



20 años usando eritropoyetina humana alfa: experiencia mexicana.

20 Years Using Erythropoietin Alpha. Mexican experience.

Antonio Méndez-Durán,^{*} Jorge Revilla-Beltri,^{**} Jorge Martín Bachtold-Sotelo,^{***} Víctor Cervantes-Ruiz,[§] Eli Rodríguez y Di bin.^{§§}

^{*} Nefrólogo, Especialista en Diabetes, Especialista en Hipertensión Arterial. Hospital General Regional No. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

^{**} Ex Director Médico de Probiomed, SA de CV. México.

^{***} Ex Gerente de Especialidad. Probiomed, SA de CV. México.

[§] Médico Cirujano. Miembro de la Sociedad Mexicana de Trasplantes. Colaborador en Temas de Nefrología y Anemia para la Industria Farmacéutica.

^{§§} Gerente de Especialidad Laboratorios Sanfer México.

RESUMEN

La anemia es una de las manifestaciones más frecuentes que ocurren en la enfermedad renal crónica, genera deterioro de la calidad de vida y conduce con frecuencia a realizar una transfusión sanguínea, lo cual lleva implícito el incremento del costo de atención y del riesgo de adquirir infecciones virales o parasitarias. El desarrollo de la eritropoyetina mediante ingeniería recombinante humana ha revolucionado el manejo de la anemia en pacientes con insuficiencia renal o enfermedades oncológicas. En ellos, los beneficios de la molécula van más allá del incremento de la eritropoyesis, sobre todo evita transfusiones que conducen a desarrollar antigenemia incrementada en pacientes potencialmente trasplantables. La molécula pionera tipo alfa ha sido el sustrato molecular más estudiado y gracias a sus modificaciones se ha logrado obtener una serie de moléculas de mayor peso molecular, sin embargo, en la práctica clínica y para el objetivo que fueron diseñadas, incrementar los valores de hemoglobina y hematocrito, no se encuentran diferencias importantes entre ellas. En México, la eritropoyetina humana recombinante tipo alfa tiene 20 años de experiencia documentada, los diferentes estudios demuestran consistencia en los resultados benéficos y prácticamente su inocuidad, los cuales no pueden traspasarse a los encontrados con eritropoyetinas de origen sintético.

Palabra clave: anemia, insuficiencia renal, eritropoyetina, inflamación sistémica.

ABSTRACT

Anemia is one of the most frequent manifestations that occur in chronic kidney disease, generates deterioration in quality of life and frequently leads to blood transfusion, which implies an increase in the cost of care and the risk of acquiring viral or parasitic infections. The development of erythropoietin through human recombinant engineering has revolutionized the management of anemia in patients with kidney failure or oncological diseases. In them, the benefits of the molecule go beyond the increase in erythropoiesis, above all it prevents transfusions that lead to the development of increased antigenemia in potentially transplant patients. The pioneer molecule type alpha is the most studied molecular substrate and thanks to its modifications it has been possible to obtain a series of molecules of higher molecular weight, however in clinical practice and for the objective they were designed to increase the values of hemoglobin and hematocrit, no important differences are found between them. In Mexico, recombinant human erythropoietin type alpha has 20 years of documented experience, the different studies demonstrate consistency in the beneficial results and practically its safety which cannot be transposed to those found with erythropoietin of synthetic origin.

Key words: Anemia, renal failure, erythropoietin, systemic inflammation.

INTRODUCCIÓN

En culturas antiguas la sangre representaba un símbolo de poder, vitalidad, longevidad y de experiencia, en otras, se le atribuyó el sitio donde radica el alma; y para unas más, la sangre era el centro de atención en ceremonias rituales ya fueran realizadas en animales

o humanos, su consumo haría representar la trascendencia del espíritu del caído con todas sus atribuciones. Así desde la antigüedad la sangre ha representado un símbolo de vitalidad que trasciende hasta nuestros días. La anemia es una condición prevalente en diferentes zonas geográficas y determinados grupos etarios, es frecuente encontrar anemia en el embarazo, en el

lactante o anciano, en donde el déficit de hierro es la principal causa (carencial), sin embargo, existen condiciones clínicas específicas que conducen a presentar anemia, ya sea por falta de producción de eritrocitos (enfermedad renal crónica), pérdidas (hemorragias, cáncer) o por destrucción anticipada de la célula roja (talasemias, hemoglobinopatías); por lo que en el estudio de la anemia es imperativo realizar una evaluación clínica y estudios auxiliares de diagnóstico que permitan identificar la causa, a fin de otorgar el tratamiento específico.^{1,2} Las enfermedades crónicas cursan con un proceso inflamatorio sistémico en donde la participación de diversas citocinas proinflamatorias contribuyen a desarrollar anemia, en la enfermedad renal crónica debido a pérdida del número de nefronas existe déficit en la síntesis del principal factor estimulante de la eritropoyesis, la eritropoyetina.^{3,4}

UNA NUEVA ERA CON EL ADVENIMIENTO DE ERITROPOYETINA

Existen diferentes reportes sobre anemia en la antigüedad, su forma de tratarla y hasta sus consecuencias. Desde hace 160 años existen reportes específicos que hacen referencia a la anemia del enfermo renal. En la era moderna los datos fueron cada vez más precisos gracias a las diversas investigaciones llevadas a cabo por médicos de la comunidad científica de ese tiempo. En 1863, *Dennis Jourdanet* (fisiólogo francés 1815-1892) encontró que la sangre de los habitantes de México o aquellos que habitaban en grandes alturas era más viscosa, y que los pacientes tenían los mismos síntomas que cuando experimentaban pérdida de sangre. En 1875, *Paul Bert* investigó la relación entre la oxigenación y las grandes alturas, ideó y organizó un viaje en un globo hidrogenado para elevarse a 26 mil pies, una altura a la que nunca se había llegado e insistió en proveer bolsas con oxígeno para los pasajeros; en tal evento, la altura se alcanzó, sin embargo 2 de los 3 pasajeros murieron, las bolsas nunca fueron usadas. Tres años después, demostró que la falta de oxígeno era la causa de la enfermedad de la altura. En 1953 se identificó en conejos con anemia el factor estimulante eritropoyético (FEE). En 1956, *Paul Carnot* inyectó sangre de conejos anémicos a conejos normales, en los cuales observó un incremento del recuento de sus glóbulos rojos, y describió por primera vez la presencia de un factor humoral estimulante de la eritropoyesis, al que llamó hemopoyetina. *León Jacobson*, en Chicago 1957, tras varias investigaciones y resultados consistentes en el incremento de los eritrocitos, decidió renombrar el FEE por ERITROPOYETINA, adicionalmente encontró en estudios de experimentación en ratas

nefrectomizadas la relación directa entre eritropoyesis y la hipoxia. En 1960, *Belding Scribner* (1921-2003), en Washington, Seattle, identificó la sobrecarga de hierro en pacientes transfundidos que recibían hemodiálisis, a lo que llamó hemosiderosis; este personaje diseñó con Quinton el primer catéter Mahurkar, un catéter central con características específicas para realizar el tratamiento de hemodiálisis. En 1977 se identificó la eritropoyetina en orina de pacientes anémicos y en 1983 se aisló el gen de la eritropoyetina humana, el cual se encuentra localizado en el cromosoma 7 (q11-q22), ante estos grandes avances se pudo clonar la eritropoyetina mediante una glucoproteína expresada en las células ováricas de hámster chino, a través de tecnología recombinante, obteniendo eritropoyetina humanizada o eritropoyetina recombinante humana (EPO-rHu), desde entonces este descubrimiento ha revolucionado el manejo de la anemia del enfermo renal y otros padecimientos de evolución crónica al evitar transfusiones sanguíneas, disminuir el riesgo de infecciones virales y parasitarias que hace algunos años eran frecuentes; y mejorar la calidad de vida.⁵⁻⁸ En 1985, la EPO-rHu se suministró por primera vez a pacientes con anemia bajo tratamiento de hemodiálisis, con éxito en España; lo que trajo como consecuencia una reducción en mejorar la actividad física y calidad de vida en general. Algunos investigadores del campo de la Hematología han determinado que este logro es el más importante en el tratamiento de la anemia de los últimos 35 años.

ESTRUCTURA MOLECULAR

La eritropoyetina alfa está constituida por una estructura proteica altamente glucosilada, compuesta de 165 aminoácidos, observa un peso molecular de 30,400 Daltons, en ella se encuentran cuatro cadenas laterales de hidratos de carbono, sus niveles séricos oscilan de 4 a 26 mUI/ml.⁸ No se absorbe en tracto gastrointestinal (se inactiva) ni vía intraperitoneal. Tiene una biodisponibilidad del 20% y su vida media eliminación varía según el suministro, cuando se aplica subcutánea oscila de 16 a 24 horas y cuando es endovenosa de 4 a 6 horas. En su proceso de eliminación sufre degradación y un remanente se elimina vía intestinal y orina en 10%. (**Figura 1**).

Bioquímicamente es difícil identificar una eritropoyetina alfa de una beta, salvo cuando son formulaciones pegiladas, lo cual ha resultado en búsqueda de diferenciadores, sin hasta el momento encontrarlos en función de frecuencia de suministro, eficacia y seguridad. El mayor peso molecular y el mayor número de aminoácidos confiere extender la vida media, sin embargo, en términos de eficacia y seguridad no existe una relación directa.

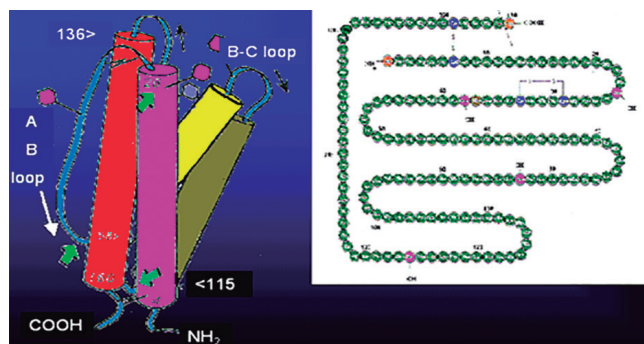


Figura 1. Estructura molecular de la Eritropoyetina alfa. Cortesía de Probiomed, SA de CV. México. 2004.

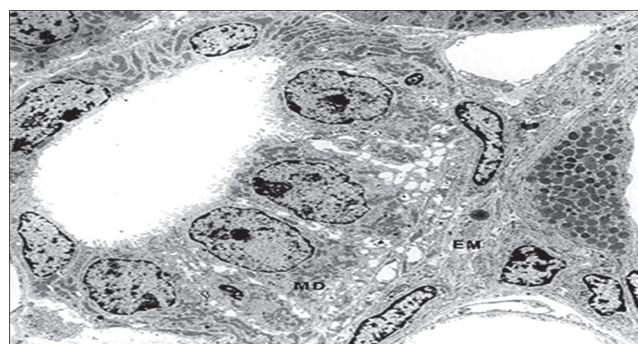


Figura 2. Célula peritubular renal que muestra gránulos de eritropoyetina. Imagen tomada con permiso de The Kidney 7a. Ed. Brenner and Rector's.

ERITROPOYESIS

En las primeras semanas de vida alrededor de la cuarta semana de gestación ya se encuentran concentraciones mínimas de eritropoyetina en el saco vitelino, sin poder precisar cuáles son las células productoras de esta hormona. En el segundo trimestre del embarazo, la eritropoyesis está confinada en el hígado, bazo y ganglios linfáticos; y a finales del octavo mes, se lleva a cabo en la médula ósea roja. En los primeros años de vida, la eritropoyesis continúa el proceso de maduración celular dentro de la médula ósea hasta alcanzar las características que observa el adulto, la forma madura característica de ser un disco bicóncavo, y el cambio de los tipos de hemoglobina fetal por la del adulto.^{9,10} La eritropoyesis está generada por un mecanismo de retroalimentación negativa que inicia con la disminución de la concentración de oxígeno tisular, lo cual estimula a través de un factor liberador de eritropoyetina la salida de la hormona de las células peritubulares renales los cuales mediante sitios receptores específicos en las células eritroides progenitoras en la médula ósea roja, acelerando el proceso de maduración eritrocitaria y liberando formas maduras e inmaduras de eritrocitos; el mecanismo de retroalimentación termina su proceso al corregir el déficit y de la misma manera se libera un factor inhibidor de eritropoyesis. (**Figura 2**). Existen otros tejidos productores de eritropoyetina que contribuyen en 10 al 15% a la eritropoyesis total, estos tejidos extrarrenales son el bazo, las glándulas submandibulares y el cuerpo carotídeo; aún existen sitios desconocidos y en pacientes anéfricos se encuentran niveles séricos de eritropoyetina.^{11,12}

La anemia que observa el enfermo renal es de tipo normocítico normocrómico, guarda relación directa con el deterioro de la tasa de filtrado glomerular (TFG), es decir con la pérdida de nefronas. En pacientes sin diabetes, la anemia se presenta con TFG alrededor de 30 ml/min y en

presencia de diabetes, de una manera más anticipada con 45 ml/min; este dato cobra importancia para el clínico donde deberá buscar este trastorno de manera intencionada.

El 25 a 50% de los pacientes en diálisis tienen algún grado de anemia, factor determinante en la sintomatología que contribuye a fatiga y malestar general.¹³ El proceso de maduración del eritrocito en la médula ósea es de 10 a 12 días y una vez que ha sido liberado a la circulación de 121, este promedio de vida es afectado por la uremia la cual genera citotoxicidad y lisis del eritrocito, pudiendo reducir dicha vida media hasta en 50%, y generar la necesidad de transfusión sanguínea de manera repetida. (**Figura 3**).

1. Eritrocitos de características normales (forma, tamaño y coloración normal), 2. Eritrocitos con déficit de hierro (forma normal, se observa palidez generalizada y amplitud en su centro, lo cual está dado por déficit de hierro y hemoglobina), 3. Eritrocitos bajo el efecto de la uremia (tamaño distinto, formas caprichosas).

BENEFICIOS CLÍNICOS

El uso de eritropoyetina va más allá de mejorar los valores de hemoglobina y hematocrito, los estudios demuestran de manera consistente mejora de condiciones metabólicas, en la percepción del nivel de energía, mayor tolerancia a la actividad física, mejora de la función sexual, menor depresión, mejora del apetito e incluso de la conducta social.^{14,15} Otros efectos menos estudiados son los beneficios que observan poblaciones especiales como son mejora del deterioro cognitivo observado en la Demencia senil y la enfermedad de Parkinson; y en el recién nacido con bajo peso en el tratamiento de la anemia hiporregenerativa, en donde además disminuye la frecuencia de enterocolitis necrotizante y las potenciales consecuencias de sufrir aplasia medular al transfundir sangre de un adulto. Cuando la anemia no es tratada, incrementa el gasto

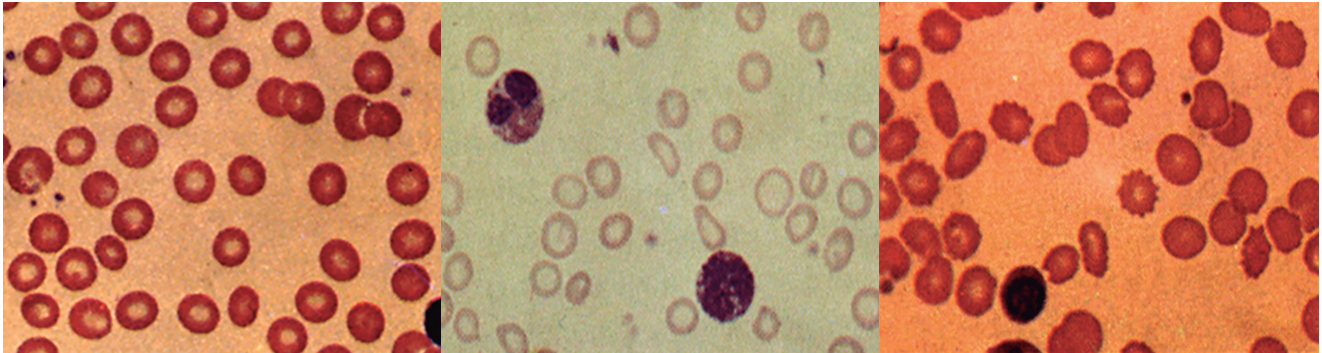


Figura 3. Frotis de sangre periférica. Cortesía de Probiomed SA de CV, 2007.

cardíaco, genera taquicardia y conduce al desarrollo de miocardiopatía hipertensiva, pudiendo generar insuficiencia cardíaca aguda o crónica, inclusive la muerte.^{16,17} Otro grupo de pacientes sin enfermedad renal que se benefician de la eritropoyetina son aquellos que cursan con enfermedades crónicas y anemia, por lo que sus indicaciones se extienden al paciente con cáncer, enfermedad reumatológica, infecciones virales de evolución crónica (hepatitis B, C, VIH), enfermedad crónica de colon, tuberculosis, procesos autoinmunes diversos, entre otras.¹⁸⁻²¹ En condiciones agudas o formas graves de anemia y el cor anémico está presente, el uso de eritropoyetina alfa no sustituye una transfusión sanguínea.

TIPOS DE ERITROPOYETINAS

El mejor conocimiento de la cadena proteica de eritropoyetina, ha hecho posible su manipulación molecular, los investigadores han creado moléculas de mayor peso molecular tratando de encontrar beneficios adicionales en función de extender su vida media, su eficacia, mejora de la biodisponibilidad y que no sean eliminadas por la membrana de diálisis, a fin de ofrecer mayor comodidad al paciente en un contexto de seguridad.²²⁻²⁴ Lo cual ha dado pauta a clasificar los agentes estimulantes de la eritropoyesis de diversas maneras:

- Según su vida media
 - » Agentes de vida corta (eritropoyetina alfa, beta, omega, theta, zeta)
 - » Agentes de vida intermedia (darbepoetina alfa)
 - » Agentes de vida larga (eritropoyetina Delta)
- Según el mecanismo de acción
agentes eritropoyéticos y agentes no eritropoyéticos.
- Según su origen: sintéticos y obtenidos por ingeniería recombinante humana.

La diversidad de sustancias eritropoyéticas sea cual fuera su origen o tipo de cadena molecular, han generado inquietud en la comunidad médica, sobre todo en la determinación de eficacia y seguridad. Diversas revisiones de meta-análisis del Grupo de estudio Cochrane Library no han encontrado ventajas significativas al comparar los distintos agentes eritropoyéticos y en las variables más estudiadas: valor de hemoglobina y hematocrito; y en la frecuencia de suministro.^{25,26}

CONSIDERACIONES EN LA SELECCIÓN DE UNA ERITROPOYETINA

Todo paciente con anemia es susceptible de beneficiarse con el uso de eritropoyetina, la mayoría responden rápidamente al incremento de hemoglobina y hematocrito, otros lo hacen de manera más lenta y un pequeño porcentaje menor a 5%, no responden. Existen factores relacionados al medicamento que determinan la eficacia, causas de resistencia y efectos colaterales; y otros no relacionados al fármaco que influyen en el efecto final deseado, como puede ser alteraciones en la red de distribución, y almacenamiento.

EL ACCESO, LA VÍA DE SUMINISTRO Y EL COSTO, SON DETERMINANTES EN LA SELECCIÓN DEL AGENTE ERITROPOYÉTICO.

- El acceso, de forma individual es común que los medicamentos obtenidos por biotecnología (ingeniería recombinante) no sean económicos; de manera general, en un sistema de salud público con frecuencia existen cambios de presentación o marca comercial de las moléculas, en donde el médico prescriptor y la enfermera deberán tener el conocimiento necesario para optimizar el suministro, lo cual se realiza generalmente bajo un análisis de contención de gasto (favorecer a un mayor número de pacientes) y criterios específicos.

- La *comodidad de la aplicación o suministro* constituye un factor importante para el paciente y personal de salud, la mejor vía cuando se usa eritropoyetina alfa o beta es subcutánea, diferentes estudios han demostrado que el suministro endovenoso en pacientes con hemodiálisis y que por facilidad de la vía de acceso vascular es atractiva y se obvia la inyección, sin embargo, requiere incremento de la dosis en 25 a 50% para alcanzar los valores de hemoglobina y hematocrito, lo cual no resulta costo efectivo o costo útil para la institución de salud. (**Figura 4**).
- El *costo* es un factor que determina el uso de cualquier medicamento, sobre todo cuando son de alto costo. En instituciones públicas de salud probablemente sea determinante la elección de fármacos de menor costo; y en otras, en donde la aseguranza o por el tipo de medicina privada que se otorga, este no represente problema para la adquisición en función de no representar gasto directo de bolsillo.

INDICACIONES Y FACTORES DE RESISTENCIA

El principal objetivo del uso de eritropoyetina es corregir la anemia y mejorar las condiciones clínicas basados en

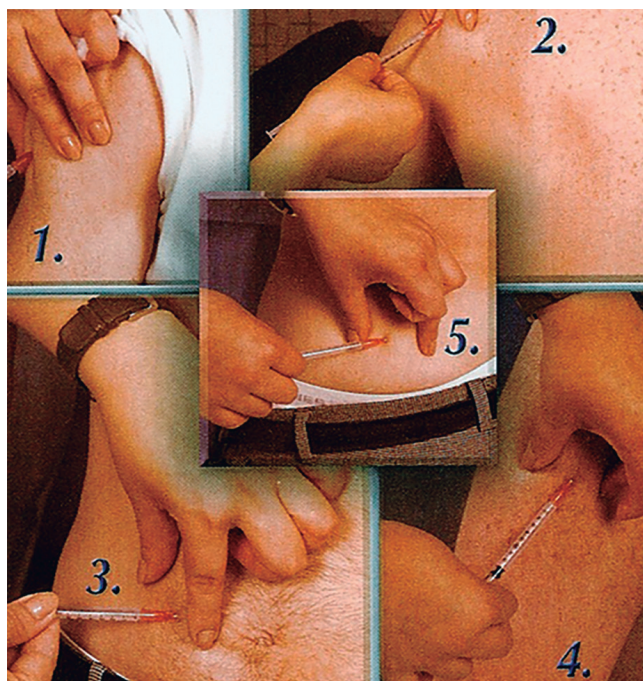


Figura 4. Zonas de aplicación subcutánea. 1 región deltoidea del brazo, 2 región escapular, 3 región periumbilical, 4 cara interna del muslo y 5 cuadrante superior externo del glúteo. Cortesía de Probiomed SA de CV 2014..

un incremento del estímulo fisiológico, así la población mayormente beneficiada son pacientes con insuficiencia renal crónica y los oncológicos, en estos últimos las causas de anemia son diversas, aunque predominan las pérdidas.²⁷⁻²⁹ (**Cuadro 1**). El uso de eritropoyetina se ha extendido a la anemia del neonato con bajo peso al nacer (reduce la frecuencia de transfusiones y enterocolitis necrotizante), anemia del pediátrico, geriátrico, en presencia de procesos hematológicos, anemia del cáncer y post radio o quimioterapia en el tratamiento de diferentes trastornos hematológicos; tumores sólidos y síndromes mielodisplásicos; anemia del paciente con infección por virus de inmunodeficiencia humana, anemia del paciente con infección por virus de hepatitis B o C, sobre todo cuando reciben tratamiento antiviral, anemia de la artritis reumatoide, anemia del paciente con insuficiencia cardíaca o enfermedad intestinal inflamatoria, anemia de las enfermedades crónicas (talasemia, diabetes, tuberculosis), autotransfusión en poblaciones

Cuadro 1. Factores de resistencia al uso de eritropoyetina.

Causas médicas	
Renales	Relacionadas con cáncer
Déficit de eritropoyetina	Proceso neoplásico <i>per se</i>
Déficit de hierro*	Quimioterapia y/o radioterapia
Déficit de folatos	
Hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, Osteítis fibrosa	Infecciones intercurrentes
Hipoalbuminemia	Alteraciones clonales de la hematopoyesis
Infradiálisis	Pérdidas por tubo digestivo
Inflamación: interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, hepcidina	
Pérdidas por sangrado Digestivo o uterino disfuncional	Fibrosis medular
Ingesta de IECA, BRA, sales de aluminio	Hemólisis autoinmune
Hipertiroidismo, hipotiroidismo	Microangiopatía
Anticuerpos vs eritropoyetina	Deficiencia de hierro, folatos y vitamina B 12
Infección	Disfunción renal
Hipervolemia	
Hemólisis	
Causas no médicas	
Relacionadas a la cadena de distribución, producción, almacenamiento, distribución.	
Proceso interno: Producción – fabricación	
Conservación (aire, humedad, luz)	
Almacenamiento (red de frío)	
Proceso externo: Distribución (transporte)	

*Corrija la cinética de hierro antes de iniciar eritropoyetina. IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina. BRA: bloqueador de receptores de angiotensina.

específicas, anemia del post trasplante renal y anemia en personas que no aceptan transfusión de sangre.³⁰⁻³⁵

La resistencia al uso de eritropoyetina alfa ha sido determinada cuando se alcanza una dosis subcutánea > 300 IU/kg/semana o endovenosa > 450 IU/kg/semana y han sido descartados los factores de resistencia.

SEGURIDAD RELACIONADA CON EL NIVEL DE HEMOGLOBINA

Un estudio sobre riesgo de mortalidad relacionado con los valores de hemoglobina demostró menor riesgo en sujetos que obtuvieron valores de 11 a 12.9 g, el resto, ya fueran menor a 11 o superior a 12.9, observaron incremento del riesgo de hasta 50%. Actualmente se reconoce que los mayores niveles de hemoglobina se relacionan con descontrol hipertensivo, incremento de la viscosidad sanguínea, incremento de trombosis del acceso vascular e incremento del riesgo cardiovascular y muerte de origen cardiovascular; es decir, los mayores valores observan un efecto paradójico respecto del beneficio. Por lo cual, es necesario monitorear de manera periódica los valores de

hemoglobina y ajustar la dosis de acuerdo a lo establecido en la literatura.¹⁷⁻²⁰ Existen diferentes criterios establecidos en las guías internacionales de manejo. (**Cuadro 2**).

DOSIS Y AJUSTE DE ERITROPOYETINA ALFA

Dosis inicial: 80 - 120 UI/kg/semana

Dosis de mantenimiento: ajuste individual

AJUSTE SEGÚN MODIFICACIÓN DE HEMOGLOBINA

Incremento normal esperado: 1 a 2 g/mes

Incremento > 2 g/mes: recomendable reducir la dosis 25-50%

Incremento < 1 g/mes: recomendable incrementa 25% la dosis inicial

Monitoreo recomendado: 1-3 meses

FRECUENCIA DE SUMINISTRO

Diversos meta-análisis que han evaluado la frecuencia de aplicación de los diversos agentes eritropoyéticos no han demostrado diferencias en alcanzar la meta de hemoglobina, de manera que el mayor o menor número de aplicaciones no determina la eficacia, probablemente sí la comodidad y en su caso, optimización del trabajo asistencial. El clínico siempre deberá plantearse alcanzar la meta de hemoglobina (hemoglobina diana), el valor obtenido mediante un manejo regular o intensivo de aplicaciones una vez logrado, podrá extender el número de días recomendado entre aplicaciones. (**Cuadro 3**).

El mayor beneficio de la eritropoyetina sin duda está dado por la prescripción adecuada y la reposición de hierro, los agentes mal llamados hematopoyéticos cada uno observa cualidades específicas que vale la pena resaltar. (**Cuadro 4**).

Cuadro 2. Ajustes según el valor de hemoglobina.

Valor de hemoglobina	Conducta
< 10 g/dL	iniciar eritropoyetina
> 10 g/dL	terapia con hierro
11.0 g/dL	valorar suspender
>13 g/dL	suspender

Las Guías Españolas para pacientes geriátricos enfatizan en no rebasar 11 g/dL y las Guías Europeas recomiendan valores de 10 a 12 g sin rebasar 13 g.

Cuadro 3. Frecuencia de suministro.

Tipo de acción	Agente	Vida media	Frecuencia de suministro
Corta	Eritropoyetina alfa y beta	6 - 8 h IV 19 - 24 h SC	1 - 3/semana IV 1/semana SC
	Biosimilares	6 - 8 h IV 19 - 24 h SC	1 - 3/semana IV 1/semana SC
Larga	Darbepoyetina	24 h IV 48 h SC	Cada 1-2 semanas o incluso 4 en fase de mantenimiento
	CERA	134 h IV 139 h SC	Cada mes

CERA: continuos erythropoietin receptor activator. IV: intravenoso. SC: subcutáneo. Tomado y modificado de Quiroga Borja, Abad Estebanez Soraya. Anemia en la Enfermedad Renal Crónica. En: Lorenzo V., López Gómez JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/178> Consultado: 19 de diciembre de 2024. Sociedad Española de Nefrología.

EFFECTOS COLATERALES

El incremento de la masa eritrocitaria incrementa la densidad sanguínea, en sujetos vulnerables cuando los valores de hemoglobina y hematocrito rebasan los recomendados en cada caso específico pueden contribuir al descontrol hipertensivo y cefalea, trombosis del acceso vascular y aumento del riesgo de evento vascular cerebral isquémico. No se han descrito efectos teratogénicos, oncogénicos o inmunogénicos relacionados de eritropoyetina. Las dosis altas por tiempos prolongados pueden desarrollar síndrome de anticuerpos contra eritropoyetina, una condición demasiado infrecuente, la literatura se remite a serie de casos. El efecto colateral más frecuente está relacionado

Cuadro 4. Adyuvantes en el tratamiento de la anemia.²⁰

Vitamina B12	No es útil para incrementar los valores de hemoglobina o hematocrito. Una dieta balanceada cubre los requerimientos diarios.
Ácido fólico y vitaminas del complejo B	La literatura describe no ser útiles, en tanto que una dieta balanceada cubre los requerimientos diarios; sin embargo, sobre la base de que un gran porcentaje de pacientes presentan desnutrición estas sustancias pudieran ser adyuvantes en el manejo integral eritropoyético.
Vitamina D	Reduce el estrés oxidativo e inflamación crónica, lo cual pudiera ser adyuvante en mejorar la optimización de eritropoyetina. Se recomienda 1200 UI 6 horas post hemodiálisis.
L-carnitina	Es útil, mejora la capacidad al ejercicio, la captación y consumo de oxígeno. Se relaciona con la optimización de la dosis de eritropoyetina.
Andrógenos	Nandrolona 200 mg/semana. Es útil en mayores de 50 años de edad. Mejora el estado nutricional.
Glutatión	Reduce el estrés oxidativo (similar a vitamina D). Es útil, existen pocos estudios que respalden su uso.

con dolor leve en el sitio de punción. Más recientemente se ha relacionado una respuesta inmunogénica relacionada al contacto con partículas de caucho, en sujetos susceptibles, el cual se encuentra en el tapón del frasco ampul; derivado de esta descripción, el advenimiento de formulaciones en jeringas pre llenadas son la mejor elección.³⁶

EFICACIA COMPARABLE DE ERITROPOYETINA ALFA

Como se ha mencionado en la primera parte de esta revisión, la eritropoyetina alfa fue el primer agente eritropoyético desarrollado, actualmente el más prescrito y más estudiado; en diversos estudios esta molécula constituye el comparador de sales más novedosas e inclusive de los agentes no eritropoyéticos. Se revisan dos estudios representativos, uno con una eritropoyetina de vida larga y otro con una de vida intermedia. En 2017, un estudio que incluyó 560 pacientes tratados con eritropoyetina delta vs eritropoyetina alfa³⁷ en un seguimiento de 6 meses, no demostró superioridad en el incremento de hemoglobina y hematocrito de alguna de las dos formulaciones, ambas alcanzaron el objetivo el cual se mantuvo en el tiempo de seguimiento. Los valores de hemoglobina y hematocrito observaron un comportamiento similar en las dos moléculas, no así los eventos colaterales, los cuales fueron

más frecuentes en el grupo tratado con Eritropoyetina delta, destacaron la trombosis de acceso vascular 14 vs 5, hipertensión arterial 8 vs 2 y cefalea 9 vs 2. (**Figura 5**).

En 2022 un estudio realizado a pacientes de 18 a 70 años de edad tratados con hemodiálisis, con el objetivo de demostrar no inferioridad de darbepoyetina, seguidos por 28 semanas, aplicó darbepoyetina alfa endovenosa una dosis semanal o eritropoyetina alfa endovenosa dos a tres dosis por semana.³⁸ Se encontraron valores de hemoglobina basal y final de 8.2 ± 0.8 g/dL y 11.3 , y 8.2 ± 1.0 g/dL y 10.7 , sin encontrar diferencia estadística. Darbepoyetina disminuyó el número de aplicaciones sin ventajas sobre el uso de eritropoyetina alfa en el incremento de hemoglobina. (**Figura 6**).

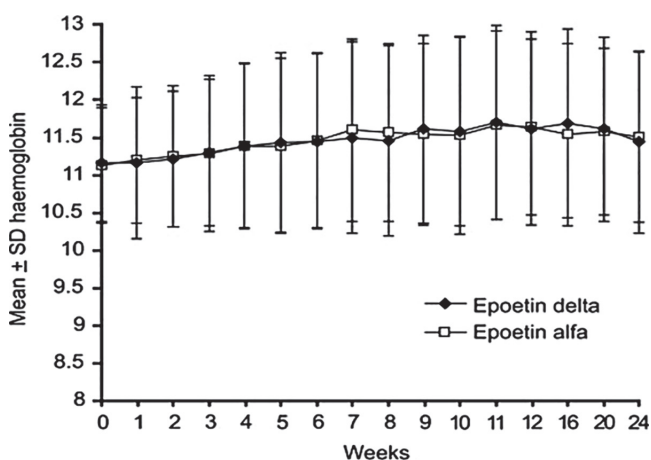


Figura 5. Incremento de hemoglobina Eritropoyetina delta vs alfa. Tomado de Martin KJ. On behalf of the Epoetin Delta 3001 Study Group. Nephrol Dial Transpl. 2007;22:3052-3054.

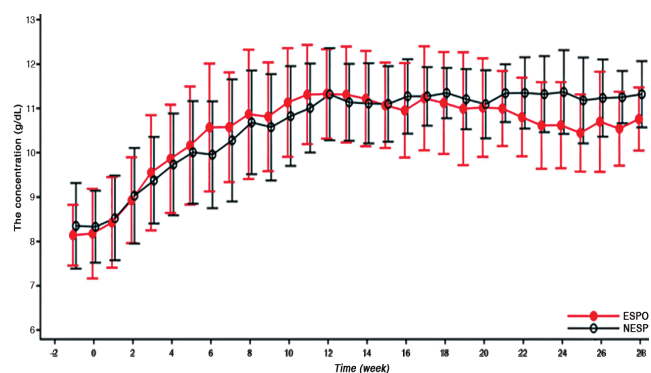


Figura 6. Comparación del incremento de hemoglobina con Darbepoyetina vs eritropoyetina alfa. Tomado de Chen N, *et al.* Darbepoetin alfa injection versus epoetin alfa injection for treating anemia of Chinese hemodialysis patients with chronic kidney failure: A randomized, open-label, parallel-group, non-inferiority Phase III Trial. Chronic Dis Transl Med. 2022; 8: 59-70.

EXPERIENCIA MEXICANA CON ERITROPOYETINA ALFA

Hace 20 años el uso de eritropoyetina en pacientes pre diálisis no era aceptado de manera ordinaria, existía la inquietud de que los eventos colaterales que pudieran presentarse como el descontrol de la hipertensión arterial contribuyera al deterioro de la función renal. Actualmente se conoce que alrededor del 20% de los pacientes experimenta un incremento transitorio de la presión arterial, el cual está relacionado con infradiálisis y mal control hipertensivo preexistente.

En 2003 un estudio realizado en pacientes tratados con diálisis peritoneal y hemodiálisis, con el objetivo de identificar incremento de valores de hemoglobina y su repercusión en la calidad de vida, medida a través de la escala de Karnofski³⁹ encontró valores basales y finales de hemoglobina en el grupo de diálisis peritoneal de 9.2 y 12.7 g/dL y hemodiálisis de 8.6 g/dL y 12.2 (p < 0.01). Sin diferencia significativa en los dos grupos de estudio en valores de presión arterial. La puntuación inicial y basal de la escala de Karnofski en diálisis peritoneal fue 79 y 92, y en hemodiálisis 66 y 87 (p < 0.01). Las dosis empleadas fueron 50 UI/kg/semana, todos los pacientes recibieron una dosis de hierro oral y complejo B.

En 2004 se realizó el primer restudio mexicano que evaluó la eficacia de eritropoyetina alfa en pacientes con diabetes y fase de pre diálisis. Se aplicó eritropoyetina 50 UI/kg/sem en un seguimiento de 4 meses y adicionalmente se evaluó función renal mediante depuración de creatinina.⁴⁰ Los valores de hemoglobina basal, al mes 1, 2 y 3 fueron 8.8 g/dL, 9.7, 10.2 y 11.7, respectivamente (p < 0.01). La tasa de filtrado glomerular basal y final fue de 21.4 ml/min y 21.9, respectivamente (p = 0.98). Se concluyó en incremento de valores de hemoglobina sin repercusión negativa sobre la función renal.

Un estudio similar fue publicado en 2009 por Espinosa-Furlong⁴¹ quien estudió a 16 pacientes, 5 varones y 11 mujeres, con una edad promedio de 42 años (rango: 16 a 60 años). Las causas de la IRC fueron glomerulonefritis crónica 6 casos, nefropatía lúpica 1, poliquistosis renal 1, nefropatía diabética 5, nefritis tubulointersticial 2 y nefroesclerosis 1. Al término del estudio, la Hb se elevó de 3,1 g/dl del valor basal (p < 0,00001) y el Ht 5,5% (p < 0,00001). La dosis requerida fue de 50 U/kg/semana en 12 pacientes (75%) y de 75 U/kg/semana en 4 (25%) casos. Las cifras de PA se mantuvieron estables, 2 (12,5%) manifestaron hipertensión arterial leve, que requirió ajuste de los medicamentos antihipertensivos y 1 tuvo cefalea.

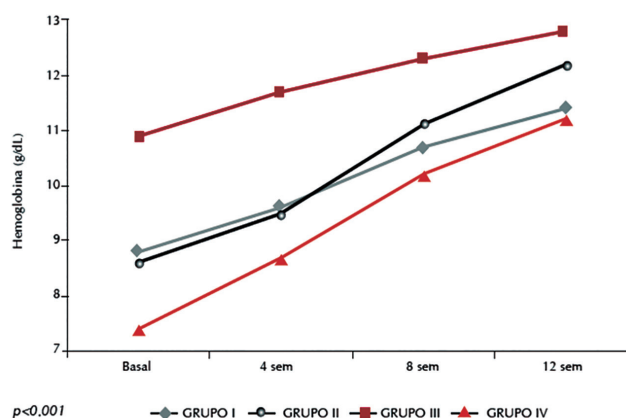
En 2005, Treviño Becerra y colaboradores, llevaron a cabo un estudio que evaluó la eficacia de dos eritropoyetinas bajo la misma manufactura recombinante humana, una nacional (BIOYETIN) y otra extranjera (EPO-rHu

beta), con el objetivo de corregir la anemia en pacientes tratados con diálisis peritoneal intermitente y diálisis peritoneal continua ambulatoria. Ambas eritropoyetinas alcanzaron las metas de hemoglobina, la dosis total empleada de BIOYETIN fueron 87 mil UI y con EPO-rHu beta 132 mil, lo cual representó 51% adicional de la dosis comparado con la nacional.⁴²

En 2008 se realizó un estudio en pacientes con ERC 3-4 KDOQI de 32 a 60 años de edad, que identificó la eficacia de la eritropoyetina para incrementar los valores de hemoglobina y hematocrito, se aplicó eritropoyetina alfa 50 UI/kg/semana, con ajustes de 25 UI/Kg/semana ante un incremento < 1 g al mes; midió calidad de vida mediante un instrumento específico para enfermos renales, el KD-QOL 1.3 (*Kidney Disease Quality of Life Scale*). En este estudio todos los pacientes incrementaron más de 1 g de hemoglobina al mes, no se presentaron eventos colaterales en 2 años de seguimiento y mejoró la mayoría de los ítems que evaluaron calidad de vida. Estos resultados fortalecieron los estudios previos, demostrando un efecto consistente de la eritropoyetina alfa en el incremento de los valores de hemoglobina y mejorar calidad de vida.⁴³

En 2010 un estudio prospectivo que incluyó cuatro grupos de pacientes (prediálisis, diálisis peritoneal, hemodiálisis población adulta joven y hemodiálisis población geriátrica), demostró la eficacia del uso de eritropoyetina en 12 semanas de seguimiento. Los pacientes de prediálisis recibieron 50 UI/kg/semana y en diálisis de 50 a 75 UI/kg/semana. Los valores basales y finales de Hb fueron 8.92 ± 0.8 g/dL y 11.9 ± 0.7 g/dL, respectivamente.⁴⁴ (**Figura 7**).

En 2017, se realizó el primer estudio mexicano que valora la eficacia de eritropoyetina alfa con un régimen de



Grupo I: Diálisis peritoneal; Grupo II: Hemodiálisis adultos; Grupo III: Hemodiálisis ancianos; Grupo IV: Prediálisis

Figura 7. Comportamiento de los valores de hemoglobina por grupo de estudio. Tomado de Méndez DA, Rivera RG. Eficacia de eritropoyetina recombinante humana tipo alfa en una cohorte de enfermos renales crónicos de México. Anemia. 2010; 3(1): 27-31.

aplicación subcutánea semanal⁴⁵ en pacientes que inician diálisis peritoneal, un seguimiento de 24 meses. La dosis promedio de eritropoyetina fue 6,700 UI/kg/semana (rng: 4,000 a 8,000), los valores basales y finales de hemoglobina y hematocrito fueron 9.1 g/dL y 11.7 g/dL, y 27.4% y 35; respectivamente. $p < 0.01$. Los beneficios fueron evidentes y la comodidad del suministro. Indirectamente se infiere una disminución del trabajo asistencial.

“La consistencia de los resultados en los diferentes grupos poblacionales confirma la eficacia del medicamento e incrementa el cúmulo de experiencia y confianza para usarla”.

UNA MOLÉCULA VIGENTE, UN ESTÁNDAR DE ORO EN EL MANEJO DE LA ANEMIA

En la terapéutica las moléculas que llegan a consolidarse, persisten vigentes por muchos años, cruzan la barrera del tiempo; sin embargo, los estudios que exploran sus cualidades dejan de realizarse, siendo cada vez más escasos. Las nuevas moléculas eritropoyéticas ofrecen comodidad en el suministro al ser aplicadas en intervalos más prolongados, aunque la eficacia y seguridad de eritropoyetina alfa no ha sido superada por ninguno los comparadores. Otros estudios buscan incrementar de manera rápida los valores de hemoglobina, lo cual ha resultado en un efecto negativo (descontrol hipertensivo, hiperviscosidad sanguínea) relacionado con mayor mortalidad cardiovascular sobre todo en población vulnerable o de edad avanzada.⁴⁶⁻⁴⁸ Los adelantos científicos y tecnológicos avanzan a pasos gigantes, en el manejo de la anemia no es la excepción, actualmente se cuenta con diferentes moléculas no eritropoyéticas para uso vía oral que promueven un estado de eritropoyesis permanente, en donde la eritropoyetina alfa no ha resultado en inferioridad al compararse con roxadustad y vadadustad, por lo que vale recordar que “lo nuevo no siempre es lo mejor”, “lo nuevo no siempre es más económico”.

LA HISTORIA CONTINÚA

Cada día se buscan recursos terapéuticos útiles en la práctica clínica y benéficos para los pacientes, bajo un contexto de seguridad ante la evidencia científica global. A lo largo de dos décadas las presentaciones han tenido un desarrollo histórico importante, desde su inicio con frascos de liofilizado para reconstituirse, frascos con solución acuosa lista para su aplicación, jeringas precargadas y frascos multidosis. Estos cambios que aparentemente son menores, representan grandes ventajas en la práctica clínica, al optimizar el tiempo asistencial enfermera-paciente, sobre

todo en instituciones de salud públicas en donde el paciente acude al suministro, evitar contaminación derivada de la manipulación de los frascos y favorecer la auto aplicación. En un afán de buscar mayor comodidad al paciente, se han acondicionado presentaciones con mayor concentración de eritropoyetina en menor volumen, el desarrollo de la jeringa pre llenada y frascos multidosis son de gran utilidad en unidades de hemodiálisis y medio hospitalario; y diversas formulaciones que cubren las necesidades de los pacientes de manera individualizada. La mayor ventaja de usar jeringas precargadas es reducir el riesgo de riesgo de infección cruzada, permitir el suministro de la dosis correcta, evitar posibles reacciones alérgicas relacionadas por el uso de plásticos (látex o caucho) y favorecer la adherencia al tratamiento, sobre todo al disminuir el número de aplicaciones.

MAYOR BENEFICIO CON EL USO DE ERITROPOYETINA

El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante alfa, corrige la anemia de manera segura y eficaz, evita transfusiones sanguíneas, mejora la calidad de vida, mejora la capacidad física, disminuye el riesgo de infección por virus de hepatitis B, C y VIH. El incremento de hemoglobina es dosis dependiente, es decir es controlable, resta al médico realizar la prescripción adecuada, preferir suministro subcutáneo, corregir la cinética de hierro y tratar factores de resistencia; así como otorgar potenciales beneficios de adyuvantes de eritropoyesis: hierro, ácido fólico, complejo B, vitamina C y L-carnitina.

MITOS SOBRE EL USO DE ERITROPOYETINA

¿La eritropoyetina es una vacuna?

• FALSO, NO ES UNA VACUNA.

Es una hormona producida predominantemente por las células peritubulares renales, los pacientes con enfermedad renal avanzada producen pocas cantidades que son insuficientes para mantener un estímulo adecuado para la producción de los eritrocitos y mantener niveles adecuados de hemoglobina, por lo que la suplementación a través de una formulación farmacéutica para suministro subcutáneo o endovenoso es necesaria.

¿La eritropoyetina debe aplicarse posterior a una sesión de hemodiálisis?

• NO ES DEL TODO CIERTO.

La mejor vía de suministro de la eritropoyetina alfa es subcutánea. La vía endovenosa en pacientes que reciben

hemodiálisis es atractiva, se prefiere aplicar al final de la sesión y aprovechar la vía de acceso vascular disponible, solo habrá que recordar que con esta vía se requiere hasta un 40 - 50% más de la dosis total comparado con la vía subcutánea. La eritropoyetina no se elimina a través del dializador o la diálisis peritoneal y no guarda relación con el inicio o término de la sesión de hemodiálisis.

¿El descontrol hipertensivo contraindica el uso de eritropoyetina?

• NO ES DEL TODO CIERTO.

Escasos estudios reportan el comportamiento de la presión arterial posterior a la aplicación del medicamento, en donde las dosis mayores y la vía endovenosa constituyen el mayor riesgo para tal incremento. Los cortes de presión arterial que determinan la aplicación son $\geq 140/100$ mmHg; basta con recordar que una vez aplicada vía subcutánea tardará en alcanzar el nivel sérico en 3 a 5 días, tiempo suficiente para modificar el tratamiento antihipertensivo, si es el caso, habrá que fortalecer la causa que favorezca tal descontrol. Antes de presuponer que la eritropoyetina es la causa de descontrol hipertensivo, se deberá revisar en todos los casos la prescripción antihipertensiva, corregirla y adecuarla; y en pacientes con diálisis en cualquiera de sus modalidades, que no haya infradiálisis, la medicación asociada y mayor pérdida de orina residual. Identificar y tratar los factores de resistencia permitirán mejor control hipertensivo y optimizar la dosis de eritropoyetina.

¿La eritropoyetina sustituye una transfusión sanguínea?

• FALSO, NO SUSTITUYE UNA TRANSFUSIÓN SANGÜÍNEA EN UNA CONDICIÓN MÉDICA AGUDA.

De manera normal el uso de eritropoyetina incrementa hasta 2 gramos de hemoglobina en 4 semanas de tratamiento, lo cual es totalmente adecuado en el manejo de las enfermedades crónicas. No está indicado usarla en condiciones agudas (hemorragia, cor anémico, lesión renal aguda, choque hipovolémico), más aún en donde la pérdida de la vida está en riesgo y la transfusión sanguínea es lo indicado.

¿La eritropoyetina genera reacción alérgica?

• FALSO.

La eritropoyetina obtenida por tecnología recombinante es idéntica a la eritropoyetina humana, por lo que no ofrece la posibilidad de reacciones alérgicas, a diferencia de las eritropoyetinas sintéticas. Los eventos relacionados con fenómenos alérgicos han sido generados en sujetos susceptibles por otros componentes presentes en for-

mulación (excipientes y vehículo; exposición al tapón de caucho). El síndrome de anticuerpos contra eritropoyetina es un evento infrecuente, guarda relación directa con el uso de altas dosis (> 300 UI/Kg/semana), más que un evento alérgico agudo, constituye una respuesta inmunológica específica.

¿La eritropoyetina no debe ser aplicada en el brazo que ostenta el acceso vascular?

• FALSO, SI PUEDE SER APLICADA EN EL BRAZO DEL MISMO LADO.

En pacientes portadores de un acceso vascular temporal o permanente, ya sea para uso en hemodiálisis o quimioterapia, la aplicación de la eritropoyetina en brazo del mismo lado no interfiere con la funcionalidad del acceso. Recordar que la vía idónea de suministro es subcutánea, no endovenosa. En pacientes que reciben hemodiálisis el suministro a través del circuito extracorpóreo al final de la sesión, es útil para su aplicación.

¿Debo esperar a que el frasco pierda el frío una vez extraído de refrigeración para poder aplicarse?

• INCORRECTO, NO DEBE ESPERAR.

La eritropoyetina se conserva en temperaturas de 2 a 8 grados, temperaturas mayores pueden alterar su composición molecular restándole eficacia. Una vez retirada de refrigeración no deberá esperar a que incremente su temperatura, tampoco agitarse para poder aplicarla.

¿El uso de eritropoyetina potencia la libido?

• FALSO.

La eritropoyetina constituye el estímulo para producir los eritrocitos, lo cual trae consigo incremento de la masa eritrocitaria y de la hemoglobina, consecuentemente mejora la oxigenación en general. Algunos beneficios adicionales derivados de su incremento son mejorar la tolerancia a la actividad física, el desempeño sexual y cognitivo, y una sensación de bienestar generalizado. No es una sustancia que de manera directa la libido, no es un estimulante sexual.

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a PROBIOMED, SA DE CV, al Ing. Jaime Uribe de la Mora y a los Drs. Jorge Revilla Beltri, Dr. Jorge Bachtold y Dr. Víctor Cervantes, por todo su apoyo y confianza en el desarrollo de los diferentes estudios de investigación a lo largo de todos estos años. **A Laboratorios Sanfer México**, titular de esta información, por dar anuencia para continuar con estos trabajos

y compartir a la comunidad médica este manuscrito. Sin duda ha sido un cúmulo de trabajo y experiencia a lo largo de todos estos años, también una experiencia de vida extraordinaria trabajar con todos y sumamente gratificante haber consolidado una experiencia mexicana en beneficio de los pacientes.

REFERENCIAS

- Uwe, Kai Eckardt. Anemia in end stage renal disease: pathophysiological considerations. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2001; 16(suppl 7): 2-8.
- Kimura T, Snijder R, Nozaki K. Diagnosis Patterns of CKD and Anemia in the Japanese Population. *Kidney International Reports*. 2020; 5: 694-705
- García de Lorenzo y Mateos A, López MJ, Sánchez CM. Respuesta inflamatoria sistémica: fisiopatología y mediadores. *Med Intensiva*. 2000; 24: 353-360.
- Christina E, Lankhorst, Jay B: Wish. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. *Blood Reviews*. 2010; 24(1): 39-47.
- Adamson, JM, Eschbach JW, Finch CA. The kidney and erythropoiesis. *Am J Med*. 1968; 44: 725-733
- Gordon AS, Piliero SJ, Tannenbaum M. Erythropoietic activity of blood and tissues of anemic rabbits. *Am J Physiol*. 1955; 181: 585.
- Scholman F, Rath CE, Ruse JC. Evidence for a humoral regulation of erythropoiesis. *Blood*. 1954; 9: 721
- Scaro JL. Actividad eritropoética del extracto urinario de sujetos residentes en la altura. *Rev Soc Arg Biol*. 1960; 36: 1.
- Sadler TW. *Langman Embriología Médica*. 11ª Edición. Editorial Wolters Kluwer. 2010: 47-50.
- Guyton Hall: *Tratado de Fisiología Médica*. Ed. Elsevier Saunders. 12ª. Edición 2011: 413-417.
- Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plak L. Role of the kidney in erythropoiesis. *Nature*. 1957; 179(4560): 633-634.
- Toblli Jorge E, García-García A, Aristizábal Arbey, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin America (AWGLA). *Dialisis y Trasplante*. 2009; 30(3): 104-108.
- Carlini R, Obrador G, Campistrús N, *et al.* The First Report of The Latin American Society of Nephrology and Hypertension (SLANH) Anemia. Committee in Chronic Hemodialysis Patients. *Nefrología*. 2014; 34(1): 96-104.
- Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, *et al.* Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International*. 2021; 99: 1280-1295.
- Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 1. Art. No. CD003266
- Hanh D, Cody JD, Hodson EM. Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anemia on end stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;5:CD003895
- Guías para el Manejo de la Anemia del Grupo Latinoamericano para el estudio de la anemia. *Revista de la Anaemia Working Latinoamerican*. 2007; (3):2.
- Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Association of mortality and hospitalization with achievement of adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(10): 2878-2885.
- Guías Europeas para el manejo de la anemia. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;19 (Suppl 2): ii16-ii31.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO. *Kidney International Supplements*. 2012; 2(4): 289-315.
- Chávez JA, Flores NG: Uso de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) para evitar anemia en pacientes pre términos. *Revista del Hospital General Dr. M. Gea González*. 2000; 3(4): 157-162.
- Canaud B, Johannes Mann J, Teatini U, *et al.* Optimal Treatment of Renal Anaemia (OPTA): improving the efficacy and efficiency of renal anemia therapy in hemodialysis patients receiving intravenous epoetin. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2005; 20(Suppl 3): iii25-iii32.
- Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, Minutolo R. Are all erythropoiesis-stimulating agents created equal? *Nephrol Dial Transplant*. 2021; 36: 1369-1377.
- Mudge DW, Webster AC. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia in chronic kidney disease: are they all the same? Editorial. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (12): ED000093.
- Hahn D, Cody JD, Hodson EM: Frequency of administration of erythropoiesis-stimulating agents for the anemia of end stage kidney disease in dialysis patients. *Cochrane Library*. *Cochrane Database systematic reviews*. *Nephrology*. 2015; 20: 663-665.
- Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, *et al.* Changes in anemia management and hemoglobin levels following revision of a bundling policy to incorporate recombinant human erythropoietin. *Kidney International*. 2011; 79: 340-346.
- Martín de Francisco L, Aljama P, Arias M, *et al.* ¿Es necesario cambiar los niveles actuales de hemoglobina diana en pacientes con enfermedad renal crónica? A propósito del «boxed warning» de la FDA y del Public Statement de la EMEA. *Nefrología*. 2007; 27(4): 399-404.
- Richardson D, Hodsman A, Dirk van Schalkwyk, *et al.* Management of anemia in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007; 22(Suppl 7): vii78-vii104.
- Tricia L, Roberts RN, Foley, *et al.* Anaemia and mortality in hemodialysis patients: interaction of propensity score for predicted anaemia and actual haemoglobin levels. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006; 21: 1652-1662.
- Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, *et al.* Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr*. 2006; 149(5): 671-675.
- Naval L, González R, Rodríguez CR, Muñoz M, Sastre J. Autotransfusión sanguínea en cirugía ortognática: necesario. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*. 2006; 28(6): 327-331.
- Romero MS; Guzmán B J, Mora AG, *et al.* Eritropoyetina recombinante humana y la necesidad transfusional en el pre término de muy bajo peso al nacer. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2002; 59: 221-28.
- Sastre HE, Alonso AB, Montero AE, Álvarez MT, Barbadillo IF, Carpintero MI, *et al.* Eritropoyetina en la anemia de la prematuridad. Factores neonatales predictores de transfusiones. *An Esp Pediatr*. 1998;(1): 49: 49-54.
- Ugalde JH: Prevención de la anemia del prematuro con eritropoyetina recombinante humana. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 1999; 56(9): 477-482.
- Schaefer F. Cardiac disease in children with mild-to moderate chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; 17(3): 292-297.
- Ortega LM, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoyetina y de los agentes estimulantes de la eritropoyetina en la incidencia de malignidad, trombosis e hiper-

- tensión: más allá de la anemia. *Nefrología*. 2009; 29(4): 288-294.
37. Martin KJ. On behalf of the Epoetin Delta 3001 Study Group. *Nephrol Dial Transpl*. 2007; 22: 3052-3054.
38. Chen N, Xing C, Niu j, *et al*. Darbepoetin alfa injection versus epoetin alfa injection for treating anemia of Chinese hemodialysis patients with chronic kidney failure: A randomized, open-label, parallel-group, non-inferiority Phase III Trial. *Chronic Dis Transl Med*. 2022; 8: 59-70.
39. Méndez DA, Popoca-M MC, Huerta-AS. Eritropoyetina humana y calidad de vida en pacientes con diálisis. *Nefrología Mexicana*. 2003; 24(1): 9-12.
40. Méndez DA, Barajas AR, Rivera RG, Méndez DE. Eficacia de la eritropoyetina humana recombinante humana (r-HuEpo) en la corrección de la anemia en pacientes en fase de prediálisis y repercusión en la calidad de vida. *Nefrología Mexicana*. 2004; 25(1): 15-20.
41. Espinosa-Furlong MC, Barajas-Árcega R, Torres-Pastrana J. Manejo de la eritropoyetina humana recombinante en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio IV. *Diálisis y Trasplante*. 2009; 30(2): 37-41.
42. Treviño B, Muñoz R, Páez H, Reyes D. Eficacia de dos tipos de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHu-EPO) para la corrección de anemia en insuficiencia renal crónica. *Nefrología Mexicana*. 2005; 26(1): 3-7.
43. Popoca MM, Henríquez MI, Méndez DA, Revilla BJ, Molina PA. Eritropoyetina recombinante humana en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*. 2008; 13(12): 55-59.
44. Méndez DA, Rivera RG. Eficacia de Eritropoyetina Recombinante Humana tipo alfa en una cohorte de Enfermos renales crónicos de México. *Anemia*. 2010; 3(1): 27-31.
45. Méndez DA, Caballero NB, Pérez AG, Soria HA. Suministro semanal de Eritropoyetina Humana Recombinante en pacientes incidentes de diálisis peritoneal. Seguimiento de 12 meses. *Dial Traspl*. 2017; 38(1): 16-20.
46. Kang SH, Kim BY, Son EJ, Kim GO, Do JY. Comparison of Patient Survival According to Erythropoiesis-Stimulating Agent Type of Treatment in Maintenance Hemodialysis Patients. *Jba Clin Med*. 2023; 12: 625.
47. Saglimbene VM, Palmer SC, Ruospo M, Natale P, Craig JC, Strippoli GFM. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. Issue 8. Art. CD009904.
48. Yusuke Sakaguchi, Takayuki Hamano, Comparison of erythropoietin-stimulating agent types and mortality in hemodialysis patients. *JSSN*: 1046-6673/3006-ccc.