00 [200,00]	NS	< 0,001
Pacientes con catéter					
<i>Hb en rango (n, %)</i>					
Todas las mediciones de Hb	187 (64,93%)	210 (70,95%)	182 (71,09%)	NS	NS
Sugerencias aceptadas [f]	128 (74,42%)		134 (80,24%)		
Sugerencias rechazadas [g]	19 (47,50%)		0 (0,00%)		
Sin sugerencia [h]	40 (52,63%)		48 (55,17%)		
<i>Hb por encima de rango (n, %)</i>					
Todas las mediciones de Hb	32 (11,11%)	40 (13,51%)	27 (10,55%)	NS	NS
Sugerencias aceptadas	10 (5,81%)		14 (8,38%)		
Sugerencias rechazadas	13 (32,50%)		1 (50,00%)		
Sin sugerencia	9 (11,84%)		12 (13,79%)		
<i>Hb por debajo de rango (n, %)</i>					
Todas las mediciones de Hb	69 (23,96%)	46 (15,54%)	47 (18,36%)	0,01	NS
Sugerencias aceptadas	34 (19,77%)		19 (11,38%)		
Sugerencias rechazadas	8 (20,00%)		1 (50,00%)		
Sin sugerencia	27 (35,53%)		27 (31,03%)		
<i>Consumos (mediana, RIC)</i>					
Darbepoetina por mes por paciente por kg ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mes}$)	0,69 [1,69]	0,60 [1,49]	0,74 [1,64]	NS	NS
Hierro por mes por paciente por kg ($\text{mg}/\text{kg}/\text{mes}$)	1,98 [3,77]	1,97 [4,55]	1,63 [3,52]	NS	0,005
Darbepoetina por mes por paciente ($\mu\text{g}/\text{mes}$)	50,00 [120,00]	40,00 [90,00]	50,00 [110,00]	NS	NS
Hierro por mes por paciente (mg/mes)	100,00 [200,00]	100,00 [300,00]	100,00 [200,00]	NS	0,003

Tabla 3 – (continuación)

	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1 ^a	p2 ^b
Darbeopetina por mes por paciente (μ g/mes)	50,00 [120,00]	40,00 [90,00]	50,00 [110,00]	NS	NS
Hierro por mes por paciente (mg/mes)	100,00 [200,00]	100,00 [300,00]	100,00 [200,00]	NS	0,003

^a p1: se refiere a la comparación entre la fase de intervención 1 y la de control.
^b p2: se refiere a la comparación entre la fase de control y la fase de intervención 2.

FAV. Fase de intervención 1:
 [c] Mediciones de Hb (n = 525) siguiendo las sugerencias de anemia que fueron aceptadas por el facultativo.
 [d] Mediciones de Hb (n = 140) siguiendo las sugerencias de anemia que fueron rechazadas por el facultativo.
 [e] Mediciones de Hb (n = 158) que fueron MCA no elegibles.

FAV. Fase de intervención 2:
 [c] Mediciones de Hb (n = 783) siguiendo las sugerencias de anemia que fueron aceptadas por el facultativo.
 [d] Mediciones de Hb (n = 6) siguiendo las sugerencias de anemia que fueron rechazadas por el facultativo.
 [e] Mediciones de Hb (n = 126) que fueron MCA no elegibles.

Catéter. Fase de intervención 1:
 [f] Mediciones de Hb (n = 172) siguiendo las sugerencias de MCA que fueron aceptadas por el facultativo.
 [g] Mediciones de Hb (n = 40) siguiendo las sugerencias de MCA que fueron rechazadas por el facultativo.
 [h] Mediciones de Hb (n = 76) que fueron MCA no elegibles.

Catéter. Fase de intervención 2:
 [f] Mediciones de Hb (n = 167) siguiendo las sugerencias de anemia que fueron aceptadas por el facultativo.
 [g] Mediciones de Hb (n = 2) siguiendo las sugerencias de anemia que fueron rechazadas por el facultativo.
 [h] Mediciones de Hb (n = 87) que fueron MCA no elegibles.

pacientes con FAV el consumo de darbeopetina varía a lo largo de las diferentes etapas del estudio; así, aumenta un 34% durante la fase de control y desciende un 16% tras retomar el uso de MCA durante la fase de intervención 2. En el grupo de pacientes con catéter, el consumo de darbeopetina no se modificó tras la entrada de MCA y además fue un 30% más elevado comparado con el consumo en el grupo con FAV.

Respecto a los resultados secundarios, se observa que la incidencia de eventos cardiovasculares mostró un descenso mantenido a lo largo del tiempo que no parece ser dependiente del uso de MCA (fase de intervención 1: 847,50/1.000 pacientes-año, fase de control: 626,09/1.000 pacientes-año, $p_1=0,009$; fase de intervención 2: 441,23/1.000 pacientes-año, $p_2=0,002$). Respecto al evento muerte, si bien parece ser menor durante las fases de intervención, solo resulta significativo al comparar la fase de intervención 1 con la fase de control (fase intervención 1: 1,45%; fase de control, 5,48%, $p_1=0,032$; fase intervención 2: 2,75%, $p_2=NS$). El número de pacientes que requirieron transfusiones a lo largo del estudio fue similar en los tres períodos.

Resultados a nivel de pacientes

La [tabla 4](#) muestra las características de la cohorte de pacientes considerada para el análisis a este nivel (todos los pacientes seleccionados en la fase de intervención 1, fase de control y fase de intervención 2, así como los pacientes pertenecientes al grupo MCA cumplidores tanto de la fase de intervención 1 como 2). Tras la entrada de MCA, en la fase de intervención 2 se observa un descenso significativo en la fluctuación de la Hb (de $0,91 \pm 0,49$ a $0,82 \pm 0,37$ g/dl; $p=0,04$), así como un aumento significativo del porcentaje de pacientes

con al menos 2/3 de sus valores de Hb en rango (de 70,1 a 84%; $p=0,001$).

Estos resultados son confirmados y acentuados cuando nos centramos en los resultados del grupo MCA cumplidores. Para estos pacientes, la fluctuación de la Hb en las fases de intervención fue aún menor, pero solo significativa en la fase de intervención 2 ($0,83 = 0,41$ g/dl en la fase de intervención 1, $p=NS$; $0,77 \pm 0,35$ g/dl en la fase de intervención 2, $p < 0,001$) y se observa un incremento en el porcentaje de pacientes con la mayoría de valores de Hb en rango (84,7% en la fase de intervención 1, $p=0,005$; 90,3% en la fase de intervención 2, $p < 0,001$).

Los resultados secundarios también tendieron a disminuir durante el uso de MCA, particularmente en el grupo MCA cumplidores, en los que se puede ver un descenso significativo de la incidencia de transfusiones y días de hospitalización por 1.000 pacientes-año (aunque esto no se confirme en el análisis global). Por otro lado, los eventos cardiovasculares muestran una tendencia a la baja a lo largo del tiempo que no parece ser dependiente del uso de MCA.

Los resultados primarios según el acceso vascular a nivel paciente se pueden ver en la [tabla 5](#). Los datos se presentan divididos en dos categorías: FAV nativa/protésica versus catéter. En el grupo de pacientes con FAV, durante la fase de intervención 2 se aprecia un descenso de la variabilidad de la Hb ($0,88 \pm 0,44$ a $0,77 \pm 0,35$, $p=0,02$), así como un incremento del porcentaje de pacientes con Hb en rango (71,85 a 86,67%, $p=0,002$). Esto resulta más notable en el grupo de sugerencias confirmadas (grupo MCA cumplidores), donde la variabilidad de la Hb se reduce aún más, llegando a $0,74 \pm 0,34$ en la segunda fase de intervención, mientras que el porcentaje de pacientes con $>66,6\%$ de Hb en rango supera el 90% durante las dos fases de intervención. El consumo de darbeopetina fue más elevado durante la fase de control, mientras

Tabla 4 – Resultados primarios y secundarios a nivel paciente y grupo MCA cumplidores

	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1	p2
Todos los pacientes	173 pacientes	184 pacientes	188 pacientes		
<i>Resultados primarios</i>					
DE Hb (g/dl; media, DE)	0,85 ± 0,38	0,91 ± 0,49	0,82 ± 0,37	NS	0,04
Pacientes con > 66,6% de Hb en rango (n, %)	135 (78,03%)	129 (70,11%)	158 (84,04%)	NS	0,001
Mediana de dosis de darbepoetina (μg; mediana, RIC)	20,00 [61,62]	32,50 [80,00]	20,00 [70,00]	NS	NS
Delta absoluto medio de la dosis de darbepoetina ^a (μg; mediana, RIC)	20,00 [60,00]	30,00 [80,00]	22,50 [80,00]	NS	NS
<i>Resultados secundarios</i>					
Pacientes con eventos cardiovasculares (n, %)	52 (30,06%)	35 (19,02%)	17 (9,04%)	0,01	0,006
Eventos cardiovasculares (incidencia/1.000 pacientes-año)	736,00	536,57	254,98	0,01	< 0,001
Días de hospitalización (incidencia/1.000 pacientes-año)	6.425,44	7.195,75	5.443,29	NS	< 0,001
Transfusiones (incidencia/1.000 pacientes-año)	81,78	111,78	66,52	NS	NS
Grupo MCA cumplidores	111 pacientes	184 pacientes	154 pacientes		
<i>Resultados primarios</i>					
DE Hb (g/dl; media, DE)	0,83 ± 0,41	0,91 ± 0,49	0,77 ± 0,35	NS	0,002
Pacientes con > 66,6% de Hb en rango (n, %)	94 (84,68%)	129 (70,11%)	139 (90,26%)	0,005	< 0,001
Mediana de dosis de darbepoetina (μg; mediana, RIC)	10,00 [45,00]	32,50 [80,00]	17,50 [55,00]	< 0,001	0,014
Delta medio absoluto de la dosis de darbepoetina ^a (μg; mediana, RIC)	5,00 [40,00]	30,00 [80,00]	15,00 [60,00]	< 0,001	0,02
<i>Resultados secundarios</i>					
Pacientes con eventos cardiovasculares (n, %)	31 (27,93%)	35 (19,02%)	14 (9,09%)	NS	0,01
Eventos cardiovasculares (incidencia/1.000 pacientes-año)	704,63	536,57	241,77	NS	< 0,001
Días de hospitalización (incidencia/1.000 pacientes-año)	4.914,36	7.195,75	3.935,42	< 0,001	< 0,001
Transfusiones (incidencia/1.000 pacientes-año)	18,07	111,78	0,00	0,02	< 0,001

^a Delta absoluto de la dosis de darbepoetina: la diferencia absoluta entre una dosis y la siguiente.

que se redujo el porcentaje de pacientes con Hb en rango. El grupo de pacientes con catéter mostró un mayor consumo de darbepoetina frente al grupo de FAV, sin sufrir modificaciones significativas a lo largo de las diferentes fases del estudio.

Discusión

En este estudio prospectivo, llevado a cabo en las clínicas de diálisis de Cartagena y San Pedro del Pinatar, se comparan los resultados de anemia obtenidos durante la implementación de un software de ayuda al nefrólogo para el tratamiento de la anemia en pacientes en hemodiálisis frente a la toma de decisiones mediante el ajuste convencional de ensayo-error.

Analizando los resultados a nivel de centro de diálisis, de forma general se observa un claro empeoramiento de los resultados primarios durante la fase de control, con menor porcentaje de pacientes con Hb en rango cuando no se utiliza el programa, confirmando el efecto positivo de MCA, siendo este efecto más evidente si analizamos los resultados derivados de recomendaciones confirmadas.

Respecto a los resultados a nivel de pacientes, MCA logra un mayor número de pacientes con Hb en rango y una menor variabilidad de la misma, siendo esto más evidente al analizar

el grupo MCA cumplidores. Así podemos decir que el ajuste de tratamiento de la anemia con la ayuda de MCA se traduce en un consumo más eficiente de darbepoetina. Al mismo tiempo, existen diferentes factores, derivados de las características de la población, que pudieran influir en los resultados obtenidos. En este sentido podemos remarcar que durante las fases de intervención parece existir un menor estado de inflamación, como se puede ver reflejado en los niveles encontrados de PCR, ferritina y albúmina. Otro factor condicionante de esta situación es el menor número de catéteres observado durante estas fases y las diferencias en la modalidad del TSR con un mayor número de HDF durante la primera fase del estudio. Todos estos factores pueden condicionar mejores resultados de anemia, independientemente de MCA.

La inflamación es un factor de riesgo conocido que se ha involucrado en la variabilidad de la Hb y en un mayor índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE)^{27,34}. Tanto Dellanna et al.⁴³ como Mueller et al.⁴⁴ analizan los datos de una amplia cohorte de pacientes en hemodiálisis, encontrando que menores niveles de PCR se asocian a mejores resultados de anemia, sin hallar diferencias significativas en ferritina, saturación de transferrina o parámetros de diálisis. En la misma línea, Molina et al.³⁴ describen un descenso significativo de los niveles de PCR e IRE con el uso de agua ultrapura en pacientes en hemodiálisis de alto flujo.

Tabla 5 – Resultado primario a nivel paciente según acceso vascular

	Fístula nativa o protésica					CATÉTER				
	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1	p2	Fase de intervención 1	Fase de control	Fase de intervención 2	p1	p2
Todos los pacientes, n	130 pacientes	135 pacientes	150 pacientes			43 pacientes	49 pacientes	38 pacientes		
Hb DE (g/dl; media ± DE)	0,79 ± 0,33	0,88 ± 0,44	0,77 ± 0,35	NS	0,02	1,02 ± 0,48	1,00 ± 0,58	1,00 ± 0,41	NS	NS
Pacientes con más de 66,6% Hb en rango (n, %)	109 (83,85%)	97 (71,85%)	130 (86,67%)	0,02	0,002	26 (60,47%)	32 (65,31%)	28 (73,68%)	NS	NS
Mediana de dosis de Darbe (μg; mediana, RIC)	15,00 [55,00]	25,00 [75,00]	20,00 [65,00]	NS	NS	50,00 [101,25]	40,00 [73,75]	40,00 [95,00]	NS	NS
Delta absoluto de dosis de Darbe ^a (μg; mediana, RIC)	10,00 [50,00]	20,00 [80,00]	20,00 [70,00]	NS	NS	40,00 [86,25]	40,00 [82,50]	40,00 [110,00]	NS	NS
Grupo MCA cumplidores ^b , n	82 pacientes	135 pacientes	131 pacientes			29 pacientes	49 pacientes	23 pacientes		
Hb DE (g/dl; media ± DE)	0,74 ± 0,31	0,88 ± 0,44	0,74 ± 0,34	0,01	0,006	1,08 ± 0,53	1,00 ± 0,58	0,90 ± 0,40	NS	NS
Pacientes con más de 66,6% de Hb en rango (n, %)	76 (92,68%)	97 (71,85%)	120 (91,60%)	< 0,001	< 0,001	18 (62,07%)	32 (65,31%)	19 (82,61%)	NS	NS
Mediana de dosis de Darbe (μg; mediana, RIC)	0,00 [30,00]	25,00 [75,00]	10,00 [58,75]	< 0,001	NS	30,00 [93,75]	40,00 [73,75]	20,00 [50,00]	NS	NS
Delta absoluto de dosis de Darbe ^a (μg; mediana, RIC)	0,00 [30,00]	20,00 [80,00]	10,00 [60,00]	< 0,001	NS	30,00 [80,00]	40,00 [82,50]	20,00 [47,50]	NS	NS

^a Delta absoluto de dosis de darbepoetina: la diferencia absoluta entre dos dosis subsecuentes de darbepoetina.

^b Grupo MCA cumplidores: al menos 4 sugerencias aceptadas en las fase de intervención.

Otro factor conocido que puede afectar los resultados en anemia es el estado de hidratación de los pacientes. En el estudio realizado por Castellano et al.⁴⁵ se observa una reducción del consumo de AEE y del IRE tras corregir la hiperhidratación, medida por bioimpedancia, sin poder discriminar si esta diferencia es debida a hemoconcentración o a disminución de la inflamación asociada a la misma condición de sobrehidratación.

Las diferencias en el estado de hidratación de nuestros pacientes, medido por bioimpedancia (BCM[®], FMC), son evidentes. Sin embargo, el grado en el que han podido condicionar hemodilución o hemoconcentración y modificar la dosis de AEE prescrita por el nefrólogo o sugerida por el programa es difícil de ponderar.

Si bien no se puede sacar conclusiones respecto al comportamiento de eventos cardiovasculares, transfusiones y hospitalizaciones durante el estudio, la presencia de un mayor número de días de hospitalización durante la fase de control podría explicar la mayor necesidad de darbepoetina y hierro durante esta fase y haber condicionado, por efecto colateral debido al arrastre de dosis de fármacos, mejores resultados durante la fase de intervención 2.

Si comparamos nuestros resultados con los excelentes resultados obtenidos en el reciente estudio de Barbieri et al.⁴⁰, el uso de MCA en nuestra población consigue un beneficio aún mayor, logrando más de un 80% de pacientes con Hb en rango (76,65% frente al 80,89% en la fase de intervención 2) con un menor consumo de darbepoetina y hierro (0,46/1,67 mg/kg/mes frente a 0,35/1,34 mg/kg/mes). Estas diferencias parecen estar en relación con las características de las poblaciones estudiadas, siendo el principal responsable el mayor número de FAV nativas en nuestro estudio, llegando al 74,7% durante la fase de intervención 2 frente al 65,3% en el estudio publicado en el *Kidney International*.

Es ampliamente conocido que el acceso vascular tiene un gran impacto en los resultados de anemia en los pacientes en hemodiálisis. En concreto, en nuestra población el tener una FAV se asoció a un menor consumo de AEE, menor variabilidad de Hb y mayor número de pacientes con niveles de Hb en rango. Resultados similares han sido descritos por otros autores. Así, Eckardt et al.⁴⁶ puntualizan que cambios en el acceso vascular y no tener una fistula se asocia con mayor variabilidad de Hb. También el estudio de Lau et al.⁴⁷ encuentra que, de forma inesperada, el uso de catéteres como acceso vascular en pacientes en hemodiálisis se asocia a un aumento más rápido de Hb, mientras que Pisoni et al.⁴⁸ describen que la población con catéteres tiene con menor probabilidad niveles de Hb de 11 g/dl o más en su análisis del DOPPS.

Si bien el efecto positivo de MCA se puede valorar de forma general en los grupos analizados, nuevamente es mayor en el subgrupo de pacientes con alto porcentaje de sugerencias confirmadas. Sin embargo, el descenso en la dosis de darbepoetina se puede ver solamente en el grupo de pacientes con FAV como acceso vascular. Este hallazgo no va en contra de la validación o precisión de MCA, sino que subraya el efecto deletéreo del uso de catéteres en el consumo de AEE debido a pérdidas de sangre o inflamación, como reportan diferentes autores^{49,50}.

¿Por qué el modelo obtiene tan buenos resultados?

Por un lado, podemos decir que el algoritmo ha sido diseñado de tal manera que incorpora datos de farmacocinética y farmacodinamia de darbepoetina con especial enfoque en el tiempo de maduración del eritrocito y su menor supervivencia en situación de insuficiencia renal. Además utiliza datos antropométricos, de laboratorio, de dosis de diálisis y clínicos para elaborar la sugerencia de dosis. Por otro lado, MCA considera que los niveles de Hb actuales están influenciados por las dosis de darbepoetina recibidas en los últimos 3 meses y basa sus recomendaciones en las dosis administradas (no en las prescritas) teniendo en cuenta el calendario de administración⁵¹. Todo esto en conjunto hace que MCA logre una mayor precisión, minimizando las fluctuaciones y los riesgos de la prescripción humana.

¿Cuál es la actitud del nefrólogo frente a la nueva herramienta?

Si centramos nuestra atención en el número de confirmaciones de prescripción a lo largo del estudio, observamos que un número menor de sugerencias son aceptadas durante la primera fase de intervención del estudio. Esto traduce una clara situación de desconfianza por parte del nefrólogo ante los cambios de dosis propuestos por la nueva herramienta, rechazando un gran número de sugerencias y obteniendo peores resultados, mientras que en la segunda fase de intervención la seguridad en el modelo aumenta, lo que se traduce en un mayor número de sugerencias aceptadas, logrando más pacientes con Hb en rango y una menor variabilidad de la misma. Por otro lado, este porcentaje creciente y alto de confirmación nos hace pensar que los nefrólogos no solo confirman los casos sencillos y de mayor estabilidad clínica en cuanto están de acuerdo, sino que hay una muy buena confianza en el programa, lo que se demuestra en la mejora de los resultados a nivel general.

Diferentes algoritmos de predicción han sido utilizados a lo largo de la última década para mejorar el tratamiento de la anemia renal e individualizar la dosis de AEE en pacientes en diálisis, con resultados prometedores. A destacar el estudio prospectivo y multicéntrico publicado por McCarthy et al.⁵², en donde se describen mejoras en la variabilidad de la Hb y reducción del 40% en la dosis de darbepoetina en una amplia población de pacientes en hemodiálisis al aplicar un sistema biomédico para el tratamiento de la anemia en pacientes tratados con hierro. Aunque los resultados parecen similares a los nuestros, existen diferencias destacables que limitan la comparación, como el uso de mayores dosis de darbepoetina tanto al inicio como al final del estudio y un mayor rango de Hb diana (10-12,9 g/dl).

Una de las limitaciones del presente estudio es que, a pesar de tener un diseño prospectivo, la n analizada no es muy grande y el tiempo de seguimiento resulta insuficiente para valorar el impacto de MCA en la morbimortalidad cardiovascular. Por otro lado, dadas las características del programa y la necesidad de tener información detallada y actualizada suficiente, de cada paciente, su validación en pacientes incidentes puede resultar controvertida y difícil de analizar en

nuestro estudio (dado el escaso número de pacientes incidentes), lo mismo sucede con hospitalizaciones o vacaciones que resultan en pérdida de seguimiento y de datos suficientes para el programa. Debemos considerar que es probable que un análisis excluyendo hospitalizaciones, pacientes prevalentes y pacientes con FAVI nos hubiera acercado mejor a ver el comportamiento de MCA por sí mismo, aunque hemos intentado aproximarnos a la situación de práctica clínica habitual manteniendo el escenario completo al que se enfrenta el nefrólogo a diario. Otra limitación a tener en cuenta es que el programa solo se ha validado con darbepoetina y en la población en hemodiálisis, no pudiendo utilizarse en otros escenarios clínicos.

En conclusión, en nuestro estudio MCA fue una herramienta eficaz y de ayuda al clínico, logrando mejorar los resultados de anemia en los pacientes en hemodiálisis, minimizando los riesgos del tratamiento con AEE y reduciendo los costes.

Conflicto de intereses

C.B., J.I.T. y R.R. son trabajadores de FMC, que ha desarrollado el programa. El resto de autores no presentan conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nefro.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.03.004).

BIBLIOGRAFÍA

- Kalantar-Zadeh K. History of erythropoiesis-stimulating agents, the development of biosimilars, and the future of anemia treatment in nephrology. *Am J Nephrol*. 2017;45:235-47.
- KDIGO Working Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;3:1-163.
- Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet*. 1986;2:1175-8.
- Laupacis A, Wong C, Churchill D. The use of generic and specific quality-of-life measures in hemodialysis patients treated with erythropoietin. The Canadian Erythropoietin Study Group. *Control Clin Trials*. 1991;12 Suppl 4:S168-79.
- Lim V, Fangman J, Flanagan MJ, Degowin RL, Abel RT. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:763-73.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998;339:584-90.
- Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: A meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:381-8.
- Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al., CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355:2085-98.
- Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al., CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2071-84.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al., TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009;361:2019-32.
- Locatelli F, Bárány P, Covic A, et al., ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1346-59.
- Fishbane S, Nissenson AR. The new FDA label for erythropoietin treatment: How does it affect hemoglobin target? *Kidney Int*. 2007;72:806-13.
- Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2129-32.
- Gilbertson DT, Peng Y, Bradbury B, Ebben JP, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Anemia management among variability groups. *Am J Nephrol*. 2009;30:491-8.
- Ebben JP, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Associations with comorbidity, intercurrent events, and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1205-10.
- Kalantar-Zadeh K, Aronoff GR. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:479-87.
- Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int*. 2005;68:1337-43.
- Lacson E Jr, Ofsthun N, Lazarus JM. Effect of variability in anemia management on hemoglobin outcomes in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:111-24.
- Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1181-91.
- Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:133-8.
- Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:3164-70.
- Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: A secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:4002-9.
- De Nicola L, Conte G, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, et al. Stability of target hemoglobin levels during the first year of epoetin treatment in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:938-46.
- Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, Anker SD, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1765-75.
- Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B, et al. Epoetin therapy and hemoglobin level variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:552-9.
- Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Fuller DS, et al. Facility-level interpatient hemoglobin variability in hemodialysis centers participating in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): Associations with mortality, patient characteristics, and facility practices. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:266-75.

27. De Francisco AL, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: From haemoglobin variability to hyporesponsiveness. *NDT Plus*. 2009;1 2 Suppl:S18–26.
28. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:98–104.
29. Weinhandl ED, Peng Y, Gilbertson DT, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin variability and mortality: Confounding by disease severity. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:255–65.
30. Brunelli SM, Lynch KE, Ankers ED, et al. Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1733–40.
31. Del Vecchio L, Locatelli F. An overview on safety issues related to erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1021–30.
32. Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:866–76.
33. Bárány P, Divino Filho JC, Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;29:565–8.
34. Molina M, Navarro MJ, Palacios ME, et al. Importance of ultrapure dialysis liquid in response to the treatment of renal anaemia with darbepoetin in patients receiving haemodialysis. *Nefrología*. 2007;27:196–201.
35. Ho WR, Germain MJ, Garb J, et al. Use of 12x/month haemoglobin monitoring with a computer algorithm reduces haemoglobin variability. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2710–4.
36. Gaweda AE, Nathanson BH, Jacobs AA, Aronoff GR, Germain MJ, Brier ME. Determining optimum hemoglobin sampling for anemia management from every-treatment data. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1939–45.
37. Brier ME, Gaweda AE, Dailey A, Aronoff GR, Jacobs AA. Randomized trial of model predictive control for improved anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:814–20.
38. Gaweda AE, Aronoff GR, Jacobs AA, Rai SN, Brier ME. Individualized anemia management reduces hemoglobin variability in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:159–66.
39. Lines SW, Lindley EJ, Tattersall JE, Wright MJ. A predictive algorithm for the management of anaemia in haemodialysis patients based on AEE pharmacodynamics: better results for less work. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2425–9.
40. Barbieri C, Molina M, Ponce P, Tothova M, Cattinelli I, et al. An international observational study suggests that artificial intelligence for clinical decision support optimizes anemia management in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2016;90:422–9.
41. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, et al., European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:ii1–47.
42. Perez Garcia R, González Parra E, Ceballos F. Guidelines for quality management of dialysis solutions. *Nefrología*. 2004;24:1–42.
43. Dellanna F, Hetzel GR, Backus G. Hb-Variation in ESRD Patients-Association Between Risk Factors and AEE Dose [abstract SA-PO028]. Presentado en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Nefrología, 14-19 November. San Diego: Estados Unidos; 2006.
44. Mueller HJ, Hahn K, Schneider HW, Wanner C, Mann J. Contributing Factors to Hb-Cycling in a Large Cohort of ESRD Patients in Germany. [Consequences of inflammation in chronic kidney disease I25 PO019]. Presentado en el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Nefrología, 14-19 November. San Diego: Estados Unidos; 2006.
45. Castellano S, Palomares I, Molina M, Pérez-García R, Aljama P, et al. Características clínicas, analíticas y de bioimpedancia de los pacientes en hemodiálisis persistentemente hiperhidratados. *Nefrología*. 2014;34:716–23.
46. Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1765–75.
47. Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: A secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:4002–9.
48. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44:94–111.
49. Hung AM, Ikizler TA. Haemodialysis central venous catheter as a source of inflammation and its implications. *Seminars in Dialysis*. 2008;21:401–4.
50. Golstein SL, Ikizler TA, Zapitelli M, Silverstein DM, Ayus JC. Non-infected hemodialysis catheters are associated with increased inflammation compared to arteriovenous fistulas. *Kidney Int*. 2009;76:1063–9.
51. Barbieri C, Bolzoni E, Mari F, Cattinelli I, Bellocchio F, Martin JD, et al., Amato C. Performance of a predictive model for long-term hemoglobin response to darbepoetin and iron administration in a large cohort of hemodialysis patients. *PLoS One*. 2016;11:e0148938.
52. McCarthy JT, Hocum CL, Albright RC, Rogers J, Gallaher EJ, Steensma DP, et al. Biomedical system dynamics to improve anemia control with darbepoetin alfa in long-term hemodialysis patients. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:87–94.