

**HOSPITAL GENERAL PROVINCIAL DOCENTE
"DR. ANTONIO LUACES IRAOLA"
CIEGO DE ÁVILA****Efectividad de la eritropoyetina recombinante humana en pacientes con insuficiencia renal crónica predialítica****Effectiveness of recombinant human erythropoietin in patients with chronic predialytic renal insufficiency**

Juan Carlos Hernández San Blas^I, Yenisey Mora Ferguson^{II}, Niurka Abreu Figueredo^{II}, Enoelvis Cardoso Arango^I, Susana María Hernández Rodríguez^{III}, Maikel Roque Morgado^{IV}.

RESUMEN

Introducción: la anemia es frecuente en la enfermedad renal crónica y es un predictor independiente de morbilidad cardíaca en estos enfermos.

Objetivo: evaluar los beneficios del empleo de la eritropoyetina recombinante humana en el tratamiento de la anemia de causa renal en enfermos con insuficiencia renal crónica predialítica.

Método: se realizó un preexperimento con pre y posprueba con un solo grupo en el universo de enfermos renales crónicos en etapa de prediálisis (estadios 3-4) con anemia de causa renal, atendidos en el Hospital General Provincial Docente de Ciego de Ávila (67 enfermos). El estudio abarcó el período de octubre de 2014 a septiembre de 2015. Se limitó a los cuatro municipios del territorio sur de la provincia. Se utilizó la prueba de Friedman para buscar asociación entre variables de muestras relacionadas.

Resultados: predominaron las mujeres, el grupo entre 60-79 años, y la hipertensión arterial y la diabetes mellitus como causas. El 91,0 % elevó la hemoglobina en el rango 105-125 g/L y solamente 8,6 % mantuvo valores superiores. La enfermedad renal crónica no progresó y 49,0 % redujo el índice de masa del ventrículo izquierdo. La dosis media de EPOrHu administrada fue 4 377 UI/semana y no varió significativamente durante el ensayo.

Conclusiones: ocurrió un incremento significativo de los valores medios de hemoglobina y hematocrito luego del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. No se produjeron cambios en la enfermedad, pero sí mejoría de la función ventricular izquierda, con respuesta hematológica adecuada con dosis promedio semanal inferior a 8000 UI/kg.

Palabras clave: ERITROPOYETINA/uso terapéutico, INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA/terapia, ANEMIA/terapia.

ABSTRACT

Introduction: anemia is common in chronic kidney disease and is an independent predictor of cardiac morbidity and mortality in these patients.

Objective: to evaluate the benefits of the use of recombinant human erythropoietin in the treatment of renal anemia in patients with chronic predialytic renal failure.

Method: preexperiment was performed with pre and post test with a single group in the universe of chronic kidney patients in pre-dialysis stage (stages 3-4) with anemia of renal cause, attended at the General Provincial Teaching Hospital of Ciego de Ávila (67 patients). The study was carried out in the period from October 2014 to September 2015. It was limited to the four municipalities of the southern territory of the province. The Friedman test was used to search for association between variables of related samples.

Results: women between 60-79 years, hypertension and diabetes mellitus as causes predominated. The 91,0 % increased hemoglobin in the range 105-125 g/L and only 8,6 % maintained higher values. Chronic kidney disease did not progress and 49,0 % reduced the left ventricle mass index. The mean dose of EPOrHu administered was 4377 IU/week and did not vary significantly during the trial.

Conclusions: there was a significant increase in the mean values of hemoglobin and hematocrit after treatment with recombinant human erythropoietin. There were no changes in the disease, but there was improvement in left ventricular function, with an adequate haematological response

with a weekly average dose less than 8000 IU/kg.

Keywords: ERYTHROPOIETIN/therapeutic use, CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY/therapy, ANEMIA/therapy.

- I. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Nefrología. Profesor Auxiliar. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- II. Especialista de Primer Grado en Nefrología. Profesor Asistente. Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.
- III. Teniente Coronel. Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Profesor Asistente. Policlínico Combatientes del Ministerio del Interior. Ciego de Ávila, Cuba.
- IV. Máster en Atención Integral al niño. Especialista de Primer Grado en Bioestadística. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas, Facultad de Ciencias Médicas "Dr. José Assef Yara". Ciego De Ávila, Cuba.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de lesiones renales o el descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG) de más de tres meses de evolución, y puede clasificarse en cinco estadios. El diagnóstico de insuficiencia renal se establece cuando la TFG es inferior a 60 ml/min/1,73 m², parámetro este que permite al equipo de atención médica orientar la conducta a seguir en cada estadio de la enfermedad.⁽¹⁾

La insuficiencia renal crónica (IRC) se caracteriza por la disminución lenta e irreversible del filtrado glomerular secundaria a una destrucción progresiva de nefronas, lo cual origina el incremento de productos nitrogenados en la sangre. En las fases iniciales la persona puede permanecer asintomática. Sin embargo, cuando el filtrado glomerular llega a cifras inferiores a 30 ml/min el enfermo puede referir cansancio y malestar general, relacionados con la anemia.⁽²⁾

Factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus, la enfermedad vascular y las dislipemias, unidos al propio envejecimiento, han modificado la visión epidemiológica de la ERC. Estas condiciones son altamente prevalentes y están relacionadas con su origen, y por ello, son responsables del incremento de la morbimortalidad cardiovascular por esa causa, en relación a la población general.⁽¹⁾

El vínculo etiológico entre HTA y ERC es recíproco y complejo. La HTA es un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de la ERC y, a su vez el desarrollo de la ERC aumenta la severidad de la HTA. Adicionalmente la presencia de HTA se vincula a la progresión de la ERC desde etapas tempranas hasta el desarrollo de una ERC extrema.^(3,4)

La prevalencia de la ERC es la resultante sumatoria de los enfermos diagnosticados, más la entrada de nuevos casos, cada vez más ancianos y con más complicaciones asociadas. Estudios preliminares realizados y el análisis de nuevas bases de datos, sugieren una prevalencia de ERC en estadios 3, 4 y 5, de 17,8 % en la población adulta, y 45 % en la población anciana.^(5,6) En Cuba se estima una prevalencia de 126 casos por cada millón de habitantes, con predominio del grupo de mayores de 65 años.⁽⁷⁾

La anemia es una consecuencia frecuente de la IRC y se asocia con múltiples complicaciones. Está presente en la mayoría de los enfermos que comienzan el tratamiento sustitutivo de la función renal y es un predictor independiente de morbimortalidad cardíaca en enfermos con insuficiencia renal crónica terminal.⁽⁵⁾

La anemia es uno de los síntomas que más limita la capacidad del paciente con ERC para sus actividades cotidianas. Provoca intolerancia al ejercicio, depresión, deterioro cognitivo de la capacidad mental, disnea y contribuye a la hipertrofia ventricular izquierda y la disfunción sistólica. El daño renal progresivo origina una merma de las funciones detoxificadoras, de mantenimiento de la homeostasis del medio interno, y de producción de hormonas por el riñón. Es lógico considerar la anemia como una manifestación urémica, debido a la presencia de factores propios de la azoemia, acumulados en el suero de los pacientes con ERC.⁽⁸⁾

El término de anemia renal se refiere a la anemia secundaria a una ERC. Se produce en la ERC dado a que los riñones tienen un importante papel en la producción de los eritrocitos, responsables del transporte del oxígeno en el organismo. La ERC es un trastorno progresivo, caracterizado por lesiones renales permanentes asociadas a una pérdida gradual de la función renal a lo largo del tiempo. La anemia renal aparece en fases precoces de la ERC, y empeora a medida que esta evoluciona.⁽⁶⁾

En los últimos años el desarrollo de la tecnología aplicada a la determinación de hormonas mejora la comprensión de la fisiopatología de los trastornos hormonales que acompañan a la IRC. Los nuevos procedimientos de ingeniería genética aplicados a la medicina también contribuyen en gran medida con el desarrollo de la nefrología cubana. Un ejemplo de ello es el empleo de la eritropoyetina recombinante humana (EPOrHU) con efectos beneficiosos cardiovasculares y no cardiovasculares que redundan de forma positiva en la calidad de vida, en la reducción del índice de morbilidad infecciosa y en una mayor sobrevida de los enfermos.⁽⁷⁾

En la actualidad el enfoque terapéutico y preventivo que se aplica al enfermo con ERC en situación de prediálisis es de alta prioridad. Resulta cada vez más evidente la importancia de los cuidados nefrológicos específicos, entre los cuales se encuentra el manejo óptimo en la fase temprana de la anemia, como uno de los determinantes para prevenir la progresión de la ERC.⁽⁹⁾

Existen evidencias de que el tratamiento de la anemia con EPOrHU mejora el estado de salud general del enfermo con ERC. Esta terapéutica abre nuevas posibilidades para los enfermos con anemia en la etapa predialítica. Lo antes expuesto motivó la realización de esta investigación, cuyo objetivo es evaluar los beneficios del empleo de EPOrHu en el tratamiento de la anemia de causa renal en enfermos con ERC en la etapa predialítica en el Servicio de Nefrología de la institución.

MÉTODO

Se realizó un preexperimento con pre y posprueba (antes y después) con un solo grupo, constituido por el universo de pacientes con ERC en etapa de prediálisis (estadios 3-4) con anemia de causa renal, atendidos en la consulta externa del Servicio de Nefrología del Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola", que cumplieron con los criterios de inclusión (67 enfermos).

El período de la investigación se extendió por un año (octubre de 2014 a septiembre de 2015) y desde el punto de vista espacial se limitó a la población perteneciente al territorio sur de la provincia Ciego de Ávila, conformada por cuatro municipios: Majagua, Ciego de Ávila, Venezuela y Baraguá.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a productos similares a la eritropoyetina o hipersensibilidad a la albúmina humana.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca clases III-IV, según clasificación de la *New York Heart Association*.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad oncológica.

Criterios de salida:

- Pacientes que desearan retirarse del estudio en el curso de la investigación.
- Pacientes que iniciaron tratamiento dialítico.
- Pacientes que fueran sometidos a trasplante renal.
- Fallecimiento del paciente.

La intervención terapéutica consistió en la administración de una dosis media de 4377 UI/semana de eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu), previo consentimiento informado del paciente. El tratamiento se realizó de forma ambulatoria bajo la supervisión de los autores, comenzando

con 30 U/kg/dosis durante las primeras ocho semanas. Luego se incrementó gradualmente, con posibilidad de recibir hasta 150 U/kg/dosis por vía subcutánea, una o tres veces por semana. Al mes, y luego trimestralmente hasta un año se les realizaron tomas de muestras de sangre venosa para la determinación de la hemoglobina, el hematocrito y la creatinina para evaluar en consulta de seguimiento la evolución de la anemia y la progresión de la ERC.

La información se recolectó en un modelo elaborado por los autores y los datos obtenidos se comprobaron en las historias clínicas individuales, en el registro de complementarios del laboratorio y los informes de los ecocardiogramas. Se realizó seguimiento sistemático del proceso de ejecución y la evaluación de los datos obtenidos. Se emitieron informes parciales con una frecuencia trimestral.

Los resultados se presentaron en tablas de frecuencias y figuras para su mejor comprensión. Se utilizó la prueba de Friedman para buscar asociación entre variables de muestras relacionadas. Se mantuvo como premisa básica cumplir con los principios bioéticos para el estudio con seres humanos.

RESULTADOS

La población en estudio estuvo compuesta por 67 pacientes con edades entre 20 y 95 años (tabla 1), con predominio del sexo femenino y del grupo de edades entre 60 y 79 años (40,3%).

Tabla 1. Población en estudio según edad y sexo

Edad (años)	Masculino		Femenino		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%
18-39	4	12,5	6	17,1	10	14,9
40-59	9	28,1	9	25,7	18	26,9
60-79	14	43,8	13	37,1	27	40,3
80 y más	5	15,6	7	20,0	12	17,9
Total	32	100,0	35	100,0	67	100,0

Se identificó como principal causa de ERC en la población estudiada (tabla 2) la HTA (34,3%), seguido de la diabetes mellitus (26,9%).

Tabla 2. Población en estudio según causa de la enfermedad renal crónica

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus	18	26,9
Uropatía obstructiva	8	11,9
Hipertensión arterial	23	34,3
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante	9	13,4
Glomerulopatías	3	4,5
Otras*	6	9,0

*Enfermedades túbulo-intersticiales, malformaciones congénitas y causas no filiadas.

La variación temporal en las cifras medias de hemoglobina luego de iniciar la administración de EPOrHu (tabla 3), se incrementó de forma progresiva al mes, a los tres, seis, nueve y 12 meses, alcanzando hasta 2,0 g/L durante el período evaluado con un aumento significativo en el tiempo.

Tabla 3. Variación de las cifras de hemoglobina durante el estudio según mes de evaluación

Mes de evaluación	Mes inicial	Al mes	A los tres meses	A los seis meses	A los nueve meses	A los doce meses	p*	
N	67	67	67	67	67	67	0,000	
Valores de hemoglobina								
Media	94,21	96,25	101,24	106,85	111,36	114,81		
(±DS)	5,37	5,38	5,15	5,33	6,48	7,31		
Mín.; Máx.	82; 102	83; 104	88; 115	92; 123	103; 129	105; 133		

Rangos definidos						
Hb < 105 g/L						
Número	67	67	50	21	5	0
%	100	100	74,6	31,3	7,5	0
Hb 105-125 g/L						
Número	0	0	17	46	59	61
%	0	0	25,4	68,7	88,1	91,0
Hb > 125 g/L						
Número	0	0	0	0	3	6
%	0	0	0	0	4,5	8,9

*Prueba de Friedman

Los valores de hematocrito medio se mantuvieron en el rango previsto en el protocolo de investigación, con un aumento significativo en el tiempo.

Tabla 4. Variación de las cifras de hematocrito durante el estudio según mes de evaluación

Mes de evaluación	Mes inicial	Al mes	A los tres meses	A los seis meses	A los nueve meses	A los doce meses	p*
N	67	67	67	67	67	67	0,000
Valores de hematocrito							
Media	28,55	29,17	30,68	32,38	33,74	34,79	
(±DS)	1,89	1,91	1,75	1,9	2,15	2,49	
Mín.; Máx.	25; 31	25; 32	27; 35	28; 37	31; 39	32; 40	
Rangos definidos							
Hematocrito < 33%							
Número	67	67	61	41	20	11	
%	100	100	91	61,2	29,9	16,4	
Hematocrito 33-36%							
Número	0	0	6	25	40	43	
%	0	0	8,9	37,3	59,7	64,2	
Hematocrito > 36%							
Número	0	0	0	1	7	13	
%	0	0	0	1,5	10,4	19,4	

*Prueba de Friedman

En el análisis del efecto que tiene la corrección de la anemia con ior® EPOCIM sobre la progresión de la ERC (tabla 5), no se evidenció influencia del tratamiento en la progresión de la ERC, la correlación entre los cambios de la hemoglobina con la TFG (directa) y con la creatinina (inversa) fueron pequeñas.

Tabla 5. Evaluación de la función renal al inicio y final de la intervención terapéutica según valor de filtrado glomerular

Evaluación de la función renal		TFG (ml/min)		Creatinina sérica (Umol/L)	
Inicio	N	67		67	
	Media DS	27,0	5,3	253,7	109,8
	(mín.; máx.)	(18; 57)		(126; 394)	
Final	N	67		67	
	Media DS	26,8	6,2	254,6	115,7
	(mín.; máx.)	(19,1; 59,2)		(141; 402)	

El porcentaje de cambio del índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI) al final del estudio respecto al valor inicial fue variable (figura 1), varió desde 170 % de aumento hasta 70,8 % de reducción, 50,9 % de los enfermos redujeron 9 % o más del valor inicial del IMVI, mientras que

49,1 % redujeron 12 % o más respecto al valor del índice de masa ventricular (IMV) basal, índice cardíaco (IC) 95 % (27 %; 52 %), a partir de la reducción de la masa ventricular izquierda. La reducción promedio de IMVI fue 51,8 g/m², IC 95 % (4,5; 98,9) (p=0,032) mientras que el promedio de la reducción de la masa ventricular izquierda (MVI) fue 51,7 g, IC 95 % (2,6; 57,2 g) (p=0,032).

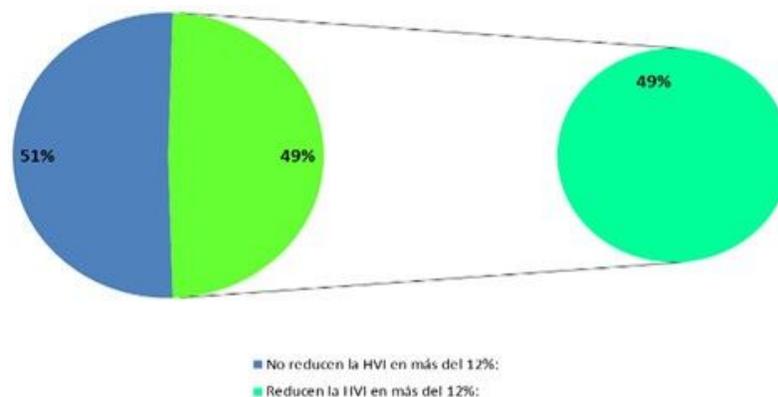


Figura 1. Características de la función ventricular izquierda antes y después del estudio.

La dosis promedio semanal recibida por los pacientes osciló entre el inicio y el final del estudio en 4020 y 4930 UI/semana, con valores mínimos de 1000 UI y máximos de 8000 UI semanales.

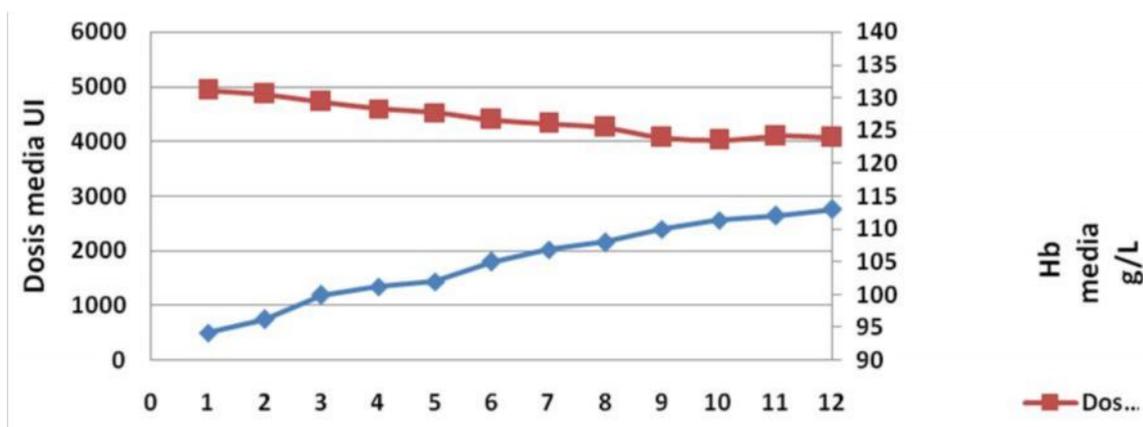


Figura 2. Variaciones de la media de la dosis total de eritropoyetina recombinante humana (UI/semana) por mes de tratamiento y de la media de hemoglobina.

DISCUSIÓN

Al igual que en este estudio la mayor parte de los enfermos diagnosticados con ERC o algún marcador de daño renal en el mundo son pacientes de la tercera edad.⁽⁹⁾ Los resultados obtenidos por Alcázar y cols.⁽¹⁰⁾ evidenciaron que la ERC es más prevalente que lo previamente esperado en pacientes con hipertensión arterial esencial en tratamiento.

En cuanto a la diabetes mellitus la prevalencia fue similar a la reportada por Rodríguez Vargas⁽¹¹⁾ y Fernández Larrea,⁽¹²⁾ ambos autores cubanos; sin embargo, difirieron de investigaciones realizadas en otros países como China, donde se reportan prevalencias más altas de diabetes mellitus entre pacientes con enfermedad renal crónica (32,28% en ancianos).⁽¹³⁾

Otros estudios mostraron resultados similares con respecto al incremento de la hemoglobina: Drueke y cols.⁽¹⁴⁾ reportaron 1,7 g/dL y Singh y cols.⁽¹⁵⁾ entre 1,2 g/dL y 2,5 g/dL. Según el prospecto de Epogen®, 95 % y más de los enfermos responden al tratamiento, con un incremento del hematocrito a partir de los dos meses de tratamiento, con dosis entre 50-150 U/kg.⁽¹⁶⁾ En la presente investigación se obtuvieron resultados similares con dosis inferiores a las anteriores; sin

embargo, la variación del hematocrito fue inferior a la obtenida por Goodkin y cols.⁽¹⁷⁾

Los resultados reportados por Druke y cols.⁽¹⁴⁾ y por Koulouridis y cols.⁽¹⁸⁾ no mostraron evidencias de mejoría ni de empeoramiento de la función renal. En algunas investigaciones las diferencias detectadas en la masa ventricular y en el IMVI no fueron estadísticamente significativas.^(14,16) Sin embargo, los resultados publicados en el metaanálisis de Johansen⁽¹⁸⁾ fueron similares a los de esta investigación.

Los resultados de la presente investigación están en correspondencia con las recomendaciones propuestas por KDIGO-NKF-2012⁽²⁰⁾ y Pérez-Oliva,⁽²¹⁾ desde donde se establecen dianas de hemoglobina por debajo de 115 g/L en pacientes en prediálisis con uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, con dosis recomendadas en adultos en prediálisis de 50-150 UI/kg/semana.

La investigación tuvo como limitación la no inclusión de variables para evaluar otros efectos beneficiosos conocidos de la EPOrHu en la calidad de vida de los enfermos tratados.

CONCLUSIONES

En la población estudiada con enfermedad renal crónica en etapa predialítica estadios III-IV, predominó el sexo femenino y el grupo entre 60 y 79 años de edad. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus fueron las principales causas que produjeron la enfermedad. Ocurrió un incremento significativo de los valores medios de hemoglobina y de hematocrito en la población estudiada luego del tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. Esta terapéutica no provocó cambios en la progresión de la enfermedad renal crónica, pero sí mejoría de la función ventricular izquierda con reducción del índice de masa ventricular respecto al valor basal, con una respuesta hematológica adecuada con dosis promedio semanal inferior a 8000 UI/kg. El aporte de la investigación radica en corroborar una mejoría en la anemia de causa renal en el enfermo renal crónico en etapa predialítica estadios III-IV al administrar eritropoyetina recombinante humana como alternativa terapéutica.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boffa JJ. Insuficiencia renal crónica o enfermedad renal crónica. EMC. Tratado de Medicina [Internet]. Sep 2015 [citado 2 Mar 2016];19(3):1-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541015728035/pdf?md5=3b2583573d809ccd4890b0b7558736d3&pid=1-s2.0-S1636541015728035-main.pdf>
2. Berdud Godoy I, Martín Malo A, Jiménez Murillo L, Reyes Aguilar C, Aljama García P. Insuficiencia renal crónica. En: Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. Medicina de urgencias y emergencias. Guía diagnóstica y protocolos de actuación. 4ta ed. Barcelona: Elsevier España; 2009. p. 556-7.
3. Araújo L, Betancourt B, Dos Santos G, González V, Vasques L, Vignolo W, et al. La Hipertensión arterial es factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica. Rev. Urug. Med. Int. Interna [Internet]. Dic 2016 [citado 21 Ene 2017];1(3):4-13. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v1n3/v01n03a01.pdf>
4. García E, Brito S, Febres C, Toro F, Lares M, Castro J. Evaluación de progresión de enfermedad renal, factores agravantes y pronóstico de mortalidad global y cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Salus Milit. 2015;39(2):27-35.
5. United States Renal Data System. Incidence, prevalence, patient characteristics, and modalities En: United States Renal Data System. 2012 Atlas of CKD & ESRD. Vol.2 [Internet]. Bethesda: USRD; 2012. p. 215-28. [citado 8 Mar 2016]. Disponible en: https://www.usrds.org/2012/pdf/v2_ch1_12.pdf
6. Guerrero Riscos MA, Montes Delgado R, Seda Guzmán M, Praena Fernández JM. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y

- enfermedad cardíaca. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2012 [citado 12 Jun 2017];32(3):343-52. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v32n3/original8.pdf>
7. Pérez Oliva Díaz JF, Pérez Campa R, Herrera R, Almaguer M, Mármol A. Current status in ESKD in Cuba. *Nefrol Esp.* 2005;25(6):234-7.
 8. Pérez Oliva Díaz JF. Anemia, enfermedad renal crónica y hemodiálisis. En: Magrans Buch C, Barranco Hernández E, Ibars Bolaños EV. *Hemodiálisis y enfermedad renal crónica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 274-95.
 9. Obrador Vera GT. *Enfermedad renal crónica*. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 18 va ed. Barcelona: Elsevier España; 2016. p. 829-36.
 10. Alcázar JM, Oliveras A, Orte LM, Jiménez S, Segura J. Hipertensión arterial esencial. *Nefrología* [Internet]. 2012 [citado 24 Sep 2017];7(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-pdf-monografia-23>
 11. Rodríguez Vargas LE, Martínez Almanza L, Pría Barros MC, Menéndez Jiménez J. Prevalencia referida de enfermedades no transmisibles en adultos mayores. Ciudad de La Habana, 2000. *Rev Cubana Hig Epidemiol* [Internet]. Abr 2004 [citado 23 Sep 2017];42(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-30032004000100006&script=sci_arttext&tlng=en
 12. Fernández Larrea N, Clúa Calderín AM, Báez Dueñas RM, Ramírez Rodríguez M, Prieto Díaz V. Estilos de vida, bienestar subjetivo y salud de los ancianos. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. Feb 2000 [citado 14 Jul 2017];16(1):6-12. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v16n1/mgi02100.pdf>
 13. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S, Lv J, et al. Cardiovascular disease in early stages of chronic kidney disease in a Chinese population. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. Sep 2006 [citado 24 Jul 2016];17(9):2617-21. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/21/1/145.full.pdf#page=1&view=FitH>
 14. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* [Internet]. Nov 2006 [citado 7 Sep 2016];355(20):2071-84. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa062276>
 15. Singh, AK. Does TREAT give the boot to ESAs in the treatment of CKD anaemia? *J Am Soc Nephrol* [Internet]. Ene 2010 [citado 16 Abr 2016];21(1):2-6. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/21/1/2.full.pdf#page=1&view=FitH>
 16. Amgen Inc. Guía del medicamento Epogen® (Ee-po-jen)(epoetin alfa) [Internet]. Thousand Oaks: Amgen Inc; 2014 [citado 7 Jul 2017]. Disponible en: https://pi.amgen.com/~/media/amgen/repositories/pi-amgen-com/epogen/epogen_mg_hcp_spanish.pdf
 17. Goodkin DA, Fuller DS, Robinson BM, Robinson BM, Combe C, Fluck R, et al. Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. Feb 2011 [citado 4 Feb 2016];22(2):358-65. Disponible en: <http://jasn.asnjournals.org/content/early/2010/12/16/ASN.2010020173.full.pdf>
 18. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta regression analysis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Ene 2013 [citado 2 Jul 2016];61(1):44-56. Disponible en: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(12\)01026-8/pdf](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(12)01026-8/pdf)
 19. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Gitlin M, Evans C, Mayne TJ. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* [Internet]. Mar 2010 [citado 24 Abr 2016];55(3):535-48. Disponible en: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(09\)01596-](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(09)01596-)

[0/pdf](#)

20. KDIGO CKD Guideline Development Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. Ene 2013 [citado 24 Abr 2016];3(1):1-150. Disponible en: <https://guideline.gov/summaries/downloadcontent/ngc-9925?contentType=pdf>
 21. Pérez Oliva Díaz JF. Good practice guidelines on the use of erythropoiesis-stimulating agents. *Nefrología* [Internet]. Abr 2011 [citado 26 Abr 2016];31(3):361-362. Disponible en: <http://appswl.elsevier.es/publicaciones/item/pdf/pdfbox?idApp=UINPBA000064&pii=X2013251411051907&origen=nefro&web=nefro&urlApp=http://www.revistanefrologia.com/&estadoItem=S300&idiomaItem=en>
-

Recibido: 2 de febrero de 2018

Aprobado: 8 de junio de 2018

MsC. Juan Carlos Hernández San Blas
Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola"
Calle Máximo Gómez No.257, entre 4ta y Onelio Hernández. Ciego de Ávila, Cuba. CP.65200
Correo electrónico: juanhs@ali.cav.sld.cu