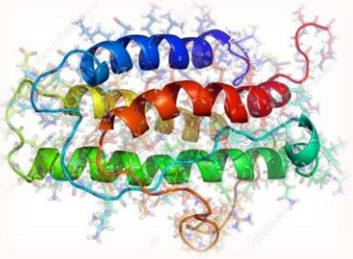
GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DE HONDURAS

SECRETARÍA DE SALUD

DIRECCIÓN GENERAL DE NORMALIZACIÓN

LN35:2021

LINEAMIENTOS PARA EL USO DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



Febrero 2021

LN35:2021

LINEAMIENTOS PARA EL USO DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

GOBIERNO DE LA
REPÚBLICA DE HONDURAS

SECRETARÍA DE SALUD

AUTORIDADES

Lic. Alba Consuelo Flores
Secretaria de Estado en el Despacho de Salud

Dr. Roberto Cosenza
Subsecretaria de Redes Integradas de Servicios de Salud

Lic. Cesar Raymundo Barrientos
Sub Secretario de Regulación

Dra. Elvia María Ardón Castro
Directora General de Normalización

Dra. Silvia Yolanda Nazar
Directora General de Vigilancia del Marco Normativo

Dr. Roney Alcides Martínez
Director General de Redes Integradas de Servicios de Salud

Dra. Mireya Gertrudis Fuentes
Directora General de Desarrollo de Recurso Humano

APROBACIÓN

Elvia María Ardón, Directora General de Normalización, mediante **RESOLUCIÓN # 001 del 10 de Febrero del 2021,** me permito aprobar los **"Lineamientos para el uso de Eritropoyetina en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica",** Código **LN35:2021.**

LN35:2021.

LINEAMIENTOS PARA EL USO DE ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Febrero 2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN: 7
2. OBJETO: 8
3. CAMPO DE APLICACIÓN: 8
4. MARCO DE REFERENCIA: 8
5. PARTE SUSTANTIVA: 8
5.1. CONSIDERACIONES PREVIAS AL USO DE ERITROPOYETINA: 8
5.1.1. Anemia y metabolismo del hierro: 8
5.1.2. Uso de hierro oral o intravenoso: 9
5.2. INDICACIONES DEL USO DE ERITROPOYETINA: 10
5.3. TIPOS DE ERITROPOYETINAS: 11
5.4. EQUIVALENCIAS, VIAS DE ADMINISTRACION, DOSIS INICIAL, DOSIS DE MANTENIMIENTO DE ERITROPOYETINAS: 13
5.5. EFECTOS SECUNDARIOS QUE VIGILAR EN EL PACIENTE QUE USA ERITROPOYETINAS: [2,7-14, 16-22] 13
5.6. CONTRAINDICACIONES AL USO DE ERITROPOYETINAS: 14
5.7. TRATAMIENTO DE LA RESISTENCIA A ERITROPOYETINAS: 14
5.8. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ANEMIA Y USO DE ERITROPOYETINAS: 14
5.9. INDICADORES DE CALIDAD EN EL USO DE ERITROPOYETINAS: 15
6. ALGORITMOS: 16
7. BIBLIOGRAFIA: 18
8. ANEXOS: 20
9. TERMINOS Y DEFINICIONES: 22
10. ACRÓNIMOS SIMBOLOS Y TÉRMINOS ABREVIADOS 23

1. INTRODUCCIÓN:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial, causando enormes costos a los sistemas de salud debido a la carga de morbimortalidad que genera la misma.

La anemia se define como un estado en el cual la calidad o la cantidad de glóbulos rojos circulantes están por debajo de lo normal. La hemoglobina (Hb) sirve como indicador clave para la misma.

Las personas con ERC tienen un riesgo incrementado de anemia, a su vez la anemia aumenta las hospitalizaciones al doble y la mortalidad hasta cinco veces en el paciente renal en comparación a personas con ERC sin anemia. Los posibles efectos adversos de la anemia incluyen el uso reducido de oxígeno, arritmias, aumento del gasto cardíaco, hipertrofia ventricular izquierda, intolerancia a la ultrafiltración, reducción de la cognición y concentración mental, disminución de la libido y reducción de la respuesta inmune que ocasionan falla cardiaca, detrimento de la calidad de vida y la muerte[2].

La causa más frecuente de anemia en el paciente renal es la deficiencia de eritropoyetina, cuya función es estimular la producción de glóbulos rojos en la médula ósea en respuesta a bajos niveles de oxígeno en los tejidos. La eritropoyetina es una hormona sintetizada a nivel de células peritubulares del riñón y secretada por las células intersticiales de la corteza renal en situaciones de hipoxia tisular[3].

Hace más de tres décadas el tratamiento de la anemia estaba basado en transfusiones sanguíneas, hematínicos o andrógenos, pero en los momentos actuales y gracias a la bioingeniería de DNA se utilizan eritropoyetinas sintéticas. Estos agentes estimulantes de la eritropoyesis según la vida media, las hay de acción corta y de efecto prolongado, su uso dependerán del estadio de la ERC, las preferencias del paciente, disponibilidad del tipo de AEE y las comorbilidades asociadas.

Debido a estas consideraciones, la SESAL elabora estos "**Lineamientos del Uso de las Eritropoyetinas en el Paciente con Enfermedad Renal Crónica,"** con el fin de tener pautas nacionales de tratamiento, mejorar sobrevida y calidad de vida y eficientar un mejor uso de los recursos disponibles en el manejo de la anemia.

2. OBJETO:

Estandarizar el uso de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica en sus diferentes estadios en los niveles de atención donde se autorice su utilización por parte de la Secretaria de Salud.

3. CAMPO DE APLICACIÓN:

Este lineamiento está dirigido al personal de nefrología, medicina interna y enfermería que brindan atención a personas con enfermedad renal crónica.

4. MARCO DE REFERENCIA:

Protocolo para el Manejo Integral de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en Honduras[4], Protocolo para el Manejo de Diálisis Peritoneal en Pacientes Adultos con Enfermedad Renal Crónica Terminal (PT12:2018)[5], Protocolo para el Manejo de Hemodiálisis Convencional en Pacientes Adultos con Enfermedad Renal Crónica (PT11:2018)[6], Guías de Práctica Clínica, otros artículos y/o estudios que se detallan en la bibliografía.

5. PARTE SUSTANTIVA:

5.1. CONSIDERACIONES PREVIAS AL USO DE ERITROPOYETINA:

5.1.1. Anemia y metabolismo del hierro: [2, 7-10]

- Inicia el estudio de la anemia si: cifra de Hb <11g/dL en mujeres premenopáusicas y pacientes mayores de 15 años, Hb <12g/dL en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas. En niños: Hb <11.0g/dL 0.5 a 5 años, <11.5g/dL a los 5 a 12 años y <12.0 g/dL entre 12 y 15 años.

- Solicita según disponibilidad: hemograma (Hb, VCM, HCM, porcentaje de glóbulos rojos hipocromicos, número de glóbulos rojos, reticulocitos, FSP), ferrocinética de hierro (hierro sérico, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina ISAT), niveles de vitamina B12, ácido fólico y PTH.

- **Busca como objetivo del tratamiento mantener Hb entre 10 y 12g/dL.** Si en los estadios 3b-5 de la ERC hay Hb < 10.5-11g/dL, lo remite a Nefrología si no está siendo atendido por este servicio. Mantiene objetivos más altos en niños.

- En ciertas situaciones como en los Estadios 1-3a se puede aceptar un nivel de Hb por encima del rango antes sugerido si se cumple que:
    - Se alcanzó ese nivel sólo con suplemento férrico;
    - Se alcanzó y mantiene con dosis muy bajas de AEE.
    - Se considera que el riesgo de enfermedad cerebrovascular es muy bajo.

- Busca previo al uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) los siguientes **objetivos en el metabolismo del hierro: ISAT 20- 50%, ferritina 100-500ng/mL (prediálisis) o < 800ng/mL (diálisis), hierro sérico 60-170µ/dL. Excluyendo estado inflamatorio en el paciente.**

- Todo paciente con ERC debe ser evaluado en búsqueda de anemia independiente del estadio de su enfermedad. Tratar la misma para mejorar la sobrevida y la calidad de vida.

- Todo paciente con anemia y ERC en sus diferentes estadios con una inadecuada corrección de parámetros de ferrocinética al tratamiento con hierro y AEE, debe estudiarse por enfermedad óseo mineral.

5.1.2. Uso de hierro oral o intravenoso: [3,8-10]

- Administra hierro aminoquelado, valorando severidad de la anemia: (Si ISAT <20%, hierro sérico <60-170µ/dL o ferritina <100ng/mL, Hb ≥9g/dL, VCM <80-100fl, HCM <27-34pg, glóbulos rojos hipocromicos >6%, glóbulos rojos <4.5-6.5x10^6 células/µL, FSP que muestra hipocromia o alteraciones en la morfología del glóbulo rojo) 200mg/día en 4 semanas y si no logra reservas adecuadas o no tolera vía oral, administra 500-1000mg de hierro IV (ejemplo hierro sacarosa) como dosis de carga, según parámetros anteriores del metabolismo del hierro. La dosis de carga puede ser distribuida en 5-10 administraciones a traves de las sesiones de hemodiálisis, con dosificación óptima de 125-150mg/semana durante los primeros seis meses de terapia con AEE. **No inicia AAE si estos parámetros para el hierro no han sido corregidos.**

- Si el paciente presenta Hb<7g/dL evaluar **transfusión** de glóbulos rojos empacados, los que están en terapia de sustitución de la función renal **hacerlo durante la hemodiálisis o diálisis peritoneal.**

- **Se recomienda en el paciente que hace uso de hierro intravenoso, este sea indicado por los Servicios de Nefrología e iniciar el AEE en un periodo menor a 30 días una vez normalizada la ferrocinética del hierro.**
- Suspende por 30 días el aporte de hierro IV en los pacientes que reúnan uno o más de los siguientes criterios de la ferrocinética del hierro: ISAT ≥ 50%, hierro sérico >60-

170mcg/dL, ferritina >500ng/mL (prediálisis) o >800ng/mL (diálisis). Reinicia hierro IV (a la mitad o un tercio de la dosis) si estos parámetros descendieron.

- Evalúa la ferrocinética del hierro cada 90-180 días en estadios tempranos (1-4) y cada 30 días en estadio 5, durante la terapia continua con AEE.

- Cuando administra hierro IV se debe vigilar al paciente durante la primera infusión, así como en las sucesivas administraciones, y hasta una hora después de finalizada la misma. Se debe disponer de equipo de reanimación, medicamentos y personal médico/paramédico entrenado para evaluar y tratar posibles efectos adversos, valorar premedicación en pacientes con historia de anafilaxia.

- Evitar administrar hierro IV a pacientes con una infección sistémica activa, insuficiencia hepática severa, valorando riesgo beneficio.

- Se debe usar hierro IV que tenga evidencia científica comprobada que demuestren eficacia, seguridad y calidad.

- El hierro intravenoso y el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis de acción corta y acción prolongada deberán ser aplicados dentro de los Servicios de Nefrología y aquellos centros autorizados por la SESAL.

5.2. INDICACIONES DEL USO DE ERITROPOYETINA: [3, 7-14]

Indicada en anemia que presenta el paciente con enfermedad renal crónica, sin importar el estadio. Pudiendo usar un agente eritropoyetico estándar (acción corta, (AEE_{AC}) o de acción prolongada (AEE_{AP}), teniendo en cuenta lo siguiente:

- Indica tratamiento con AEE si normalizados los parámetros ferrocinéticos arriba indicados, la Hb es <11g/dL.

- **Establece como objetivo Hb 10-12g/dl durante el tratamiento con hierro y AEE.**

- Valora en el paciente con DM y antecedente reciente de episodio de ECV, el riesgo-beneficio de iniciar el AEE. Individualiza la indicación y trata puntualmente hasta obtener Hb ≥11g/dL.

- En el paciente con anemia renal y otras comorbilidades individualizar Hb objetivo (ejemplo paciente con cirrosis y sangrado varicial y otros).

- Elige el tipo de AEE, dosis (en dosis de corrección usualmente 50-150UI/Kg/semanal en AEE de acción corta o AEE de acción prolongada 1.2µg/Kg cada 2 semanas) y ajustes de dosis según cuadro No. 1 y 2).

- Evalúa dosis equivalentes entre AEE corta duración y AEE de larga duración, estas deben ser pautadas e individualizando la dosis por los Servicios de Nefrología, valora disponibilidad y el costo beneficio de estos.

- Monitoriza niveles de Hb cada 2 semanas al inicio del tratamiento (fase de corrección) y cada mes hasta que se logre la Hb objetivo.

- Se evitan complicaciones por el uso de AEE si mantiene como objetivo aumentos no mayores a 1-2g/dL de Hb/mes.

- Recomienda suspender temporalmente o reducir la dosis (AEE_{AC} 25-50%, 25% AEE_{AP}) o la frecuencia de administración de AEE si la Hb se mantiene ≥ 13 g/dl, hasta que su concentración descienda y alcance el objetivo de 10-12 g/dl.

- Controla parámetros para anemia cada mes (si no administra hierro o al inicio de AEE) debiendo mantener los siguientes valores: ISAT 30-50%, ferritina sérica 100-500ng/mL (prediálisis) o < 800ng/mL (diálisis), hierro sérico 60-170µ/dL, Hb 10-12g/dL, VCM 80-100fl, HCM 27-34pg, glóbulos rojos hipocromicos <6%, glóbulos rojos 4.5-6.5x10^6 células/µL. En la fase de mantenimiento del AEE los controles los hace cada 3 meses.

5.3. TIPOS DE ERITROPOYETINAS: [2, 3,8-22]

Eritropoyetinas de corta duración:

- Epoetina alfa
- Epoetina beta
- Epoetina delta (aun no disponible en Honduras).

Eritropoyetinas de acción prolongada:

- Darbepoetina alfa (aún no disponible en Honduras).
- Epoetinas pegiladas (Activador Continuo del Receptor de Eritropoyetina, metoxi-polietilenglicol epoetina beta).

Eritropoyetinas de corta duración:

- La vía subcutánea es de preferencia para pacientes no dializados, los que están en diálisis peritoneal o estadios 3 y 4 de ERC, ya que permite su autoadministración.

- Se aconseja el uso de la Eritropoyetina alfa, que tenga evidencia científica comprobada que demuestren eficacia, seguridad y calidad.

- En administración subcutánea cambiar el sitio de inyección con cada administración, de preferencia el antebrazo.

- Para pacientes en hemodiálisis la administración puede ser subcutánea o intravenosa según el confort y conveniencia.

- Si después de 4 semanas de iniciado el AEE, la Hb aumenta menos de 0.7g/dl, aumentar dosis del AEE en un 25-50%.

- Si después de 4 semanas de iniciado el AEE, la Hb aumenta más de 2.5g/dL o mayor que el nivel deseado, reducir el AEE en 25-50%. Teniendo siempre como objetivo aumentos no mayores a 1-2g/dL cada 30 días.

<u>Eritropoyetinas de acción prolongada o eritropoyetinas pegiladas:</u>

- Indicará como opción terapéutica los agentes estimulantes de la eritropoyesis de acción prolongada en: pacientes en estadios 1-4, pacientes en terapia sustitutiva renal, pacientes trasplantados de riñón con anemia o pacientes trasplantados en los que se debe considerar un segundo trasplante. [18-20]

- Si el aumento de la Hb es menor de 1g/dL en 4 semanas, aumentar dosis en 25%.

- Si la Hb aumenta más de 2.5g/dL en 4 semanas reducir dosis en 50%. Si la Hb pasa de 13g/dL, omitir eritropoyetina pegilada y cuando la Hb este en niveles de 11g/dL reiniciar con un 50% menos de la dosis previa.

- Si el paciente está recibiendo eritropoyetina alfa o beta 1-3 veces por semana, la eritropoyetina pegilada se dará una vez al mes en la fase de mantenimiento.

-

5.4. EQUIVALENCIAS, VIAS DE ADMINISTRACION, DOSIS INICIAL, DOSIS DE MANTENIMIENTO DE ERITROPOYETINAS:

Cuadro No. 1. Eritropoyetinas equivalencias, vías de administración, dosis inicial, dosis de mantenimiento.

AEE	Vía de administración	Dosis inicial (fase de corrección)	Dosis mantenimiento	Equivalencias con otros AEE	Observaciones
Acción corta:					
Epoetina alfa	SC, 2-3 veces por semana IV 2-3 veces por semana	50-150 UI/Kg/semana (4000-8000UI/semana)	20-30% menos de la usada en fase inicial (usualmente 9000 UI/sem)	Ver cuadro No.	Vida media: 24 horas vía IV
Epoetina Beta	SC, 2-3 veces por semana	25-150 UI/Kg/semana (4000-8000UI), aplicar tres veces por semana	20-30% menos de la usada en fase inicial (usualmente 6000 UI/sem). Aplicar 1-3 veces por semana	Ver cuadro No.	Vida media: IV 4-12h, SC 12-28h
Acción prolongada:					
Metoxi-polietilenglicol epoetina beta	SC o IV	1.2µg/Kg cada 2 semanas	0.6 µg/Kg cada 4 semanas	Ver cuadro No.	Vida media IV o SC 134-137h

Fuente: Modificado 2, 11, 13-22

Cuadro No. 2. Tratamiento con Metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

Dosis previa de epoetina (UI/semana)	<8,000	8,000-16,000	>16,000
Dosis mensual de Metoxi-polietilenglicol epoetina beta (µg/mes) como los recomienda el fabricante.	120	200	360
Dosis mensual de Metoxi-polietilenglicol epoetina beta (µg/mes), (mediana, mínimo y máximo)	75 (50-100)	75 (50-150)	100 (30-250)

Fuente: 15, inserto del fabricante.

5.5. EFECTOS SECUNDARIOS QUE VIGILAR EN EL PACIENTE QUE USA ERITROPOYETINAS: 2,7-14, 16-22

- Incremento en el riesgo de trombosis por un incremento de la masa eritrocitaria.
- Trombosis de la fistula arterio-venosa.
- Hipertensión arterial.

RECOMENDACIÓN:

- Se sugiere iniciar el tratamiento con AEE luego de normalizar las cifras de presión arterial.

- Si se presenta HTA con el uso de los AEE: puede aumentarse dosis de los antihipertensivos, disminuir dosis del AEE o administrar el AEE vía SC.
- No debe suspender su uso en cirugías o transfusiones.

5.6. CONTRAINDICACIONES AL USO DE ERITROPOYETINAS: [2,7-14, 16-22]

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Los pacientes que desarrollen aplasia pura de células rojas (APCR) recibiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina.
- Encefalopatía hipertensiva.
- Hipertensión no controlada.
- Pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

5.7. TRATAMIENTO DE LA RESISTENCIA A ERITROPOYETINAS: [2, 3, 9,11]

Se recomienda:

- Tratar causa de la respuesta inadecuada a los AEE (cuadro No. 7).
- Durante la etapa de corrección de la anemia, no incrementar las dosis de AEE por encima del doble de la dosis máxima recomendada.
- Durante la etapa de mantenimiento, no aumentar más del doble de la dosis con la cual el paciente se mantuvo estable en el rango de Hb deseada.
- Individualizar el tratamiento, en aquellos pacientes que mantienen una respuesta inadecuada a AEE de acción corta utilizar una AEE de acción prolongada.
- Transfusión de glóbulos rojos si no hay respuesta adecuada a AEE de larga duración si Hb<7g/dL.
- No utilizar medicamentos coadyuvantes del tratamiento con AEE, tales como andrógenos, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, L-carnitina y pentoxifilina, excepto ante demostración o sospecha de su carencia específica.

5.8. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ANEMIA Y USO DE ERITROPOYETINAS: [2, 7-14]

- Educa al paciente sobre el problema de salud, soporte profesional y estilos de vida.
- Indica hemograma y ferrocinética de hierro:

a. Cuando esté clínicamente indicado en personas con una tasa de filtración glomerular igual o superior a 60ml/min/1.73 m^2 (estadios 1 y 2 de ERC).
b. Dos a tres veces al año en personas con una tasa de filtración glomerular entre 30 y 59 mL/min/1.73 m^2 (Estadio 3a a 3b).
c. Dos a cuatro veces al año en personas con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 mL/min/1.73 m^2, en tratamiento conservador, individualizando al caso (Estadio 4 a 5).
d. Cada 30 días en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal.
e. Aplica las mismas indicaciones en niños.

Cuadro No. 3. Frecuencia de seguimiento y objetivos del tratamiento en ERC.

ITEM	ESTADIO DE LA ERC					OBJETIVO DEL TRATAMIENTO
	1	2	3	4	5	
Consultas	c/6-12m	c/6-12m	c/3-6m	c/1-3m	c/1m	Individualizar
Hemoglobina	En estadios 1-2 mínimo cada año y posteriormente dependiendo de si recibe tratamiento. 2-3 veces al año en estadio 3. Cada 3-6 meses en estadio 4-5 en tratamiento conservador. Mensual en pacientes en tratamiento sustitutivo.					Hb 10-12g/dL

Fuente: modificado de referencias 2, 4-13

5.9. INDICADORES DE CALIDAD EN EL USO DE ERITROPOYETINAS:

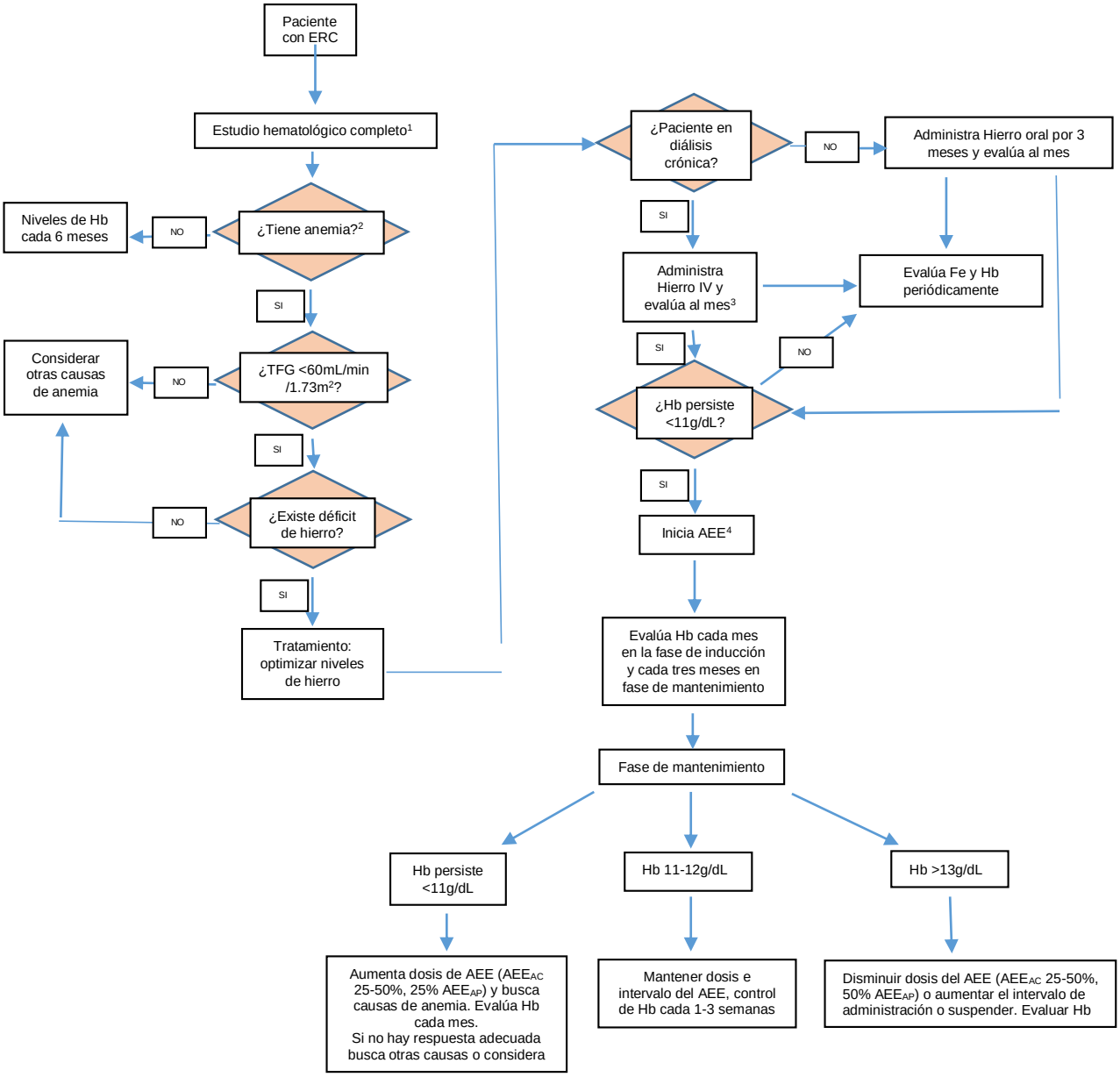
Cuadro No. 4. Indicadores para evaluar resultados clínicos de anemia en los niveles de atención y servicios de nefrología.

INDICADOR GLOBAL	FÓRMULA	PERIODICIDAD	ESTÁNDAR
ANEMIA			
Porcentaje de pacientes con hemoglobina objetivo	N: 100 x nº pacientes del denominador Hb media > 11 g/dL durante el período de estudio. D: nº pacientes en HD (durante al menos 4 meses), prevalentes del período de estudio.	Cada 3 meses	> 85% (para Estadio 5)
Porcentaje de pacientes hierro sérico >60-170µg/dL con rango óptimo	N: 100 x número de pacientes con hierro sérico >60-170 µg/dL en el periodo de estudio D: Número de pacientes prevalentes del periodo de estudio.	Cada 3-6 meses	> 80% (para Estadio 5)

N numerador, D denominador.
Fuente: Modificado de referencias 2, 3-14

6. ALGORITMOS:

Algoritmo No. 1. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en ERC.



[1]Valores normales en estudios hematológicos:
Ferrocinética: ISAT 30-50%, ferritina sérica 100-500ng/mL (prediálisis) o < 800ng/ml (diálisis), hierro sérico 60-170mcg/dl.
Hemograma: Hb 11-12g/dL, VCM 80-100fl, HCM 27-34pg, globulos rojos hipocromicos <6%, globulos rojos >4.5-6.5 x 10^6/µL, FSP normal.
[2]Anemia: Hb<11g/dL en mujeres o Hb<12g/dL en varones).
[3]Dosis de hierro: dosis de carga administra 500-1000mg de hierro IV (ejemplo hierro sacarosa) como dosis de carga. La dosis de carga puede ser distribuida en 5-10 administraciones a traves de las sesiones de hemodialisis, con dosificacion optima de 125-150mg/semana durante los primeros seis meses de terapia con AEE.
[4]Dosis inicial: eritropoyetina SC 25-150U/Kg/sem (4000-8000UI/sem), eritropoyetina IV (max dosis 6000U/sem), Metoxi-polietilenglicol epoetina beta 0.6µg/Kg cada 2 semanas.

Fuente: Modificado de referencias 3-7, 24

7. BIBLIOGRAFIA:

1. SESAL. Departamento de Estadísticas. 2019.
2. Guía mexicana de anemia en ERC. México. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de Anemia secundaria a enfermedad renal crónica.
3. IETSI. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Guía en Versión Extensa. GPC N° 10 Perú, diciembre 2017.
4. SESAL, Honduras. Protocolo para el manejo integral de la enfermedad renal crónica en adultos en Honduras,
5. SESAL, Honduras. Protocolo para el manejo de diálisis peritoneal en pacientes adultos con enfermedad renal crónica terminal (PT12:2018).
6. SESAL, Honduras. Protocolo para el manejo de hemodiálisis convencional en pacientes adultos con enfermedad renal crónica (PT11:2018).
7. Programa de Salud Renal. Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Uruguay. Septiembre 2013.
8. Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA, McFarlane Ph and et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. Am J Kidney Dis. 2013;62(5):860-873.
9. National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (2015). NICE Guideline (NG-8): Chronic Kidney Disease: Managing Anemia. Available: https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/chapter/1-Recommendations [accessed December 17,2019].
10. Carlini RG, Campistrús MN, Andrade L, Blanco C, Chifflet L, Cruz de Trujillo ZC y cols. Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Actualización mayo 2017. Nefrol Latinoam. 2 0 1 7;1 4(3):85–116.
11. Primer Consenso Latinoamericano. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica en todos sus estadios. Consenso del Anemia Working Group Latin América (AWGLA) 2009 (Consenso).
12. Mikhail, H., Brown, C., Williams, J. A., Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., et al. (2017). Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. BMC Nephrol. 18:345. doi: 10.1186/s12882-017-0688-1.
13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl.2012;2: 279–335. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf [accessed December 17,2019].
14. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative [NKF-DOQI] (1997). NKF-DOQI clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. National Kidney Foundation-Dialysis Outcomes Quality Initiative. Am. J. Kidney Dis. 30, S192–S240.
15. Aapro M, Gascón P, Patel K, Rodgers GM, Fung S, Arantes LH Jr and Wish J (2019) Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Management of Anemia in Chronic Kidney

Disease or Cancer: A Historical Perspective. Front. Pharmacol. 9:1498. doi: 10.3389/fphar.2018.01498.
16. Ohashi N, Sakao Y, Yasuda H, Kato A, Fujigaki Y. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for anemia with chronic kidney disease. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease 2012:5.
17. Locatelli, F., Aljama, P., Canaud, B., Covic, A., De Francisco, A., Macdougall, I. C., et al. (2010). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (TREAT) study. Nephrol. Dial. Transplant. 25, 2846–2850. doi: 10.1093/ndt/gfq336.
18. US Food and Drug Administration (2011). FDA Drug Safety Communication: Modified Dosing Recommendations to Improve the Safe Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in Chronic Kidney Disease. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259639.htm [accessed December 17,2019].
19. US Food and Drug Administration (2017). Information on Erythropoiesis- Stimulating Agents (ESA) Epoetin Alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin Alfa (marketed as Aranesp). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration. Available at: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm109375.htm [accessed December 17, 2019].
20. Henrich D, Rambausek M. Hemoglobin Outcomes during Administration of Continuous Erythropoietin Receptor Activator (C.E.R.A): A Prospective, Observational, Multicenter Study. J Nephrol Ther 2015, 5: 211.
21. Martínez-Castelao A, Cases A, Coll E, Bonal J, Galceran JM, Fort J, Moreso F, Torregrosa JV, Guirado L, Ruiz P. CKD anemia control with C.E.R.A. Nefrología 2015;35(1):80-6.
22. Bastos K, Lucarelli LA, De Francesco-Daher E, Pecoits R, Henríquez C, Espinoza B, Villanueva I, Schwedt E, Schiavelli R, Correa-Rotter R. C.E.R.A. maintains stable hemoglobin in Latin American patients on dialysis, N. Int Urol Nephrol (2013) 45:1355–1364.
23. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third national health and nutrition examination survey. Am J Kid Dis 2003; 41:1-12.
24. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) Es Salud de Perú. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Guía en versión extensa GPC N°10. Diciembre 2017.

8. ANEXOS:

Anexo No. 1.

Cuadro No. 5. Prevalencia de anemia de acuerdo al estadio de la ERC.

Estadio de la ERC	FGM (mL/min/1.73m2)	Hb media en hombres (g/dL)	Hb media en mujeres (g/dL)	Prevalencia de anemia*
2	60	14.9	13.5	1%
3	30	13.8	12.2	9%
4	15	12.0	10.3	33%

*Hb <12.0g/dL en hombres, Hb <11.0g/dL en mujeres.

Fuente: 2, 23.

Anexo No. 2.

Cuadro No. 6. Guías y recomendaciones revisadas (1997–2018).

Guideline		Year	Key findings/Recommendations for ESA use
NKF-DOQI		1997	Target Hb level of 11–12 g/dL
FDA		2007	Black box warning recommending maintenance of Hb levels within the range of 10–12 g/dL for anemic patients with CKD
ERBP		2010	Target Hb level of 11–12 g/dL in CKD patients, do not intentionally exceed 13 g/dL
KDIGO		2012	For CKD patients with Hb concentration _ 10.0 g/dL, ESA therapy should not be initiated. Upper target limit of 11.5 g/dL. Individualization of therapy will be necessary because some patients may have improvements in QoL at Hb concentrations above 11.5 g/dL and will be prepared to accept the risks
NICE		2015	Target Hb range of 10–12 g/dL
Renal Association		2017	Target Hb range of 10–12 g/dL

ERBP, European Renal Best Practice; FDA, United States Food and Drug Administration; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NKF-DOQI, National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative.

Fuente: 15.

Anexo No. 3.

Cuadro No. 7. Causas de respuesta inadecuada a los AEE.

Déficit de hierro	Infección o inflamación activa
Déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico	Mala técnica de administración del AEE
Hiperparatiroidismo severo	Fármacos (IECA/inmunosupresores)
Hipotiroidismo	Neoplasias
Perdida crónica de sangre	No respuesta medular
Malnutrición	Anticuerpos anti-EPO
Hemolisis	Aplasia pura de células rojas
Hemoglobinopatías	Intoxicación por aluminio
Diálisis inadecuada	LES
Extracción frecuente de muestras sanguíneas	

	Incorrecta devolución de volumen de cebado durante le hemodiálisis.

Fuente: 2, 9-11

Anexo No. 4.
METODOLOGÍA SEGUIDA PARA LA BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN EN LA ELABORACIÓN DE ESTOS LINEAMIENTOS.
Búsqueda de la información:

La búsqueda de la información siguió los siguientes pasos, que fueron desarrollados de manera sistemática para recolectar guías de los últimos 8 años (periodo 2012-2017). Se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de trabajo; se utilizaron los términos "anaemia" y "chronic kidney disease", en los siguientes buscadores de GPC:

- Organismos recopiladores de GPC: Tripdatabase, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, #2),National Institute for Health Care Excellence (6)
- Bases de datos biomédicas y otras bases: Pubmed-medLine, EMBASE, Scopus, Web of Science, Cochrane.

Guías clínicas finalmente seleccionadas:

- Carlini RG, Campistrús MN, Andrade L, Blanco C, Chifflet L, Cruz de Trujillo ZC y cols. Recomendaciones para el estudio y tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Actualización mayo 2017. Nefrol Latinoam. 2 0 1 7;1 4(3):85–116.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes [KDIGO] (2012). KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Available at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf [accessed December 17,2019].

- Mikhail, H., Brown, C., Williams, J. A., Mathrani, V., Shrivastava, R., Evans, J., et al. (2017). Renal association clinical practice guideline on anaemia of chronic kidney disease. BMC Nephrol. 2017;18:345.

- National Institute for Health and Care Excellence [NICE] (2015). NICE Guideline (NG-8): Chronic Kidney Disease: Managing Anemia. Available: https://www.nice.org.uk/guidance/ng8/chapter/1-Recommendations [accessed December 17,2019].

9. TERMINOS Y DEFINICIONES: [2,4-9]

Agente estimulante de la eritropoyesis: Eritropoyetinas sintéticas obtenidas por bioingeniería de DNA. Existen AEE de acción corta y de acción prolongada.

Anemia:

- Se define anemia en adultos y niños >15 años con ERC cuando la concentración de Hb es < 13 g/dl en hombres y < 12 g/dl en mujeres (Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión), se usará esta definición.

- La Sociedad Española de Nefrología, la Organización Mundial de la Salud, la KDOQI y la European Renal Best Practice consideran que hay anemia: en mujeres Hb <11.5g/dL, el límite inferior de la Hb en hombres <70 años (según la SEN, KDOQI y la ERBP) es de 13.5 g/dl y de 13g/dl según la OMS. En hombres >70 años la SEN y la OMS fijan los límites inferiores de Hb en 12g/dL, la KDOQI y la ERBP en 13.5 g/dL.

- Define anemia en el niño como la concentración de Hb menor de 2 DE para la edad y el sexo.

Eritropoyetina: Hormona sintetizada a nivel de células peritubulares del riñón y secretada por las células intersticiales de la corteza renal en situaciones de hipoxia tisular.

Equivalencia entre eritropoyetinas: cantidad de un agente estimulante de la eritropoyesis que logra la misma eficacia de otro agente de la misma clase farmacéutica.

Resistencia a eritropoyetina: NICE considera realizar el diagnóstico de resistencia a AEE, luego de investigar otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), si: 1) No se alcanza el rango objetivo de hemoglobina a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa, o 2) Hay una necesidad continua de administrar esas dosis de AEE.

Respuesta inadecuada a eritropoyetinas: Ver resistencia a eritropoyetina.

10. ACRÓNIMOS SIMBOLOS Y TÉRMINOS ABREVIADOS:

AEE: Agentes estimulantes de la eritropoyesis
AGREE: Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation in Europe
ARAs: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.
DM: Diabetes mellitus.
DNA: ácido desoxiribonucleico.
ECV: Evento cerebrovascular.
EPO: Eritropoyetina.
ERBP: European Renal Best Practice.
ERC: Enfermedad Renal Crónica.
FAVI/FAV: Fístula arterio - venosa interna.
FDA: United States Food and Drug Administration
Fe: Hierro.
GPC: Guía de Práctica Clínica.
Hb: Hemoglobina.
HTA: Hipertensión arterial.
ISAT: Índice de saturación de la transferrina.
I.V.: Intravenoso.
KDIGO: Kidney Diseases Improving Global Outcomes.
LES: Lupus eritematoso sistémico.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence.
NKF-DOQI: National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative
OMS: Organizacion Mundial de la Salud.
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PT: Protocolo.
S.C.: Subcutáneo.
UK-RA: United Kingdom Renal Association
SEN: Sociedad Española de Nefrología
SESAL: Secretaria de Salud
TRR: Terapia de Sustitución de la función Renal
Tx: Tratamiento.
UI: Unidades Internacionales.

CONSULTOR
Dr. Gaspar Rodríguez Mendoza
Pediatra Nefrólogo

COMITÉ TÉCNICO SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE NORMALIZACIÓN

Dra. Rosa María Duarte
Médico Salubrista de la Secretaria de Salud

Dra. Rosa María Rivas
Médico Salubrista de la Secretaria de Salud

VALIDADORES

Dr. Lorenzo Díaz Salazar
Médico Internista Hospital Militar

Dr. Ángel Alberto Bárcenas
Médico Internista Hospital Escuela Universitario

Dr. Oscar Lorenzana
Médico Nefrólogo Diálisis de Honduras

Dr. Evandro Valladares
Médico Nefrólogo Instituto Hondureño de Seguridad social

Dra. Alexandra Romero
Médico Internista Hospital San Felipe

Dr. Rene Emmanuel Tábora López
Medico nefrólogo Hospital del Valle

Dra. Paola M. Rodríguez Ramos
Medico Nefróloga Hospital del Valle

Dr. Manuel Amilcar Rocha
Médico Internista y nefrólogo Hospital Mario Catarino Rivas

Dr. Jesús Perdomo
Medico Enfermedades No Transmisibles Instituto Hondureño de Seguridad Social

AGRADECIMIENTO

La Secretaria de Salud reconoce y agradece a las instituciones que a través de su personal contribuyeron con sus conocimientos y experiencia valiosas aportaciones, a la elaboración de este importante documento que será de mucho beneficio en la atención de los pacientes con enfermedad renal crónica; se agradece a OPS/OMS el habernos facilitado el uso de los salones para llevar acabo las reuniones para la elaboración de este documento.