

**Artículo de Actualización**

## Agentes estimulantes de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica

Enrique Dorado<sup>1</sup>, Felipe Inserra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari. Universidad de Buenos Aires. Fresenius Medical Care Argentina.

<sup>2</sup> Fresenius Medical Care Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Universidad Austral (Buenos Aires).

### RESUMEN

El tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con eritropoyetina (EPO) ha sido uno de los avances terapéuticos más relevantes en esta población. Esto ha permitido reducir el requerimiento transfusional y las complicaciones que se derivan de esta práctica (sobrecarga de hierro, riesgo de infección y sensibilización en los pacientes candidatos a trasplante renal), además de mejorar la calidad de vida.

A pesar de años de experiencia, siguen las controversias sobre los objetivos óptimos de hemoglobina en pacientes en prediálisis y diálisis tratados con EPO. Los estudios controlados realizados en estas poblaciones, no han podido demostrar claramente los beneficios (reducción de eventos cardiovasculares, hospitalización, disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica, mejoría de la sobrevida) en pacientes que alcanzan niveles más altos de hemoglobina en comparación con aquellos que llegan a valores menores, sumándose un mayor riesgo de complicaciones vasculares y trombóticas. La interacción entre los efectos adversos de EPO cuando se usan dosis más altas y las comorbilidades de la población explicarían los resultados de estos estudios. Existen pistas que conducen a la presunción de que se necesitan tratamientos más individualizados en estos pacientes. Por otra parte, las acciones extraeritropoyéticas, antiapoptóticas y citoprotectoras de estos agentes, principalmente sobre el riñón, el músculo cardíaco, y el cerebro parecen

abrir una esperanza terapéutica en aquellos con lesiones isquémicas de estos órganos. Se necesitan más estudios diseñados para evaluar si estos efectos tienen implicaciones clínicas.

Palabras claves

Eritropoyetina, anemia, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular.

### ABSTRACT

The treatment of anemia in patients with chronic renal failure (CRF) with erythropoietin (EPO) has been one of the most relevant therapeutic advances in this population. This has allowed the reduction of the transfusional required and the complications that stem from this practice (iron overload, infectious risk and sensitivity in patients who are candidates for renal transplant) as well as improving the quality of life. Despite years of experience in the use of these agents still remain controversies over the optimal hemoglobin targets in predialysis and dialysis patients treated with EPO. The controlled studies carried out in these populations, have not been able to demonstrate clearly benefits (reduced cardiovascular events, hospitalization, diminished chronic kidney disease progression, improving survival) in patient that achieve higher hemoglobin levels compared with those who reach lower levels with EPO treatment, presented a greater number of adverse events such as a higher risk of vascular and thrombotic complications. The interaction between the adverse effects with EPO in patient

who received higher doses and the co-morbidities would explain the results of these studies. There are a number of clues which lead to the presumption that more individualized treatments regarding levels of hemoglobin and EPO dose are needed in these patients. The extraerythropoietic, antiapoptotic and cytoprotective actions of these agents, mainly about the kidney, cardiac muscle, and brain would appear to open a therapeutic expectation in those with ischemic lesions of these organs. More studies are needed, designed to evaluate whether or not these effects have clinical implications.

Key words erythropoiesis-stimulating agents, anaemia, chronic kidney disease, cardiovascular disease.

La introducción de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) ha sido uno de los avances más significativos en el cuidado de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). El control de la anemia ha permitido mejorar la calidad de vida<sup>1,2</sup>, reducir el número de transfusiones y consecutivamente el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, disminuir la sobrecarga de hierro y el riesgo de sensibilización en pacientes candidatos a trasplante renal<sup>3</sup>.

En pacientes con ERC los niveles de EPO no son suficientes para mantener las cifras de hemoglobina (Hb), no están apropiadamente aumentados en relación a la concentración de Hb y si bien pueden ser superiores comparados con población normal, son inferiores a los que presentan los pacientes sin enfermedad renal pero con igual grado de anemia<sup>4</sup>.

No existe una correlación entre los niveles de EPO y Hb posiblemente en relación a la presencia simultánea de otras causas que afectan la eritropoyesis, entre las cuales la mejor conocida es la inflamación. Tampoco existe correlación entre los niveles de Hb y el estadio de la ERC. Aún en pacientes con ERC avanzada puede detectarse EPO, tal vez como producto de su síntesis en pacientes con función renal residual o como consecuencia de producción hepática.

Estas observaciones constituyen los argumentos por los cuales no se justifica el dosaje de EPO en pacientes con ERC para definir la indicación de

este tratamiento hormonal<sup>5</sup>.

La prevalencia de anemia en pacientes con ERC ha sido reportada en el Canadian Multicentre Longitudinal Cohort. Este programa incluyó la evaluación de 446 pacientes, siendo la prevalencia de Hb < 11 g% distribuida por estadios, de: E 3 15%, E4 30% y E5 50% (no diálisis)<sup>6,7</sup>. La utilización de EPO en pacientes en etapa prediálisis es subóptimo, solamente el 20% de los pacientes reciben EPO en etapa predialítica.

En una encuesta organizada por el Grupo de Trabajo de Anemia de la Sociedad Argentina de Nefrología y la Asociación Nefrológica de Buenos Aires que incluyó a 342 pacientes con ERC, el 60 % se encontraban anémicos (según definición KDOQI). El 24.6 % estaban en tratamiento con EPO, pero solamente el 17 % alcanzaba el objetivo de Hb<sup>8</sup>.

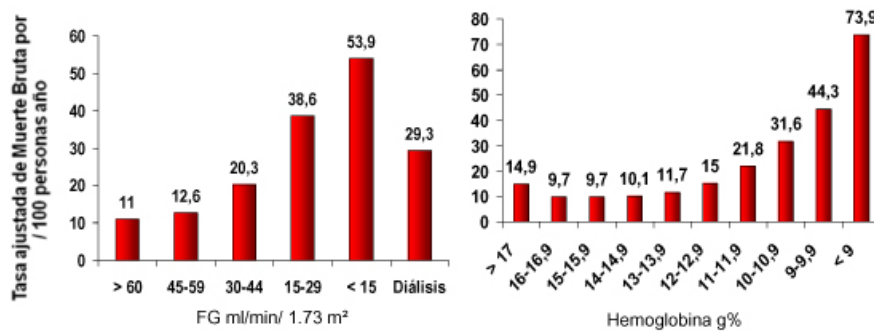
### **Beneficios en el control de la anemia**

Ha sido reportado en algunos estudios una reducción en la progresión de la ERC como consecuencia de la corrección de la anemia<sup>9,10</sup>. La hipoxia per se es un estímulo profibrogénico para células tubulares, fibroblastos y células endoteliales, está claramente demostrado que el compromiso funcional del riñón se correlaciona más con el grado de fibrosis intersticial que con el daño glomerular. Por lo tanto, la disminución parcial de la hipoxia a partir del aumento de Hb teniendo en cuenta que también participan otros mecanismos, sería una alternativa terapéutica apropiada. Sin embargo los estudios randomizados controlados no han mostrado resultados definitivos. Una revisión Cochrane concluyó que no había diferencias en la progresión a enfermedad renal crónica terminal entre los pacientes con Hb < 12 vs > 13 g% (RR 1.05, IC 95% 0.5- 2.2)<sup>11</sup>.

Los beneficios en el control de la anemia en relación a una mejor calidad de vida, utilizando como herramienta de medición la aplicación de SF 36 (Short- Form Health Survey) y el Cuestionario de Enfermedad Renal, ambos específicos para esta población han mostrado resultados positivos en el grupo con mayor Hb. La agudeza mental, la función cognitiva, las alteraciones del sueño, la hiporexia y la fatiga pueden mejorar con el tratamiento de la anemia.

## Agentes estimulantes de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica

Gráfico 1. Tasa ajustada de mortalidad bruta según filtrado glomerular y hemoglobina (estudio ANCHOR)



La enfermedad renal crónica y los niveles elevados de Hb ( $\geq 17$  g%) o disminuidos ( $< 13$  g%) y predicen en forma independiente el riesgo de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca

El papel de la anemia en la aparición y progresión de la enfermedad cardiovascular merece un comentario más detallado. El estudio ANCHOR (ver gráfico 1) realizado en población adulta con insuficiencia cardíaca, se encontró una correlación entre filtrado glomerular y nivel de Hb bajos con una mayor tasa ajustada de internación y mortalidad<sup>12,13</sup>.

Estudios epidemiológicos y observacionales sugieren que los niveles de Hb se correlacionan con la evolución en pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) y ERC. Un estudio poblacional que incluyó a 2423 pacientes, identificó a 275 con ERC y anemia (estadios 3 a 5). La concentración baja de hemoglobina se asoció con un incremento significativo del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebro vascular y muerte, la combinación de anemia e hipertrofia ventricular izquierda fue crítica para la presentación de eventos<sup>14</sup>. Algunos estudios observacionales realizados en pacientes en diálisis han asociado la anemia con mayor mortalidad cardiovascular comparando hematocrito de 27 % vs 30-33%. No se encontraron beneficios con hematocrito  $> 36$  %. En etapa prediálisis, el estudio ACORD (Anaemia CORrection in Diabetes) fue diseñado para evaluar la influencia de la concentración de Hb con el índice de masa ventricular izquierda. Incluyó a 172 pacientes con nefropatía diabética en estadios 1-3 de la ERC, randomizados según

2 objetivos de Hb: 12.2 g% vs 13.5 g%. No se encontraron diferencias significativas en la reducción de la masa ventricular izquierda ni en la progresión de la enfermedad renal entre ambos grupos<sup>15</sup>, en cambio observaron una asociación entre niveles más bajos de Hb con IAM, accidente cerebro vascular y muerte.

La regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes en diálisis solamente ha sido reportada cuando se logra corregir la anemia hasta alcanzar cifras de Hb  $> 10$  g%, sin beneficio adicional con valores más altos. La reversibilidad detectable de las anomalías estructurales del ventrículo izquierdo solamente se lograría en pacientes con anemia severa con alteraciones cardíacas graves<sup>16</sup>.

### Recomendaciones de las guías

La comunidad nefrológica ha intentado facilitar el manejo de la anemia desarrollando guías de práctica clínica basadas en la mejor evidencia posible. En presencia de evidencia débil, las recomendaciones deberían hacerse en función de “declaración de posiciones” (del término position statements) en vez de utilizar dicha información como guías de práctica. Esta postura ha sido adoptada por la ERA-EDTA, quien ha reemplazado la terminología de European Best Guideline Practice (EBGP) por el de European Renal Best Practice (ERBP) resaltando la dificultad de instrumentar

guías en la práctica nefrológica dada la falta de evidencia en muchos temas de la especialidad<sup>17</sup>. Mantener los objetivos de anemia en un rango limitado (Hb 11 a 12 g%) se convierte en una tarea difícil teniendo en cuenta la variabilidad de los niveles de Hb y de la respuesta a AEE consecuencia del efecto de las patologías comórbidas de los pacientes (infecciones, hemorragia, interacciones, cambio dosis de EPO, acceso vascular). Se estima que solamente un 10 % de la población en diálisis mantiene los niveles de Hb adecuados mensualmente y en forma estable. La posibilidad de que las variaciones de Hb por arriba o por debajo del objetivo puedan generar efectos adversos como infarto de miocardio ha sido sugerida por algunos autores<sup>18, 19</sup>.

Los pacientes que experimentan variabilidad en el rango de Hb < 10 g% o aquellos que presentan reducción de los niveles tienen significativamente un mayor riesgo de mortalidad<sup>20</sup>, si bien aún no se ha podido establecer si esto es una consecuencia de las variaciones en sí mismas o se asocia a factores que afectan simultáneamente ambos fenómenos (mortalidad y variabilidad).

En un estudio europeo la variabilidad se relacionaba con iguales factores pero no se comportó

como un factor de riesgo independiente de mortalidad global y cardiovascular<sup>21</sup>.

La utilización de un activador continuo del receptor de EPO (CERA: metoxi polietilenglicol epoyetin beta), con una menor afinidad por el receptor y una baja depuración que le confieren una mayor vida media permite reducir la frecuencia de administración y el riesgo de la variabilidad de la Hb, ofreciendo una alternativa terapéutica para lograr mantener los niveles de hemoglobina. No se han descrito casos de aplasia pura de células rojas con el uso de este AEE. En USA más del 90% de los pacientes en hemodiálisis reciben EPO, solamente una minoría no requiere de esta hormona para mantener los objetivos de Hb

Los objetivos de hemoglobina en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con EPO, propuestos por las Guías de práctica clínica coinciden en sostener valores de Hb entre 11 y 12 g%, con una leve variación en las guías de la Renal Association (RA).

En la tabla 1 se muestran en forma comparativa los objetivos de Hb y perfil de hierro en pacientes con ERC propuestos en las guías<sup>22</sup>. Como se desprende de la tabla, las guías europeas establecen diferentes objetivos de anemia en algunas pobla-

**Tabla 1. Evaluación y objetivos de anemia en la ERC según las guías**

	EBGP 2004	KDOQI 2007	RA 2007	ERBP
Evaluación				
• Hb ♂	< 13.5; < 12 (> 70 años)	< 13.5	< 13	
• Hb ♀	< 11.5	< 12	< 13 ó < 12 en premenopausia	
Filtrado glomerular	ERC cualquier estadio	ERC cualquier estadio	< 60 ml/m/1,73m <sup>2</sup>	
Objetivo Hb (g%)	>11	11 a 12	10.5- 12.5	11 a 12
Máximo Hb (g%)	Hemodiálisis: 14 ICC (CF III/ IV NYHA): < 12 Diabetes: < 12	13	No especificado	
Ferritina (ug/l)				
• Objetivo	200-500	>100 prediálisis >200 hemodiálisis	200-500	>100 prediálisis >200 hemodiálisis
• Máximo	800	500	800	500
GR hipocrómicos %	< 2.5	No especificado	< 6	
Saturación transferrina	> 20 %	≥ 20 %	> 20 %	≥ 20 %

ciones especiales (diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva CF III ó IV New York Heart Association, hemodiálisis). Este criterio no es considerado en las otras guías, estableciendo objetivos universales de Hb para todos los pacientes con ERC.

Las guías de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), elaboradas por la Comisión de Anemia<sup>23</sup> consideran:

\* El valor de Hb en pacientes con ERC en estadios 3 a 5 de la clasificación NKF-DOQI no debe ser inferior a 10 g/dl (Evidencia B).

\* El rango adecuado de Hb para pacientes con ERC en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se encuentra entre 10.5 y 12 g/dl, cualquiera sea la etapa de la ERC (Evidencia C).

\* En pacientes con ERC que reciben tratamiento con AEE, el nivel de la Hb no debe ser superior a 13 g/dl, independientemente de la etapa evolutiva de la enfermedad (Evidencia A)

Por otra parte la Sociedad Argentina de Nefrología publicó en el año 2003 las Normas para el Estudio y Tratamiento de la Anemia para el Insuficiente Renal Crónico, estableciendo como objetivo un nivel de Hb > 10 g%, siendo necesario modificarlo en condiciones especiales como: Insuficiencia cardíaca congestiva, hemoglobinopatías, residencia en ciudades con altura mayor de 1500 metros. (Evidencia de nivel B)<sup>24</sup>.

### Estudios de anemia en ERC

El manejo de anemia en pacientes con ERC resulta complejo. La evidencia se basa en estudios observacionales y en algunos ensayos clínicos randomizados. La controversia se plantea dadas las diferentes conclusiones que surgen de los

trabajos publicados. Mientras que los estudios observacionales han demostrado claramente el beneficio de alcanzar objetivos más altos de Hb en relación a la disminución de los días de internación y de una mejor supervivencia<sup>25</sup> (tabla 2), los estudios randomizados han mostrado resultados adversos. Recordemos que los estudios observacionales, si bien pueden tener la ventaja de incluir un mayor número de pacientes y pueden expresar en forma más representativa a la población, no incluyen necesariamente todos los efectos adversos, están limitados por sesgos y no se pueden excluir los confundidores. Por lo tanto, las conclusiones que surgen con estos estudios diseños son más débiles y en ocasiones solamente consideradas generadoras de hipótesis.

En presencia de ERC avanzada, los estudios randomizados que incluyeron un mayor número de pacientes fueron:

CREATE Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment (n: 603, FG 15 a 35 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), realizado en Europa, Asia y México, cuya hipótesis fue demostrar que el tratamiento de la anemia con el objetivo de mantener un valor de Hb mayor de 11.5 g% reduciría las complicaciones cardiovasculares. Se dividieron a los pacientes en 2 grupos (Hb 13.5- 15 g% vs 10.5- 11.5 g%) y el seguimiento fue de 36 meses. No se encontraron diferencias en la presentación de eventos primarios (muerte súbita, mortalidad global, mortalidad cardiovascular, eventos CV) ni en el índice de masa ventricular izquierda en ambos grupos a la finalización del estudio. El filtrado glomerular medio era similar en ambos grupos (25 ml/min) y la progresión de la ERC no mostró diferencias al final del estudio (3.4 ml/m vs 3.1 ml/m)<sup>26</sup>. La calidad de vida, evaluada por

#### Uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica

Tabla 2. Comorbilidad de acuerdo al tiempo de permanencia de Hb por debajo de los niveles objetivos

Comorbilidad	Meses de Hb < 11 g%		
	1	2	3
Enfermedad aterosclerótica	33 %	33.9 %	35.1 %
Insuficiencia cardíaca congestiva	29.6 %	31.4 %	35.8 %
Accidente cerebro vascular	12.8 %	13.3 %	13.6 %
Enfermedad vascular periférica	27 %	27.9 %	30.4 %
Cardíacos (otras)	24 %	25.1 %	30.2 %

diferentes índices fue mejor en el grupo con mayor Hb, pero también hubo una mayor incidencia de hipertensión arterial, enfermedad vascular periférica y cefalea.

CHOIR: fue realizado en USA. Incluyó a 1433 pacientes, FG 15 a 50 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, divididos en 2 grupos comparando los niveles de Hb con los eventos en cada uno de ellos (Hb 13.5 g% vs 11.3 g%). Los objetivos primarios fueron: muerte, IAM, internación por insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. El diseño del estudio fue similar al CREATE, excepto que incluyó pacientes con más morbilidad (mayor edad, mayor número de diabéticos, más pacientes con HTA como causa de ERC). Las dosis de EPO utilizadas también fueron mayores. La duración media del estudio fue de 16 meses, siendo suspendido prematuramente por efectos adversos (evento primario HR 1.34 IC 95% 1.03- 1.74, p: 0.03) y ausencia de efecto beneficioso en el grupo con mayor Hb. Los resultados del análisis multivariado, luego de ajustar por condiciones basales (score de insuficiencia cardíaca, aleteo/ fibrilación auricular, albúmina, reticulocitos, edad) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (HR no ajustado 1.34; 95% CI, 1.03 to 1.74; p 0.03 vs ajustado 1.24; 95% CI, 0.95 to 1.62; p 0.11)<sup>27</sup>.

TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy): doble ciego, randomizado realizado en pacientes con diabetes tipo 2 y ERC. Iniciaron el estudio 4038 pacientes, seguidos por 29 meses. Se dividió a la población en 2 grupos: darbopoyetina alfa vs placebo. Para el grupo de tratamiento el objetivo de Hb era de 13 g%, mientras que el grupo placebo no recibió medicación (excepto que alcanzara un límite de Hb de 9 g%). El objetivo primario fue evaluar mortalidad y eventos cardiovasculares en ambos grupos (IAM, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, internación por cardiopatía isquémica). Se encontró una mayor incidencia de ACV en el grupo tratado con darbopoyetina, sin diferencias en la presentación de otros eventos<sup>28</sup>. Las conclusiones de estos estudios fueron similares: los grupos que alcanzaron niveles mayores de hemoglobina mostraron un aumento de la mortalidad global de 21 a 48%, sin embargo en ninguno

de ellos en forma individual este dato tenía significación estadística.

En hemodiálisis, se realizó el Normalization of Hematocrit Trial (NHCT) que incluyó a 1232 pacientes, con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca), edad media 65 años. Se compararon 2 grupos de acuerdo a nivel de hematocrito (30 % vs 42%). El objetivo primario fue mortalidad o aparición de IAM no fatal. El estudio fue suspendido prematuramente (tiempo medio de seguimiento 14 meses) cuando se consideró altamente improbable la posibilidad de un efecto beneficioso en el grupo con mayor hematocrito, además la evidencia de daño en el mismo grupo alcanzaba significación estadística. El riesgo de alcanzar el objetivo primario con valores más altos de hematocrito fue de 1.3 (IC 95 % 0.9-1.9). El grupo con normalización del hematocrito recibió más hierro IV y presentaron un valor de Kt/V más bajo en el primer año. De cualquier forma se desconoce la influencia de ambas variables en los resultados. La incidencia de trombosis del acceso vascular también fue mayor en el grupo con Hb más alta, mientras que el porcentaje de transfusión fue menor (21 % vs 31%). Se concluyó que la normalización del hematocrito en pacientes con ECV en diálisis no sería beneficiosa y además podría tener un efecto de daño<sup>29</sup>.

El estudio Canadian-European Normalization, randomizado doble ciego, incluyó a 596 pacientes adultos incidentes en hemodiálisis, sin enfermedad cardiovascular sintomática e índice de volumen ventricular izquierdo (LVVI) menor de 100 ml/m<sup>2</sup> (normal < 90 ml/m<sup>2</sup>). Se tomaron 2 grupos: Hb alta (13.5 a 14.5 g%) vs Hb baja (9.5 a 11.5 g%) y se compararon las variaciones del LVVI como objetivo primario, y el volumen ventricular izquierdo, incidencia de novo de insuficiencia cardíaca congestiva y calidad de vida (KDQOL, FACIT y test de caminata de 6 minutos) como objetivos secundarios. No se encontraron diferencias en los objetivos primarios ni secundarios entre ambos grupos, excepto la mejoría en los índices de calidad de vida en los pacientes con Hb más alta<sup>30</sup>.

En estudios randomizados no se encontró asociación entre concentración de Hb y cambios en

la estructura ventricular izquierda en grupos de pacientes asintomáticos en diálisis con valores de Hb 10 g% vs 13 g%. Excepto por los cambios en la calidad de vida, superar un valor de Hb de 10 g% no tendría un efecto beneficioso<sup>31</sup>.

En 2007 la FDA difundió un alerta sobre los riesgos de superar los niveles de Hb de 12 g% teniendo en cuenta la evidencia sobre la mayor mortalidad y riesgo de eventos cardiovasculares adversos en este grupo.

### Críticas y limitaciones de los trials

Luego de su publicación, el diseño y los resultados de los estudios fueron revisados generándose muchas controversias en relación a la interpretación de los hallazgos y a sus conclusiones<sup>32</sup>.

Los grupos del estudio CHOIR, a pesar de la randomización, tenían diferente comorbilidad cardiovascular al momento del ingreso (cirugía de revascularización miocárdica e HTA fueron más prevalentes en el grupo asignado a un objetivo mayor de Hb). Considerando que el objetivo era la presentación de eventos cardiovasculares, la diferente morbilidad entre los grupos pudo afectar la interpretación de los resultados.

El número de pacientes que abandonaron el estudio fue de aproximadamente 50 % en cada rama, siendo el ingreso a diálisis el único motivo registrado de abandono. No fueron mencionadas otras causas que podría haber sido importante destacarlas. Estos pacientes no fueron incluidos en el análisis final del estudio<sup>33</sup>.

La evaluación de calidad de vida fue similar en ambos grupos. Sin embargo no está especificado el momento de realización de la evaluación de calidad de vida para concluir que no hubiera diferencia en esta variable.

El uso de mayores dosis de EPO estaría indicando que la población tendría causas de hiporespuesta, siendo éstas responsables por lo menos parcialmente, de los eventos observados.

El número de pacientes que ingresaron a diálisis fue mayor en el grupo con mayor Hb. El momento oportuno de ingreso a diálisis no es una práctica protocolizada, se pudieron haber tomado criterios diferentes para decidir el inicio de este tratamiento. Además no se encontraron diferencias en la progresión ni en los valores finales del

filtrado glomerular.

El porcentaje de eventos anuales reales fue menor que el número de eventos estimados. El error se debió a que el número de pacientes (número de muestra) considerados adecuados para alcanzar una diferencia significativa de los resultados se basó en estudios observacionales previos que reportaban diferencias significativas en el índice de masa ventricular con diferentes valores de Hb. Dichos estudios mostraban resultados categóricos, probablemente por haber sido realizados cuando el uso de algunas medidas cardioprotectoras estaban menos difundidas (por ej: bloqueo del SRA, objetivos de TA)<sup>34</sup>.

En relación al estudio CREATE, la principal limitación ha sido el reducido número de eventos cardiovasculares observados, considerablemente menor al número estimado, por lo tanto no tuvo el poder estadístico suficiente para demostrar diferencias entre ambos grupos. El número de eventos cardiovasculares fue 3 veces mayor en el CHOIR, a pesar de un filtrado glomerular basal más alto, pero con un requerimiento más elevado de EPO para poder alcanzar concentraciones equivalentes de Hb.

En el estudio TREAT, las limitaciones referidas por sus autores fueron: imposibilidad para discriminar si el tratamiento con darbepoyetina incrementa el riesgo cardiovascular en pacientes con baja respuesta inicial, independientemente de lograr el objetivo de Hb propuesto. La severidad de las comórbidas, el requerimiento de dosis elevadas de darbepoyetina, la presencia de confundidores no identificados, o una combinación de todos ellos explicarían las complicaciones en este grupo. Tampoco es posible comparar en forma directa el riesgo entre pacientes con una pobre respuesta inicial en el grupo tratado y pacientes equivalentes del grupo control, ni se puede analizar la relación entre dosis de AEE y la presentación de eventos<sup>35,36</sup>.

Tampoco podrían adjudicarse dichos eventos exclusivamente al uso de AEE ya que el 46% de los pacientes inicialmente asignados al grupo control recibieron AEE por alcanzar los valores mínimos propuestos de Hb, y cerca del 10% habían recibido estas drogas antes de la randomización<sup>37</sup>. Los efectos del hierro sobre la mortalidad no han sido

sistemáticamente estudiados en los trials, por lo tanto, no existe suficiente evidencia para concluir que la sobrecarga de hierro pudiera justificar el daño.

Un meta-análisis reciente<sup>38</sup> incluyó la evaluación de 27 estudios, con 10400 pacientes concluyó que los valores altos de Hb si bien se asociaban con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, hipertensión arterial, trombosis del acceso, mortalidad (RR 1.09, IC 95 % 0.99- 1.2), eventos serios cardiovasculares (RR 1.15, IC 95 % 0.98-1.33) y riesgo de IRCT (RR 1.08, IC 95 % 0.97-1.2) no eran significativamente diferentes, pero habría una tendencia a mayores complicaciones.

### **Efectos adversos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis**

Las conclusiones de los estudios randomizados más extensos, más allá de los comentarios y críticas posteriores ya mencionadas, han llevado a intentar explicar las causas de los resultados negativos<sup>39</sup>.

1. Aumento de viscosidad sanguínea y hemoconcentración. A pesar de que resultaría lógico asumir la conveniencia de alcanzar niveles de Hb lo más cercanos posible a la “normalidad”, los pacientes con ERC difieren en muchos aspectos de la población normal. Menores cambios de viscosidad (Hb > 13 g%) pueden generar un daño vascular severo. La presencia de aterosclerosis en pacientes con ERC con múltiples áreas con placas inestables o ulceraciones constituyen un terreno favorable para generar lesiones por aumento del stress vascular o por hiperviscosidad.

2. Trombocitosis y aumento adhesión plaquetaria. El tratamiento con EPO se acompaña de un incremento en el recuento plaquetario, en algunos reportes este incremento alcanza hasta un 10 % luego de 2 semanas de tratamiento con AEE, continuando luego una estabilización en esas cifras. Los mecanismos responsables de este incremento no están totalmente esclarecidos. Se plantea como alternativa que el déficit de hierro secundario al uso de AEE generaría una trombocitosis reactiva, ésta se ha observado en el 30% de pacientes ferropénicos. La reposición de hierro es suficiente para normalizar el número de plaquetas<sup>40, 41</sup>. La trombocitosis en conjunto con el

aumento de la función plaquetaria aumentarían el riesgo de complicaciones tromboembólicas, más aún en pacientes con una alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica. La injuria vascular intimal queda expuesta a sustancias subendoteliales trombogénicas provenientes del flujo sanguíneo. La interacción plaquetas- pared vascular está mediada inicialmente por el factor de von Willebrand sintetizado por células endoteliales y megacariocitos. Las plaquetas activas sintetizan tromboxano A<sub>2</sub>, y aumentan su agregación mediada por puentes de fibrinógeno. La mortalidad reportada en los estudios randomizados en los pacientes con Hb > 13 g% solamente pudo observarse en los pacientes con recuento de plaquetas > 300000 mm<sup>3</sup>, no se encontró mayor mortalidad en los pacientes con iguales valores de Hb sin trombocitosis<sup>42, 43</sup>.

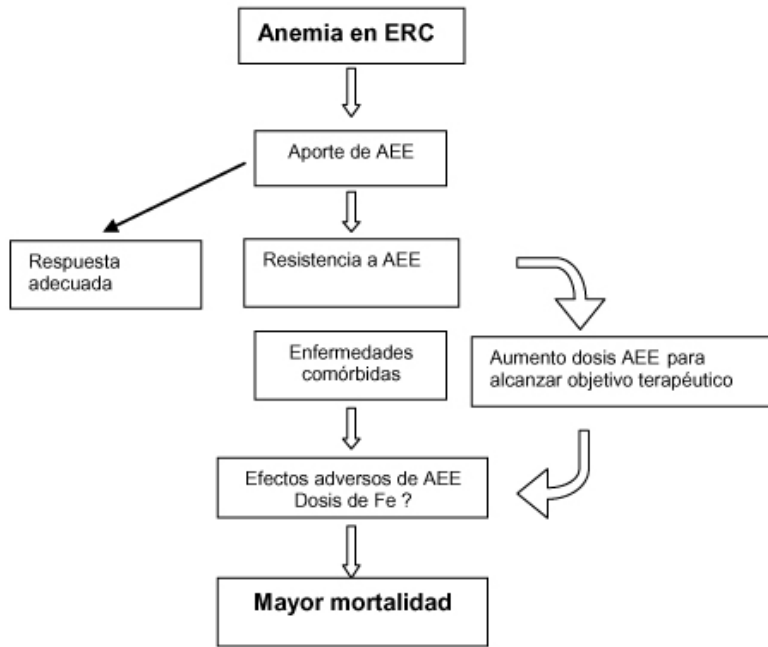
3. HTA. Los más importantes factores de riesgo modificables para el desarrollo o progresión de la HVI son: anemia e hipertensión arterial. Es posible que el efecto positivo de la corrección de la anemia fuese contrarrestado por un aumento de la presión arterial en los grupos con mayores niveles de Hb. Es conocido que el tratamiento con AEE produce un aumento de la presión arterial en el 30 % de los pacientes, más aún si el incremento de Hb se hizo en forma rápida. Los estudios mencionados no han reportado en forma detallada las variaciones de la presión arterial ni los tratamientos indicados para controlarla en ambos grupos.

4. Inflamación inducida por EPO. El hallazgo de altos niveles de citokinas proinflamatorias en pacientes tratados con altas dosis de AEE podrían orientar a considerar la hipótesis de una relación entre AEE, altos objetivos de Hb y mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes anémicos tratados con EPO tienen mayores niveles circulantes de citokinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral y las IL 6 y 8, posiblemente relacionado con un efecto de la EPO, quizás también aumentando el riesgo CV por este mecanismo<sup>44</sup>. En pacientes con dificultades en alcanzar los niveles sugeridos de Hb se utilizan dosis mayores en un intento de lograr el objetivo. Se produce una escalada progresiva en la dosis que genera un efecto adverso (Gráfico 2).



Agentes estimulantes de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica

Gráfico 2. Relación entre comorbilidad, dosis de EPO y mortalidad



Debería considerarse un límite a la dosis de AEE, más allá de la cual se observarían sus efectos adversos. Este valor crítico de EPO no está aún bien establecido pero se estima que el uso de > 20000 U/sem en pacientes en etapa prediálisis debería evitarse. Los efectos procoagulantes y vasoactivo podrían predominar en pacientes que reciben altas dosis

Estas observaciones plantean las siguientes preguntas:

Es la rapidez de aumento de Hb un factor de ries-

go?

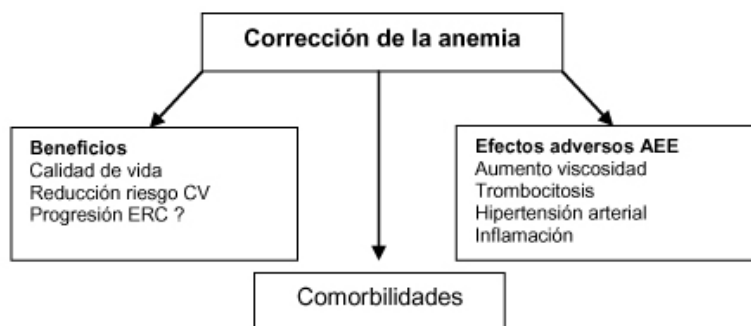
La respuesta a la EPO sería un marcador de sobrevivencia?<sup>45</sup>

Es la dosis de EPO más importante que el valor de Hb?<sup>46</sup>

Se mantiene el interrogante sobre cuál factor estaría relacionado con los resultados adversos reportados en los estudios randomizados controlados: es la dosis de EPO o son los niveles de Hb más altos?. Los estudios no han considerado la dosis de EPO ni las comorbilidades de los gru-

Agentes estimulantes de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica

Gráfico 3. Evaluación riesgo/ beneficio en el tratamiento de la anemia



pos de pacientes, que podrían intervenir en los resultados.

Los efectos adversos descritos han llevado a considerar que el tratamiento con EPO requiere un control y monitoreo cuidadosos para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares (Gráfico 3).

A partir de esta hipótesis Hampl y col<sup>47</sup> realizaron un estudio dirigido a mantener un adecuado control de TA en pacientes en diálisis tratados con EPO. Se incluyeron 230 pacientes en hemodiálisis, con el objetivo de alcanzar cifras de Hb de 14.5 g% en hombres y de 13.5 g% en mujeres, acompañado de un estricto tratamiento antihipertensivo con beta bloqueantes, IECA y ARA II. El tratamiento con EPO se acompañó de sustitución de hierro IV, aporte de vitamina B6 y B12, ácido fólico, L-carnitina y corrección de la acidosis metabólica. Se observaron mejorías en los parámetros ecocardiográficos: reducción del índice de masa ventricular, aumento de fracción de eyección, reducción diámetro diastólico de VI y de pared posterior ventricular en ambos grupos. Obviamente la evidencia de este trabajo no podría compararse con la provista por estudios randomizados controlados.

### Efectos extraeritropoyéticos

Los AEE tienen efectos pleiotrópicos, independientes de su acción sobre la eritropoyesis. La producción y secreción de EPO y la expresión de sus receptores son reguladas por el aporte tisular de oxígeno. La secreción de EPO, además de la hepática y renal, se llevaría a cabo en células endoteliales, células de músculo liso vascular, neuronas, astrocitos, microglía y miocardiocitos, donde también se han identificado receptores. En estos tejidos la EPO participaría en algunos procesos fisiológicos como cicatrización de heridas, respuesta a la injuria, y angiogénesis.

Miocardio. La EPO tendría un efecto sobre el miocardio estimulando dichos receptores<sup>48</sup>. En modelos de IAM en ratas<sup>49</sup> la administración de EPO limita el área de infarto luego de la isquemia, mejora la reserva cardíaca, induce neovascularización y disminuye la apoptosis del miocardiocito. En un estudio en pacientes con IAM tratados con angioplastia, los niveles de EPO elevados (> 20.3

mU/ml) se correlacionaron con infartos pequeños, sugiriendo que la EPO endógena ejercería un papel protector del miocardio de las lesiones por isquemia/ reperusión<sup>50</sup>. Este efecto cardioprotector es dependiente de la dosis.

La angiogénesis cardíaca es promovida por EPO a través de la protección de la apoptosis de células progenitoras endoteliales de médula ósea. En el estudio EPO/AMI 1, se comparó la función ventricular izquierda a corto y mediano plazo luego de IAM tratado con angioplastia con y sin la administración de darbepoyetina 12000 U. En el subgrupo de pacientes con lesión en la DA que recibió AEE la fracción de eyección del VI mejoró significativamente ( $37.5 \pm 13.0$  a  $52.7 \pm 15.8$ ) sin cambios en el grupo control ( $p: 0.0049$ )<sup>51</sup>.

El estudio HEBE III ha sido diseñado para evaluar el efecto de EPO en pacientes con IAM. Se incluyeron pacientes post angioplastia que fueron randomizados comparando tratamiento convencional vs tratamiento convencional asociado a EPO 60000 U por vía endovenosa en bolo único. Se evaluarán los cambios en la fracción de eyección ventricular luego de 6 semanas de la intervención<sup>52,53</sup>, están pendientes las conclusiones del mismo. Se encuentra en curso el estudio Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF), doble ciego, multicéntrico, randomizado para evaluar la eficacia del tratamiento con darbapoyetina en la mortalidad y morbilidad de pacientes con disfunción sistólica de VI (Insuficiencia cardíaca clase funcional II a IV NYHA) y anemia. Se excluyeron pacientes con creatinina > 3 mg% y en diálisis. Los resultados del mismo podrían dar información que permita un mejor control de los pacientes con insuficiencia cardíaca y anemia<sup>54</sup>.

Se esperan conclusiones de 2 estudios randomizados, doble ciego (placebo vs eritropoyetina): REVEAL (objetivo primario: reducción de tamaño de IAM) y REVIVAL III (objetivo primario: evaluar mortalidad, recurrencia de IAM y cambios en la fracción de eyección post IAM luego angioplastia exitosa).

También se ha descrito el efecto beneficioso de la EPO sobre la movilización de células progenitoras de endotelio desde la médula ósea. Estas células tienen una función de reparación vascular

que podría prevenir el desarrollo de aterosclerosis. Sin embargo en un estudio randomizado en pacientes con síndrome cardio renal, el uso de EPO no modificó los niveles ni el crecimiento de dichas células progenitoras<sup>55</sup>.

El efecto citoprotector puede ser usado en oncología para prevenir la miocardiopatía inducida por antraciclina. En el trasplante cardíaco, la administración de EPO reduciría la injuria por isquemia del órgano.

**Cerebro.** Se ha demostrado que la EPO tiene un efecto protector sobre la hipoxia e injuria en cultivos celulares y en modelos animales de injuria cerebral. El uso de EPO en bajas dosis redujo el área de infarto en un 75% sin modificaciones en los niveles de Hb, incrementando el número de capilares cerebrales permeables y estimulando la angiogénesis. La administración de altas dosis de EPO podría reducir la injuria cerebral perinatal (hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular) en neonatos de pretérmino y mejorar el desarrollo neurológico. La EPO inhibe el mecanismo apoptótico de injuria, incluyendo la preservación de la membrana celular para prevenir la inflamación. En un ensayo clínico realizado en adultos que cursaban un accidente cerebrovascular la administración de EPO 33000 U/día por 3 días, redujo el área de infarto y se acompañó de recuperación neurológica. También en modelos experimentales de isquemia reperfusion renal, el uso de EPO disminuye las lesiones estructurales protegiendo los túbulos renales de la injuria. Los efectos neuro y cardioprotector en la isquemia se observan en forma independiente de su acción hematopoyética. El desarrollo de análogos, como la EPO carbamilada, sin actividad eritropoyética permitiría sostener el mecanismos citoprotector sin el riesgo de sus efectos hematológicos adversos<sup>56</sup>.

### Conclusiones

La heterogeneidad de la población con ERC, en cualquiera de sus estadios, hace cuestionable proponer un objetivo de niveles de hemoglobina universal.

La individualización del valor de Hb junto con la valoración del riesgo CV debe ser tenida en cuenta. Es probable que población joven y activa se

beneficien claramente con valores más altos de Hb, con menores riesgos de eventos, pero aún no se han realizado estudios al respecto.

El requerimiento de altas dosis de AEE, en pacientes con poca respuesta para alcanzar el objetivo de Hb, tendría un efecto de daño. Esto podría explicarse por los efectos adversos de la eritropoyetina, pero también tendría que considerarse la morbilidad secundaria a las causas subyacentes de refractariedad al uso de EPO (inflamación crónica, neoplasia, enfermedad cardiovascular).

Hasta tanto se pudieran precisar los objetivos de Hb en pacientes con ERC, las recomendaciones sugieren mantener los niveles entre 11-12 g%, y con la menor variabilidad posible no existiendo evidencias que justifiquen normalizar los niveles de Hb o mantenerlos por arriba de 13 g%, por lo menos para las poblaciones mayoritarias de pacientes con enfermedad renal avanzada o en diálisis, que son similares a las que han participado de estos estudios, dado que la mayor parte de ellos han sido pacientes con importante daño vascular. El papel protector de la EPO sobre corazón, cerebro y riñones abriría un nuevo campo de acción sobre el que existe una gran expectativa, siendo necesarios más estudios con mayor número de pacientes para confirmar su beneficio terapéutico.

- Estudios epidemiológicos y observacionales en pacientes con enfermedad renal crónica sugieren que los niveles de Hb se correlacionan en forma inversa con eventos cardiovasculares mayores.
- Las guías recomiendan mantener valores de Hb de 11 a 12 g% basadas en algunos estudios randomizados realizados en pacientes en etapas diálitica y prediálitica teniendo en cuenta la evidencia sobre la mayor mortalidad y riesgo de eventos cardiovasculares adversos con valores más altos.
- Los eventos adversos en pacientes con Hb elevada reportados en los estudios randomizados estarían en relación con las enfermedades comórbidas del paciente y con los efectos adversos de la eritropoyetina cuando se utilizan dosis elevadas, sin asociación directa entre dichos eventos y los niveles de hemoglobina.
- Se requiere individualizar el tratamiento de la anemia, con objetivos de hemoglobina definidos para cada paciente, teniendo en cuenta las causas

posibles de resistencia a la EPO y la dosis necesaria para alcanzar el objetivo terapéutico.

### Bibliografía:

1. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25:548-54.
2. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*.2000 ;15:1425-30.
3. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
4. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011-23.
5. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2900-08.
6. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125-34.
7. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002;2: 504-10.
8. Grupo de Trabajo de Anemia Sociedad Argentina de Nefrología y Consejo de Anemia (Asociación Nefrológica Buenos Aires). Situación actual de la anemia asociada a enfermedad renal crónica en una muestra poblacional de pacientes con deterioro de la función renal sin requerimiento de diálisis. Presentación XVI Argentino de Nefrología. Buenos Aires (Argentina) Octubre 2009.
9. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 17–25.
10. Rossert J, Levin A, Roger SD, Hörl WH, Fouqueray B et al. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 738–50.
11. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Hemoglobin and hematocrit targets for the anemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
12. Go AS, Jingrong Y, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie B, Shlipak M. Hemoglobin Level, Chronic Kidney Disease, and the Risks of Death and Hospitalization in Adults With Chronic Heart Failure. The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation*. 2006; 113:2713-23.
13. Berl T, Henrich W. Kidney-Heart Interactions: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 8-18.
14. Weiner DF, Tighiouart H, Vlagopoulos PT et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1803- 10.
15. Ritz E, LavilleM, Bilous RW,et al. Anemia Correction in Diabetes Study Investigators. Target level for Hb correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:194–207.
16. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:: 2180-89.
17. Locatelli F, Covic A, Eckardt K et al on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: A position statement by the AnaemiaWorking Group of European. Renal Best Practice (ERBP) *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 348–54.
18. Yang W, Israni RK, Brunelli SM et al. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3164–70.
19. Ajay K. Singh Anemia of Chronic Kidney Disease *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 3–6.
20. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury B, Collins AJ: Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 133–38.
21. Eckardt K, Kim J, Kronenberg F et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1765- 75.
22. KDOQI Clinical Practice Guideline And Clinical Practice Recommendations For Anemia In Chronic Kidney Disease: 2007 Update Of Hemoglobin Target. American

Journal of Kidney Diseases 2007; 50: 476-530.

23. Recomendaciones de práctica clínica de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) para el tratamiento de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología Latinoamericana* 2009; 13: mayo-agosto

24. Andrade L, Celia E, Demicheli H y col. Normas para el estudio y tratamiento de la Anemia para el insuficiente renal crónico. *Revista Sociedad Argentina de Nefrología* 2003; 1: 229-45

25. Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED et al. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1682-89.

26. Druke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment (CREATE). *N Engl J Med* 2006; 16: 355: 2071-84.

27. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S et al, the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-98.

28. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D 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.

29. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR 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.

30. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990; 300: 573-8.

31. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A et al Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148-56.

32. López Gómez JM. Manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; Supl. 3, 63-6.

33. Szczech L, Barnhart H, Inrig J, Reddan DN, Sapp S et

al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-a dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney International* 2008; 74: 791-8.

34. Parfrey P. Should Hemoglobin Targets for Anemic Patients with Chronic Kidney Disease Be Changed? *Am J Nephrol* 2010;31:565-566

35. Correspondence. Erythropoietin in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 384-6.

36. A.E. Courtney, A.P. Maxwell. Critiques of Clinical Guidelines in Nephrology: Anaemia. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: 115-25.

37. Scott D. Solomon Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 12 -16.

38. Palmer S, Navaneethan S, Craig J et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010; 153: 23-33.

39. Rosner MH, Bolton W K. The mortality risk associated with higher hemoglobin: is the therapy to blame? Commentary. *Kidney International* 2008; 74, 695-7.

40. Fishbane S, Nissenson A. Anemia management in chronic kidney disease. *Kidney International* 2010; 78: S3-S9.

41. Fishbane S, Besarab A. Mechanism of Increased Mortality Risk with Erythropoietin Treatment to Higher Hemoglobin Targets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1274-82.

42. Fishbane S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney International* 2009; 75: 358-65.

43. Kaupke S, Butler GC, Vaziri ND. Recombinant Human Erythropoietin on platelet production in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 3: 1672-9.

44. Littlewood TJ. Normalization of hemoglobin in patients with CKD may cause harm: but what is the mechanism. *Am J Kid Dis* 2008; 52: 642-4.

45. Rosner MH and Bolton WK. The mortality risk associated with higher hemoglobin: is the therapy to blame? *Kidney International* 2008; 74: 695-7.

46. Badve SV, Hawley CM, Johnson DW. Is the problem with the vehicle or the destination? Does high-dose ESA or high haemoglobin contribute to poor outcomes in CKD? *Nephrology* 2011; 16: 144-153.

47. Hampl H, Hennig L, Rosenberger C, Gogoll L, Riedel E, Scherhag A. Optimized heart failure therapy and complete anemia correction on left-ventricular hypertrophy in nondiabetic and diabetic patients undergoing hemodialysis. *Kidney Blood Press Res.* 2005; 28: 353-62.
48. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol.* 2008; 141:14-31.
49. Namiuchi S, Kagaya Y, Ohta J, Shiba N, Sugi M et al. High serum erythropoietin level is associated with smaller infarct size in patients with acute myocardial infarction who undergo successful primary percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1406 – 12.
50. Lipsic E, Schoemaker RG, van der Meer P et al. Protective effects of erythropoietin in cardiac ischemia: from bench to bedside. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2161-67.
51. Ozawa T, Toba K, Suzuki H et al. Single-Dose Intravenous Administration of Recombinant Human Erythropoietin Is a promising Treatment for Patients With Acute Myocardial Infarction – Randomized Controlled Pilot Trial of EPO/AMI-1 Study. *Circ J* 2010; 74: 1415 – 23.
52. Belonje AM, Voors A, van Gilst W, Anker SD, Slart RH et al, on behalf of the HEBE III investigators. Effects of erythropoietin after an acute myocardial infarction: rationale and study design of a prospective, randomized, clinical trial. *Am J Heart* 2008; 155: 817- 22.
53. Smith K, Bleyer AJ, Little W, Sane D. The cardiovascular effects of erythropoietin. *Cardiovascular Research* 2003; 59: 538–48.
54. Anker SD, Toto R. Future perspectives on treatment with erythropoiesis-stimulating agents in high-risk patients. *Nephrol Dial Trans Plus* 2009; 2; 3–8.
55. Jie K, van der putten K et al. Short- and long-term effects of erythropoietin treatment on endothelial progenitor cell levels in patients with cardiorenal syndrome. *Heart* 2011;97:60-5.
56. M. Joyeux-Faure Cellular Protection by Erythropoietin: New Therapeutic Implications? *JPET* 2007; 323:759–62.

---

Recibido en forma original: 11 de mayo de 2011

En su forma corregido: 27 de junio de 2011

Aceptación Final: 28 de agosto de 2011

Dr. Enrique Dorado

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari,  
Universidad de Buenos Aires

Combatientes de Malvinas 3150 (C1427ARO) Buenos Aires – Argentina

E-mail: egdorado@gmail.com