

# **EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO**

**Revisión narrativa con rigor metodológico.**

**Ñañez JD, Vargas H**



---

**EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO (Revisión narrativa)**

**Departamento Medicina - Universidad del Cauca. 2013**

[Revisión narrativa con rigor metodológico]

## **EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO**

Ñañez Julian <sup>1</sup>, Vargas Hernando<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Residente Segundo Año, Especialización en Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia <sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna, Endocrinología, MSc en epidemiología, Profesor asistente Departamento Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Correspondencia: [jnpaz@unicauca.edu.co](mailto:jnpaz@unicauca.edu.co). Carrera 10 # 1N – 03. Barrió Modelo. Popayán, Cauca, Colombia

*Ñañez Paz Julián Darío \**, *Vargas Uricoechea Hernando\*\**

**\*Residente Segundo Año, Especialización en Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia \*\* Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. M.Sc en Epidemiología. Profesor asistente. Departamento de Medicina Interna Universidad del Cauca, Popayán, Colombia Correspondencia: [jnpaz@unicauca.edu.co](mailto:jnpaz@unicauca.edu.co). Carrera 10 # 1N – 03. Barrió Modelo. Popayán, Cauca, Colombia.**

## Contenido

RESUMEN.....	7
1. TITULO.....	8
2. ANTECEDENTES .....	9
2.1. Descripción de la condición en estudio.....	9
2.2. Descripción de la intervención.....	12
2.3. Cómo puede funcionar esta intervención? .....	12
2.4. Por qué es importante hacer esta revisión narrativa? .....	13
3. OBJETIVOS.....	14
3.1. GENERAL.....	14
3.2. ESPECIFICOS.....	14
4. METODOLOGIA.....	15
4.1. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA .....	15
4.1.1. Tipos de estudios a incluir.....	15
4.1.2. Tipos de participantes a incluir .....	15
4.1.3. Tipos de Intervenciones a incluir.....	15
4.1.4. Tipos de estudios a excluir.....	15
4.2. TIPOS DE DESENLACES (OUTCOMES) .....	16
4.2.1. Desenlace Primario.....	16
4.2.2. Desenlaces Secundarios.....	16
4.3. ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACION DE LA EVIDENCIA. ....	16
5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA .....	17
6. RESULTADOS.....	18
6.1. DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS.....	18

6.2.	CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	18
6.2.1.	ANALISIS DE DATOS. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS.....	19
6.3.	EFFECTO DE LAS INTERVENCIONES.....	19
6.3.1.	IMPACTO DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA .....	19
6.3.2.	AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS E IMPACTO SOBRE LA NECESIDAD DE HOSPITALIZACION.....	21
6.3.3.	MORTALIDAD Y MEJORIA DE LA HEMOGLOBINA EN PACIENTES ANEMICOS CON FALLA CARDIACA Y/O SINDROME CARDIORENAL.....	23
6.3.4.	EFFECTOS DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS SOBRE LA CLASE FUNCIONAL Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO.....	23
6.3.5.	CORRECCION DE LA ANEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME CARDIO – RENAL O FALLA CARDIACA Y SU EFFECTO SOBRE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO. ....	24
7.	DISCUSION. ....	26
8.	LIMITACIONES.....	29
9.	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	30
10.	IMPLICACIONES. ....	31
10.1.	IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA. ....	31
10.2.	IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN. ....	31
11.	CONFLICTOS DE INTERÉS.....	32
	BIBLIOGRAFIA.....	33
	ANEXOS.....	40
	ANEXO A. RESUMEN DE LA CALIDAD METODOLOGICA DE LOS ESTUDIOS ENCONTRADOS.....	40
	ANEXO B. EVALUACION INDIVIDUAL DE LA CALIDAD METODOLOGICA.....	41
	ANEXO C. ALGORITMO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS. ....	60

ANEXO D. TABLAS DE EXTRACCION DE DATOS.....	61
ANEXO E. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	72
ANEXO F. IMPACTO DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA .....	73
ANEXO G. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS E IMPACTO SOBRE LOS RESULTADOS CLINICOS – NUMERO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS O DURACION DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA.....	74
ANEXO H. MORTALIDAD Y MEJORIA DE LA HEMOGLOBINA EN PACIENTES ANEMICOS CON FALLA CARDIACA Y/O SINDROME CARDIORENAL.....	75
ANEXO I. EFECTOS DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS SOBRE LA CLASE FUNCIONAL .....	76
ANEXO J. CORRECCION DE LA ANEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME CARDIO – RENAL o FALLA CARDIACA Y SU EFECTO SOBRE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO.....	77
ANEXO K . ARTICULO DE PUBLICACION.....	78
ANEXO L. ARTICULO ILUSTRATIVO.....	98

## **AGRADECIMIENTOS.**

Especiales agradecimientos al Dr. Hernando Vargas por la orientación brindada como tutor metodológico. A mi familia, novia y amigos por el apoyo incondicional.

## RESUMEN

### EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL PACIENTE ADULTO

#### (REVISION NARRATIVA CON RIGOR METODOLOGICO)

Ñañez - Paz Julián Darío \*, Vargas- Uricoechea Hernando\*\*

#### RESUMEN

**Introducción.** La anemia es un factor de pobre pronóstico en pacientes con falla cardíaca y enfermedad renal crónica. Esta revisión busca determinar si la corrección de la anemia con el uso de estimulantes de la eritropoyesis (eep) tiene algún impacto sobre diversos resultados clínicos en estos pacientes. **Objetivo.** Evaluar el impacto sobre parámetros clínicos y de laboratorio, del uso de los EEP, en el manejo de la anemia asociada al Síndrome Cardio – Renal en el paciente adulto.

**Metodos.** Se realizó una búsqueda en pubmed y sciencedirect de ensayos clínicos realizados desde el 2002 hasta el 2013, que incluyeran adultos con anemia asociada al síndrome cardiorenal y evaluaran los efectos de esta terapia sobre los niveles de hemoglobina, mortalidad, tolerancia al ejercicio y mejoría de la clase funcional.

**Resultados.** Se incluyeron 11 ensayos clínicos (n= 3113 pacientes) que emplearon el uso de eritropoyetina y darbopoyetina. Todos mostraron un incremento estadísticamente significativo en los niveles de hemoglobina del grupo de intervención. 5 estudios reportaron 483 y 493 muertes en el grupo de tratamiento y placebo respectivamente. 7 estudios mostraron una disminución estadísticamente significativa de la clase funcional en el grupo de tratamiento. 4 estudios observaron un incremento significativo de la duración del ejercicio en el grupo de intervención.

**Conclusiones.** Los resultados sugieren que el uso de eep tienen un impacto positivo en la corrección de la anemia, una moderada reducción en el número de pacientes hospitalizados asociado a una mejoría de la clase funcional y tolerancia al ejercicio en los pacientes intervenidos. Sin embargo es discutible su impacto sobre la mortalidad.

\*Residente Segundo Año, Especialización en Medicina Interna. Universidad del Cauca, Popayán, Colombia \*\* Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. M.Sc en Epidemiología. Docente. Universidad del Cauca, Popayán, Colombia Correspondencia: [jnpaz@unicauca.edu.co](mailto:jnpaz@unicauca.edu.co). Carrera 10 # 1N – 03. Popayán, Cauca.

**1. TITULO.**

**EFICACIA DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS PARA EL  
MANEJO DE LA ANEMIA ASOCIADA AL SINDROME CARDIO-RENAL EN EL  
PACIENTE ADULTO**

**(REVISION NARRATIVA CON RIGOR METODOLOGICO)**



## 2. ANTECEDENTES

### **2.1. Descripción de la condición en estudio.**

En las últimas décadas, el mundo ha experimentado profundas transformaciones epidemiológicas que han determinado la dinámica de múltiples patologías crónicas, las cuales a su vez afectan de forma importante el desarrollo social, económico y el bienestar de millones de personas alrededor del mundo. Se estima que en el año 2005, 35 millones de personas fallecieron por enfermedades crónicas, cifra que dobla el número de muertes cuando se combinan todas las causas de muerte por enfermedades infecciosas, condiciones maternas, perinatales y deficiencias nutricionales ocurridas en el mismo periodo. Se espera que la mortalidad generada por las condiciones anteriormente mencionadas disminuya un 3 % en la próxima década pero la mortalidad por patologías crónicas se incrementara un 17 % en el mismo periodo de tiempo (1).

La falla cardiaca (FC) y la enfermedad renal crónica (ERC) continúan siendo unas de las más graves patologías cardiovasculares que afectan a los pacientes de todos los continentes. La Falla Cardiaca y la hipertensión arterial son factores de riesgo para el desarrollo de Insuficiencia Renal Crónica. Todas estas patologías han incrementado de forma sostenida su prevalencia e incidencia desde hace varios años, constituyéndose en la actualidad en un grave problema de salud pública, con un enorme impacto a nivel Económico, Social e Individual (1).

La Falla Cardiaca se define como un síndrome clínico caracterizado por la disfunción de la capacidad normal del corazón para cumplir con las demandas metabólicas que exigen los tejidos (2). En los últimos años esta patología ha cobrado gran importancia, dado que afecta a pacientes de todos los sexos y edades, sin diferencias significativas con relación a la distribución geográfica (4). Su prevalencia es del 0.4 al 2 % en la población general, siendo mayor del 10 % en la población adulta mayor (3). Su prevalencia continua incrementándose, teniendo en cuenta la estrecha relación que guarda con la edad, afectando del 6 al 10 % de las personas mayores de 65 años (5).

Los grandes registros de países como Estados Unidos y Europa, aportados por los estudios ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry Database), OPTIMIZE – HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) y EuroHeart Failure Survey (I and II) revelan el gran impacto de esta patología en poblaciones mayores de 75 años (2). En Norte América y Europa, el riesgo de desarrollar FC en cualquier momento de la vida es aproximadamente de 1 en 5 en pacientes con edad promedio de 40 años (5).

El estudio OPTIMIZE – HF reveló que un 17 % de la población con falla cardiaca estudiada eran Afroamericanos, con edades promedio menores de 64 años y con una mayor proporción de pacientes hipertensos en comparación con pacientes de raza blanca, los cuales tenían edad más avanzada y eran más propensos a otros padecimientos como la cardiopatía isquémica (6). El sexo femenino tiene una incidencia relativamente más baja de FC. Sin embargo, las mujeres constituyen al menos 1/3 de los casos de falla cardiaca, teniendo en cuenta su mayor longevidad, tendencia a padecer de hipertensión arterial y disfunción diastólica en comparación con el sexo masculino (5).

Solo en los Estados Unidos, la FC es el diagnóstico primario de ingreso de más de 1 millón de pacientes hospitalizados cada año, representando gastos que alcanzan los 39 Billones anuales (2). La descompensación aguda de esta patología genera los índices más elevados de rehospitalización, estancias hospitalarias prolongadas y elevadas tasas de morbimortalidad. Cerca del 50 % de los pacientes hospitalizados por descompensación aguda de falla cardiaca, necesitarían ser nuevamente hospitalizados al menos 1 vez en los siguientes seis meses (15% al menos dos veces más) y 20% de los pacientes lo serán en los siguientes treinta días. El riesgo estimado de muerte o rehospitalización sesenta días después de la hospitalización, varía entre el 30% y 60%, dependiendo de las características de la población en estudio (7).

En la actualidad, en Colombia no se dispone de un registro adecuado sobre la prevalencia de la FC. Los estudios disponibles estiman que la mortalidad intrahospitalaria de esta condición es cercana a un 45.2 % cada año(8).

Se estima que la ERC tiene una prevalencia mundial del 3 al 5 % (9) y entre el 13 al 16 % en los Estados Unidos. En este mismo país, el número de pacientes con ERC se incrementó un 5 % entre 1980 y 1990 alcanzando una incidencia de 219 por millones de habitantes en el año de 1991, cifras que se incrementaron hasta 334 por millón de habitantes hacia el año 2000 (10). Estudios de base poblacional tales como el NHANES (National Health and Nutrition Survey) estiman que el 6 % de la población adulta de los Estados Unidos se encuentra en un estadio 1 a 3 de la clasificación KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) para Enfermedad Renal Crónica. Hasta un 4.5 % de la población estadounidense se encuentra cursando con estadios 3 y 4 de ERC <sup>11</sup>. La principal causa de ERC terminal en Estados Unidos y Europa es la Nefropatía Diabética, la cual a su vez se encuentra estrechamente relacionada con otras comorbilidades tales como la presencia de hipertensión arterial y FC (12).

En Colombia, la ERC ha sido considerada por el Sistema General de Seguridad Social en Salud como una patología de alto costo que genera un fuerte impacto económico y deterioro de la calidad de vida de muchos colombianos. El tratamiento de esta condición compromete el 2 % del gasto en salud y el 4 % del gasto en Seguridad Social del país. A pesar de las enormes implicaciones que trae consigo esta patología, hasta la actualidad no se cuentan con estudios que determinen claramente la situación epidemiológica de esta enfermedad en nuestro país (13).

El “Síndrome Cardio – Renal” constituye una entidad compleja y recientemente reconocida en los últimos años. Fue descrita inicialmente en pacientes con cuadros avanzados de falla cardíaca asociados a deterioro concomitante de la función renal (14). Desde el 2008, Ronco y colaboradores han venido consolidando cada vez más los criterios diagnósticos de esta nueva patología (15). Sin embargo, hasta la actualidad continúa siendo motivo de controversia la falta de una definición clara para esta condición cuya fisiopatología describe las complejas alteraciones asociadas al desequilibrio en la interdependencia entre el corazón y el riñón.

La ERC juega un papel muy importante en la progresión de la enfermedad cardiovascular. Constituye un factor de riesgo independiente de morbilidad en pacientes con FC (17). Se estima que el 30 % de los pacientes con ERC terminal cursan con FC al momento de iniciar la diálisis (18). La presencia de disfunción renal es una característica frecuentemente observada en los pacientes con FC, especialmente en aquellos pacientes donde esta última es más severa y difícil de manejar. Este evento guarda una estrecha correlación con la presencia de disfunción sistólica (Fracción de Eyección menor del 40%) en este grupo de pacientes (16).

Una de las consecuencias asociadas a la progresión de la ERC es la aparición de “Anemia”. El concepto de ERC Moderada a Severa (definido como una TFG - Tasa de Filtración Glomerular menor de 60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>) se encuentra presente en un 20 a 60 % de los pacientes ambulatorios que padecen de FC. La presencia de anemia definida por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como unos niveles de Hemoglobina por menores de 13 g/dL en Hombres y 12 g / dL en mujeres se encuentran asociados a un importante incremento en la morbi – mortalidad en este grupo de pacientes (20). El estudio STAMINA – HFP (Study of Anemia in a heart failure population) reveló que hasta un 34 % de los pacientes con FC tenían grados variables de anemia (19). Estos hallazgos han permitido el surgimiento de un nuevo concepto que ha redefinido estas patologías, concepto

denominado “Síndrome de Anemia Cardio – Renal” (Sigla en Ingles “CRAS” o Cardio – Renal Anemia Síndrome) (22).

## *2.2. Descripción de la intervención.*

La anemia por si sola constituye un factor de riesgo modificable e independiente, para pobres resultados y mortalidad a largo plazo en pacientes con FC y ERC (24). Los estudios muestran la estrecha relación entre los niveles elevados de eritropoyetina y la aparición de mortalidad en pacientes con FC que cursan con anemia (23). Sin embargo, aunque la etiología de la anemia asociada al síndrome Cardio – Renal es de origen multifactorial, se ha observado en estos pacientes que la disminución en los niveles de Eritropoyetina constituye un factor determinante para su aparición, especialmente en aquellos con grados significativos de compromiso funcional renal.

Los estimulantes de la eritropoyesis (EEP) constituyen una de las terapias de intervención esencial en la corrección de la anemia en pacientes con ERC, con un nivel de evidencia suficiente que fundamenta su uso. Teniendo en cuenta que dentro de los diversos mecanismos que promueven la aparición de anemia se encuentran las alteraciones en la secreción y efecto de la eritropoyetina, el uso de los EEP podría convertirse en el manejo coadyuvante de esta complicación.

## **2.3. Cómo puede funcionar esta intervención?**

El descenso en los niveles de EPO observado en los pacientes con “CRAS” ha sido uno de los fenómenos más ampliamente estudiados. Este fenómeno se encuentra relacionado no solo con la progresión de la ERC, sino también con la sobre – expresión de citoquinas proinflamatorias, la desnutrición y malabsorción de nutrientes, eventos frecuentes también en pacientes con FC (27).

La eritropoyetina (EPO) es una hormona producida a nivel del aparato yuxtaglomerular renal. Su secreción se encuentra influenciada por múltiples estímulos dentro de los cuales la hipoxia juega un papel cardinal. La acción de esta hormona se ejerce a nivel de las células progenitoras de los eritrocitos, estimulando su proliferación.

Hacia 1977, Miyake y colaboradores purificaron la primera molécula de EPO. El gen que codifica esta hormona fue clonado hacia 1985, abriendo paso así al desarrollo posterior de la EPO Recombinante Humana (28). Con el empleo de la

Biotecnología, se han cada vez obtenido mejores compuestos, con una vida media mas prolongada y menores efecto adversos tales como la Epoetina, la Darbopoetina y el CERA (Sigla en Ingles, Continuous erythropoietin receptor activator Activador ) (28).

Las indicaciones para el uso de EEP aprobadas por la FDA incluyen el manejo de la Anemia asociada a la Insuficiencia Renal Crónica, derivada el uso de medicamentos o como consecuencia de neoplasias avanzadas.

Al – Ahmad y sus colaboradores empleando los datos proporcionados por el estudio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction), determinaron que por cada 1 % de descenso del hematocrito en pacientes con FC, la tasa de mortalidad se incrementaba hasta un 2,7 % (25). Silverberg y Colaboradores, mostraron como el uso de Epoetina Alfa y Hierro Parenteral en 26 pacientes con Anemia y Falla Cardiaca, se acompañaba no solo de un incremento en los niveles de hemoglobina, sino también en una mejoría de la clase funcional, incremento en la fracción de eyección, disminución en la dosis de diuréticos y el numero de hospitalizaciones (30).

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, aunque en la actualidad no se dispongan de recomendaciones o guías claras en relación a este tema, el manejo de la anemia debe formar parte del enfoque terapéutico integral del paciente con FC y ERC asociada (26).

#### ***2.4. Por qué es importante hacer esta revisión narrativa?***

La Anemia asociada al Síndrome Cardio – Renal constituye un factor asociado a pobres resultados clínicos en este grupo de pacientes. Los EEP emergen como una alternativa farmacológica atractiva para el manejo integral de esta complicación. En la actualidad no se disponen de guías claras al respecto. Esta revisión tiene como objetivo el determinar si el uso de los EEP tiene un impacto positivo en este grupo especial de pacientes.

### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1. GENERAL.**

Evaluar el impacto sobre parámetros clínicos y de laboratorio, del uso de los EEP, en el manejo de la anemia asociada al Síndrome Cardio – Renal en el paciente adulto.

#### **3.2. ESPECIFICOS**

- Establecer la eficacia de EEP en el restablecimiento de los niveles adecuados de hemoglobina, en pacientes adultos con anemia secundaria al síndrome Cardio-renal.
  
- Evaluar el impacto de esta terapia con relación al número de pacientes hospitalizados o duración de la estancia hospitalaria.
  
- Estudiar el efecto de EEP sobre la mortalidad por todas las causas.
  
- Determinar la influencia de estos fármacos en relación a la tolerancia a ejercicio y mejoría de la clase funcional.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

- 4.1.1. Tipos de estudios a incluir.** Ensayos Clínicos Controlados, escritos en idioma Inglés, reportados en un periodo comprendido desde el 1 de Enero del año 2002 (año en el cual se definió el termino CRAS – CardioRenal Anemia Syndrome / Silverberg61) hasta el 1 de Julio de 2013, que tengan como objetivo primario el investigar los efectos de cualquiera de los estimulantes de la eritropoyesis (EEP) en la modificación de los niveles de hemoglobina o hematocrito y que reporten periodos de seguimiento mayores o iguales a 2 meses, con descripción completa de los criterios de inclusión y exclusión. A su vez que evaluaran el impacto de estas terapias en términos de resultados clínicos objetivables, tales como mejoría de la clase funcional, tolerancia al ejercicio, días de hospitalización o número de pacientes hospitalizados y mortalidad por todas las causas.
- 4.1.2. Tipos de participantes a incluir.** Pacientes adultos (mayores de 18 años), con anemia secundaria al síndrome Cardio-Renal o Anemia asociada a cuadros de Falla Cardiaca.
- 4.1.3. Tipos de Intervenciones a incluir.** En el grupo de Intervención se debían incluir los EEP aprobados por la FDA y disponibles para su uso en humanos en la actualidad (Eritropoyetina, Epoyetina, Darbopoyetina), independiente de la dosis empleada (Dosis estándar o Ajustada al Peso), que a su vez realicen o no comparaciones con grupos sin tratamiento o con Placebo, con o sin suplementación de Hierro por cualquiera de las vías de administración globalmente aceptadas (Oral – Parenteral). En el grupo Placebo se incluye el uso o no de Ferroterapia concomitante.
- 4.1.4. Tipos de estudios a excluir.** Todos aquellos ensayos clínicos que no tuvieran grupo control, sin disponibilidad del resumen (abstract), en idiomas diferentes al Inglés o que incluyeran pacientes menores de 18 años, con periodos de seguimiento menores a 2 meses. Se excluyeron además estudios que incluyeran pacientes con cuadros de anemia por otras etiologías o sin presencia de Falla Cardiaca o Síndrome Cardio – Renal (SCR) por los criterios globalmente aceptados para estas patologías o que evaluaran terapias diferentes a los EEP.

## 4.2. TIPOS DE DESENLACES (OUTCOMES)

### 4.2.1. Desenlace Primario.

- Restablecimiento de los niveles adecuados de hemoglobina y corrección de la anemia

### 4.2.2. Desenlaces Secundarios.

- Impacto con relación al número de pacientes hospitalizados o la duración de la estancia hospitalaria.
- Efecto sobre la disminución de la mortalidad por todas las causas.
- Incremento en la tolerancia al ejercicio.
- Mejoría de la clase funcional.

## 4.3. ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA UTILIZADAS PARA LA LOCALIZACION DE LA EVIDENCIA.

La búsqueda fue realizada en las bases de datos de PUBMED Y SCIEDIRECT empleando los siguientes términos MESH (Medical Subject Heading) a saber: CARDIO-RENAL SYNDROME (CRAS), RENO-CARDIAC SYNDROME, ANEMIA – AND HEART FAILURE / CHRONIC KIDNEY DISEASE , ERYTHROPOIESIS STIMULATING AGENTS (ESA), de todos aquellos Ensayos Clínicos Controlados, escritos en idioma Inglés, reportados en un periodo comprendido desde el 1 de Enero del año 2002 (año en el cual se definió el termino CRAS – CardioRenal Anemia Syndrome / Silverberg 61) hasta el 1 de Julio de 2013, que tengan como objetivo primario el investigar los efectos de cualquiera de los estimulantes de la eritropoyesis (EEP) en la modificación de los niveles de hemoglobina o hematocrito de pacientes adultos (mayores de 18 años), con anemia secundaria al síndrome Cardio-Renal o Anemia asociada a cuadros de Falla Cardíaca, que reporten periodos de seguimiento mayores o iguales a 2 meses, con descripción completa de los criterios de inclusión y exclusión. A su vez que evaluaran el impacto de estas terapias en términos de resultados clínicos objetivables, tales como mejoría de la clase funcional, tolerancia al ejercicio, número de pacientes hospitalizados o duración de la hospitalización y mortalidad por todas las causas.



Los estudios seleccionados debían incluir los EEP aprobados por la FDA y disponibles para su uso en humanos en la actualidad (Eritropoyetina, Epoetina, Darbopoyetina), independiente de la dosis empleada (Dosis estándar – Ajustada al Peso), que a su vez realicen o no comparaciones con grupos sin tratamiento o con Placebo, con o sin suplementación de Hierro por cualquiera de las vías de administración globalmente aceptadas (Oral – Parenteral).

## **5. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA**

La calidad metodológica de los ensayos clínicos fue evaluada empleando las herramientas y recomendaciones para la evaluación del riesgo de sesgo descritas en el “Cochrane / Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 4.2.5 (Actualizado en Mayo del 2005)”.

Ver Anexo A y B.

## **6. RESULTADOS**

### **6.1. DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS**

Se identificaron 137 artículos de los cuales se excluyeron 126 de ellos debido a que no reunían los criterios de inclusión. El análisis final incluyó solo 11 estudios con 3113 pacientes, de los cuales solo 52 pacientes eran adultos aparentemente sanos, el restante incluían pacientes con diagnóstico de anemia, falla cardíaca y enfermedad renal crónica (Ver Anexo C).

### **6.2. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

La mayoría de los estudios disponibles fueron realizados en el año 2007 (4 Estudios). 9 de los 10 estudios compararon los efectos de los EEP frente a Placebo (generalmente era con solución salina). 7 estudios emplearon la técnica “Doble Ciego” para realizar las respectivas comparaciones, pero los restantes emplearon técnicas de ciego simple.

Con relación a las terapias administradas, de los 835 pacientes, 249 recibieron Eritropoyetina (31,32,33,34,35,37,40), 1338 Darbopoyetina (36,38,39,65) y 1229 terapias clasificadas como placebo (31,32,33,34,35,37,38,39,65). Solo 6 estudios adicionaron manejos con Hierro en sus formas parenteral u oral a los grupos estudiados (32,34,35,38,40,65) y 1 de ellos adicionó Folato por vía oral. Ver Anexo E.

Los promedios de edad de los grupos estudiados variaron entre los 60 y 80 años, de los cuales el 45 % eran del sexo femenino. Todos los pacientes incluidos tenían fracciones de eyección menores del 40 % (promedio de 31.4 %). Los ensayos incluyeron personas con clase funcional NYHA III (11 Estudios), NYHA IV (5 Estudios), NYHA II (7 Estudios). Un total de 1846 pacientes se encontraban en estadios avanzados de la falla cardíaca (NYHA III – IV). Las etiologías más frecuentes de FC fueron la cardiopatía isquémica, la cardiopatía dilatada y la hipertensión.

Los niveles de hemoglobina fueron diferentes en todos los estudios. Sin embargo el nivel de hemoglobina promedio antes de la intervención fue de 10.9 g/dL. La mayoría de las investigaciones realizaron estudios complementarios para descartar la presencia de otras etiologías causantes de anemia, incluyendo tamizaje para cuadros de deficiencia de Hierro, Folato, B12, hemorragia digestiva.

10 estudios realizaron estudios de función renal complementarios. 9 de ellos emplearon los niveles séricos de creatinina como método de tamizaje. Los valores de creatinina sérica promedio fueron de 1.79 mg/dL. 5 estudios emplearon eritropoyetina y los 6 restantes usaron Darbopoyetina. Hubo una gran variabilidad en las dosis de los regímenes empleados, los niveles de hemoglobina objetivo a alcanzarse, los tiempos de tratamiento y las indicaciones para su suspensión. Los periodos de seguimiento también fueron variables, con un valor mínimo de 2 meses y máximo de 12 meses.

### **6.2.1. ANALISIS DE DATOS. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS.**

Un total de 126 estudios no fueron incluidos dentro de esta revisión. Inicialmente se excluyeron un total de 72 trabajos, basados en el título, descripción del resumen y la descripción de la aleatorización. Posteriormente se excluyeron 36 estudios adicionales, los cuales empleaban terapias diferentes a los EEP para el manejo de la anemia. Los estudios restantes incluían pacientes con cuadros anemia asociada a ERC avanzada (n = 2), no cursaban con FC (n = 3) o por el contrario eran estudios que no disponían de resultados de interés (n = 11). De la misma forma no fueron incluidos los duplicados de otros estudios. Ver Anexo C.

## **6.3. EFECTO DE LAS INTERVENCIONES**

### **6.3.1. IMPACTO DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA**

Todos los estudios mostraron un incremento estadísticamente significativo en los niveles de hemoglobina. Ver Anexo F. Se observó un incremento promedio de 2.1 g/dL en los niveles de hemoglobina de todos los pacientes pertenecientes al grupo

de intervencion. Los niveles de hemoglobina fueron más elevados en el grupo de Eritropoyetina en comparación con el grupo de Darbopoyetina (2.6 vs 1.7 g/dL). 6 estudios evaluaron los efectos de la Darbopoyetina con diferentes periodos de tratamiento. 5 estudios lo hicieron empleando la dosis estándar de este fármaco (0.75 µg / Kg) (33,36,37,65). La principal vía de administración fue la subcutánea (SC). Sin embargo, 1 estudio empleo la via Endovenosa (EV)(33) .

5 estudios emplearon Eritropoyetina con periodos de tratamientos que variaron entre los 2 a los 4 meses. La via de administración mas frecuentemente empleada fue la SC. Emplearon dosis dosis vairables de este fármaco. 3 estudios emplearon concomitantemente hierro via oral mientras que los 2 restantes usaron Hierro Parenteral (Hierro Sucrosa) (30,40). El incremento en los niveles de hemoglobina fue similar en ambos grupos.

Silverberg (31) observo un incremento estadísticamente significativo de los niveles de hemoglobina en 16 pacientes a los cuales se les administró Eritropoyetina subcutánea y Hierro Parenteral (Niveles iniciales de 10.3 g/dL y postratamiento de 12.9 g/dL con valor de  $p < 0.0001$ ).

Mancini (32) clasifico su grupo de intervención compuesto por 15 pacientes, según su volumen corpuscular medio (VCM) para recibir manejo con Eritropoyetina SC asociado a Gluconato Ferroso y Acido Fólico oral por un periodo aproximado de  $70 \pm 11$  dias. Este autor también observo un incremento estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) de los niveles de hemoglobina postratamiento en el grupo de intervención, independiente si tuviesen VCM normales (Hemoglobina inicial -  $11 \pm 0.5$  g/dL vs Hb postratamiento  $14.3 \pm 1.0$  g /dL) o VCM bajo (Hemoglobina inicial -  $11.3 \pm 0.6$  g/dL vs Hb postratamiento  $14.9 \pm 1.1$  g/dL).

El estudio de Palazzuoli (34) también revelo un incremento estadísticamente significativo ( $p < 0.01$ ) en los niveles de hemoglobina en 20 pacientes tratados con dosis estándar de EPO asociada a Gluconato de Hierro via oral (Hb inicial -  $10.4 \pm 0.6$  g/dL vs Hb postratamiento -  $12.5 \pm 0.8$  g/dL). Este mismo autor documento el mismo hallazgo en un estudio realizado 1 año después.

Cleland (33) estudio el efecto de diferentes regímenes de Darbopoyetina durante 4 semanas, en pacientes sanos comparados con pacientes que padecían de anemia y FC. El resultado obtenido fue el incremento estadísticamente significativo en los niveles de hemoglobina en ambos grupos. Ponikowski (36) evaluo el efecto de dosis estándar de Darbopoyetina (0.75 µg / Kg cada 2 semanas) en 19 pacientes con anemia y falla cardiaca con diferentes clases funcionales (11 pacientes – NYHA II, 8 Pacientes – NYHA III). El incremento de los niveles de hemoglobina a

la semana 27, fue moderadamente más elevado en el grupo de tratamiento (Hb Inicial –  $11.8 \pm 0.2$  g/dL vs Hb postratamiento  $13.9 \pm 0.4$  –  $p < 0.05$ ).

Van Veldhuisen (37) evaluó diferentes regímenes de Darbopoyetina (Basado en el Peso vs Dosis Fija) en 110 pacientes con cuadros de anemia, ERC leve a moderada y FC. Los cambios de los niveles de hemoglobina a las 27 semanas, fueron estadísticamente significativos en el grupo de tratamiento, independiente del régimen empleado (Hb Inicial –  $11.5 \pm 0.7$  g/dL vs Hb postratamiento  $13.3 \pm 1.2$  g/dL – Valor de  $p < 0.05$ ).

Parissis (38) observó solo una discreta elevación de las cifras de hemoglobina con el empleo de Darbopoyetina (Hb Inicial –  $11.0 \pm 0.8$  vs Hb postratamiento  $12.8 \pm 1.3$  g/dL - valor  $p = 0.009$ ). El grupo control no mostró cambios en este parámetro.

Ghali (39) halló una elevación promedio de 1.5 g/dL en los niveles de hemoglobina de 162 pacientes intervenidos con Darbopoyetina a las 14 semanas de tratamiento.

El estudio de Swedberg (65) incluyó 2278 pacientes aleatorizados para recibir Darbopoyetina (1136 pacientes) y Placebo (1142 pacientes). Los grupos estudiados tenían FEVI promedio de 30,5 %, niveles de hemoglobina entre 9,0 a 12,0 g/dL y grados moderados de disfunción renal (Depuración de Creatinina promedio de 45.7 ml/min). El estudio reveló un incremento estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ ) en los niveles de hemoglobina del grupo de intervención (Hb Inicial – 11.15 g/dL vs Hb postratamiento 13.4 g/dL) comparados con el grupo control.

### **6.3.2. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS E IMPACTO SOBRE LA NECESIDAD DE HOSPITALIZACIÓN.**

5 estudios evaluaron el impacto de estas terapias con relación a la duración de la hospitalización o el número de pacientes que requirieron ser hospitalizados. 4 estudios fueron realizados con Eritropoyetina y 2 con Darbopoyetina (31, 32, 34, 36, 65). Ver Anexo G.

Silverberg (31) valoró el efecto de la Eritropoyetina y hierro parenteral en 16 pacientes con anemia y cuadros refractarios de FC aleatorizados en grupos de tratamiento y control. Los niveles basales de hemoglobina eran similares entre

ambos grupos (EPO  $10.3 \pm 1.2$  g/dL vs Placebo  $10.9 \pm 0.8$  g/dL) al igual que las cifras de creatinina sérica (EPO  $1.7 \pm 0.8$  mg/dL vs Placebo  $1.4 \pm 0.9$  mg/dL). Los resultados revelaron una disminución estadísticamente significativa en el número de días de hospitalización en el grupo de intervención (9.9 días – valor de  $p < 0.0001$ ) en comparación con el grupo placebo (15,6 días).

Mancini (32) evaluó el efecto de dosis elevadas de EPO (5.000 a 10.000 UI SC – 3 veces por semana) en 15 pacientes comparados con un grupo control (n=8). 1 paciente del grupo de intervención y 4 del grupo control requirieron ser hospitalizados durante el seguimiento.

Palazzuoli (35) estudió el impacto de la Beta – Eritropoyetina en 51 pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento (n = 26) y control (n=25). 35 y 16 pacientes tenían una clase funcional NYHA III y IV respectivamente, con FEVI promedio de  $28.3 \pm 4$  %, niveles de hemoglobina promedio de 10.5 g/dL, depuraciones de creatinina promedio de 44 ml / min /  $1.73$  m<sup>2</sup> y niveles de creatinina de 2.45 mg/dL. El grupo de intervención tuvo un incremento promedio de 2.2 g/dL en los niveles de hemoglobina comparado con el grupo placebo. 4 pacientes del grupo de intervención y 8 del grupo control requirieron ser hospitalizados durante el seguimiento. Este mismo autor evaluó los efectos de la EPO y el hierro oral en 38 pacientes aleatorizados en 2 brazos (Grupo de Intervención – n = 20 vs Placebo – n = 18). Los pacientes incluidos tenían niveles de hemoglobina promedio de  $10.4 \pm 0.6$  g/d, una Clase Funcional III / IV y una Depuración de creatinina =  $43 \pm 9$  ml / min /  $1.73$  m<sup>2</sup> (34). 4 pacientes del grupo de EPO y 8 del grupo placebo fueron hospitalizados durante el seguimiento.

Ponikowski (36) empleó dosis estándar de Darbopoyetina ( $0.75$  µg / Kg cada 2 semanas durante 6.5 semanas) en 19 pacientes comparados con 22 pacientes del grupo control. Tan solo 9 y 15 pacientes del grupo de intervención y placebo cursaban con niveles de hemoglobina menores a 12 g/dL respectivamente. La mayoría de los pacientes evaluados en ambos grupos se encontraban en estadios NYHA II – III de FC. Sin embargo no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de hemoglobina de ambos grupos (Darbopoyetina  $13.9 \pm 0.4$  g/dL vs Placebo –  $12.3 \pm 0.4$  g/dL). 4 pacientes del grupo de tratamiento y 9 del grupo control necesitaron ser hospitalizados. Es necesario aclarar que 13 de los 22 pacientes del grupo Placebo cursaban con Estadios NYHA III de la falla cardiaca, un número ligeramente más elevado cuando se compara con el grupo de Darbopoyetina (8 Pacientes se encontraban en NYHA III).

Swedberg (65) no observó cambios en la hospitalización de primera vez por empeoramiento de la falla cardíaca en los pacientes que recibieron Darbopoyetina (n = 1136 – 314 hospitalizaciones equivalentes al 27.6 %) comparados con el grupo control (n= 1142 – 311 hospitalizaciones equivalentes al 27.2 %, valor de P = 0.92).

### **6.3.3. MORTALIDAD Y MEJORA DE LA HEMOGLOBINA EN PACIENTES ANEMICOS CON FALLA CARDIACA Y/O SINDROME CARDIORENAL.**

7 estudios evaluaron el impacto de estas terapias sobre la mortalidad (31,35,36,37,39,65). 4 estudios emplearon Darbopoyetina y los restantes Eritropoyetina. Ver Anexo H.

Los estudios con Darbopoyetina eran ensayos clínicos Aleatorizados, Doble – Ciego, Placebo controlados, que incluyeron un total de 2803 pacientes. 1427 pertenecían al grupo de tratamiento (36,37,39). 4 estudios emplearon dosis fijas de Darbopoyetina (0.75 µg / Kg SC cada 2 semanas) y solo 1 de ellos empleo dosis ajustadas al peso (37).

De los 2803 sujetos evaluados, 969 pacientes fallecieron. 492 y 477 pacientes pertenecían al grupo de intervención y placebo, respectivamente (36,37, 39,65). Hubo un menor número de muertes en los pacientes que recibieron Eritropoyetina.

El estudio de Van Veldhuisen (37) encontró 6 muertes en el grupo de tratamiento con Darbopoyetina - Alfa y ninguna en el grupo control. Swedberg (65) encontró también un número mayor de muertes en el grupo de intervención. Ponikowski (36) encontró 2 muertes en cada grupo. Ghali (39) encontró 11 y 18 muertes en el grupo de tratamiento y placebo respectivamente. Silverberg (31) reportó solo 4 muertes en el grupo placebo. Palazzuoli (35) encontró 4 muerte en el grupo de tratamiento y 8 muertes en el grupo control.

### **6.3.4. EFECTOS DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS SOBRE LA CLASE FUNCIONAL Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO**

9 estudios realizaron una valoración de la clase funcional. Cleland (33), Ponikowski (36) Van Veldhuisen (37) y Ghali (39) no encontraron diferencias significativas con relación a los grupos control. Ver Anexo I. Sin embargo, Parissis

(38) si encontró diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la clase funcional en el grupo de tratamiento (clase funcional inicial promedio  $2.8 \pm 0.4$  vs clase funcional postratamiento  $2.1 \pm 0.5$  - Valor de  $p < 0.001$ ) en comparación con el grupo placebo (clase funcional inicial promedio  $2.7 \pm 0.5$  vs vs clase funcional postratamiento  $3.2 \pm 0.6$ ).

Silverberg (31) encontró hallazgos similares en favor de la terapia con EPO (clase funcional inicial promedio  $3.8 \pm 0.4$  versus clase funcional postratamiento  $2.2 \pm 0.7$  -  $p < 0.0001$ ) comparados con el grupo control. Hallazgos similares fueron encontrados por Mancini (32) empleando EPO. Palazzuoli (35) también observó una mejoría estadísticamente significativa de la clase funcional en el grupo de pacientes intervenidos con Beta – Eritropoyetina (clase funcional inicial promedio  $3.5 \pm 0.6$  versus clase funcional postratamiento  $2.8 \pm 0.5$  –  $p < 0.05$ ). El estudio de Zilberman (40) reveló también un incremento estadísticamente significativo de la clase funcional en el grupo de EPO (clase funcional inicial promedio  $2.9 \pm 0.4$  versus  $1.7 \pm 0.7$  – Valor de  $p < 0.001$ ).

#### **6.3.5. CORRECCION DE LA ANEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME CARDIO – RENAL O FALLA CARDIACA Y SU EFECTO SOBRE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO.**

7 estudios describieron los efectos de los EEP con relación a la tolerancia al ejercicio, la mayoría emplearon Darbopoyetina (4 Estudios). Las técnicas para estimar este parámetro tuvieron en cuenta la distancia recorrida en metros, la duración del ejercicio y el test de camina de 6 minutos. Ver Anexo J.

Mancini (32) observó en los 15 pacientes del grupo de tratamiento con Eritropoyetina un incremento significativo en la distancia promedio recorrida, evaluada a través del test de la caminata de 6 minutos (Pretratamiento =  $1187 \pm 279$  Pies versus Postratamiento =  $1328 \pm 254$  Pies –  $p < 0.05$ ) asociado a un discreto aumento en la duración del ejercicio (Pretratamiento =  $590 \pm 107$  versus Postratamiento =  $657 \pm 119$  minutos –  $p < 0.004$ ). Los 8 pacientes del grupo placebo no presentaron cambios significativos en estos mismos parámetros. Palazzuoli (34) encontró una mejoría significativa de la distancia recorrida en metros en el grupo de intervención (Pretratamiento =  $278 \pm 55$  mts versus Postratamiento =  $356 \pm 88$  metros –  $p < 0.01$ ). La duración del ejercicio también mostró cambios estadísticamente significativos en este mismo grupo (Pretratamiento =  $5.8 \pm 2.2$  min versus Postratamiento =  $7.8 \pm 2.5$  min) comparado con el grupo control.



4 estudios describen los efectos de la Darbopoyetina sobre la tolerancia al ejercicio. Van Veldhuisen (37) no encontró diferencias significativas en los grupos de intervención con relación a la distancia recorrida comparada frente al grupo control. Por el contrario, Parissis (38) si encontró un incremento estadísticamente significativo (valor de  $p < 0.01$ ) en la distancia recorrida en metros de los pacientes intervenidos con Darbopoyetina (Pretratamiento =  $227 \pm 105$  mts versus Postratamiento =  $296 \pm 80$  mts. Ponikowski (36) encontró similares hallazgos. Ghali (39) valoro la tolerancia al ejercicio empleando test de máximo ejercicio durante la prueba en "banda", observando que la duración del ejercicio, a la semana 27 fueron de 45.6 (126.4 segundos) en el grupo Placebo (n=124) comparado con 58.4 (111.1 segundos) del grupo de Darbopoyetina.

## 7. DISCUSION.

Esta revisión enfatiza en la emergencia de un nuevo proceso fisiopatológico que se traduce en pobres resultados clínicos, proceso denominado “Síndrome de Anemia Cardio – Renal”.

La presencia de anemia es un factor de pobre pronostico para muchas enfermedades tales como la hipertensión arterial, la ERC, el cáncer, el infarto agudo de miocardio, la enfermedad coronaria y la FC (42, 43).

Esta revisión incluyó 11 ensayos clínicos, los cuales sugieren que la administración de Eritropoyetina combinada con el uso de Hierro, en pacientes con Anemia asociada al Síndrome Cardio – Renal, podría tener un efecto positivo, no solo en el restablecimiento de los niveles normales de hemoglobina, sino también en la mejoría de la clase funcional y en la tolerancia al ejercicio, resultando a su vez en una reducción significativa de la estancia hospitalaria y la mortalidad (31). Sin embargo, es menos claro el impacto de la Darbopoyetina sobre algunos de estos aspectos, especialmente para objetivos primarios como la mortalidad (65).

La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios eran de edad avanzada con múltiples comorbilidades tales como diabetes, cardiopatía isquémica, HTA, entre otras. Además cursaban con grados moderados de compromiso renal y tenían pobre clase funcional. Se estima que hasta un 25 % de los pacientes con falla cardíaca cursan con concentraciones de hemoglobina menores a 12,5 g/dl (54,55). Algunos estudios han demostrado que los niveles de hemoglobina por debajo de 12,8 g/dl en pacientes con falla cardíaca se asocian con un mayor riesgo de muerte, aspectos que van en la misma dirección con los hallazgos descritos en esta revisión (50).

Se ha estimado que la corrección de la anemia puede modular las diferentes alteraciones neurohormonales y hemodinámicas que incrementan el trabajo miocárdico, teniendo un impacto positivo sobre la fracción de eyección, disminuyendo los efectos nocivos en la remodelación ventricular, así como

también los niveles de BNP (Péptido Natriuretico Cerebral) a través del incremento en los niveles de oxígeno en los tejidos durante la actividad física (31).

El estudio RENAISSANCE (Randomized Etercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines) reveló que el incremento de 1 g/dl en los niveles de hemoglobina en un periodo de 24 semanas, se asoció con una disminución de 4,1 g/m<sup>2</sup> en la masa ventricular izquierda (48). A su vez se cree que los factores estimulantes de la eritropoyesis pudiesen jugar un rol importante en disminuir la apoptosis miocárdica y los niveles de varias citoquinas proinflamatorias, promoviendo a su vez procesos tales como la neovascularización y la estimulación de progenitores endoteliales (51), disminuyendo la progresión de los fenómenos relacionados con la remodelación ventricular (47). El impacto sobre estas variables parece explicar en cierta medida la mejoría de la clase funcional y la tolerancia a la actividad física.

El nivel óptimo de hemoglobina a alcanzarse continúa siendo motivo de discusión. El estudio "CHOIR" (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) concluyó que el alcanzar cifras de hemoglobina de 13,5 g/dl se observaba una mejoría significativa de la calidad de vida (valorada por cuestionarios y escalas de bienestar), con un incremento importante en la aparición de eventos adversos (45). Mancini observó un incremento rápidamente progresivo de los niveles de hemoglobina, con una adecuada tolerancia de estos fármacos, sin evidenciarse eventos trombóticos o hipertensión arterial durante el seguimiento (32). La rápida corrección del hematocrito hasta alcanzar valores cercanos al 42 % en pacientes con hemodiálisis, se asoció con un incremento en la aparición de eventos cardiovasculares, comparado con aquellos que se mantuvieron con niveles cercanos al 30 % en un estudio realizado por Macdougall (62). Al parecer el desarrollo de eventos adversos asociados a esta terapia tiene una relación estrecha con el tipo de dosis y la frecuencia empleada.

La limitación de la actividad física constituye un marcador pronóstico para la falla cardíaca (53), aspecto de enorme relevancia para la calidad de vida de estos pacientes. El efecto de estos fármacos sobre la tolerancia al ejercicio, ha sido valorado ampliamente en atletas y sujetos normales (57,58), con hallazgos que podrían extrapolarse en cierta medida a la población con Síndrome de Anemia Cardio – Renal, convirtiéndola en una terapia racional para el manejo de esta patología. Mecanismos tales como el incremento en la entrega de oxígeno hacia los tejidos y la disminución del estrés oxidativo como consecuencia del restablecimiento de los niveles normales de hemoglobina, podrían explicar no solo la mejoría en relación a la clase funcional sino también la mejoría subjetiva de los síntomas en este grupo de pacientes (59,60).

Las guías “KDOQI” (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative – National Kidney Foundation) han recomendado el uso EEP en el manejo de la anemia asociada a la enfermedad renal crónica (44). Sin embargo en la actualidad no se disponen de guías claras para el manejo de la anemia cardio – renal, aspecto que podría reflejar la falta de un consenso claro en la definición clínica de esta condición. De la misma forma es frecuente encontrar estados de ferropenia absoluta o relativa en pacientes con FC y ERC. El hierro es esencial no solo para la eritropoyesis, sino también para diversos procesos bioenergéticos en el músculo esquelético y el ciclo de Krebs (63). La mayoría de los estudios administraron de forma concomitante hierro en sus formas parenteral u oral. La anemia ferropénica reduce por sí sola la tolerancia a la actividad física y genera profundos cambios en la estructura del miocardio. La asociación de los EEP asociada a la ferroterapia puede ser considerada una estrategia racional, dado que el efecto de los EEP implica una movilización activa de los depósitos de hierro para la producción de la masa eritrocitaria.

El nivel óptimo de hemoglobina a alcanzarse continúa siendo motivo de discusión. El estudio “CHOIR” (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) concluyó que el alcanzar cifras de hemoglobina de 13,5 g/dl se observaba una mejoría significativa de la calidad de vida (valorada por cuestionarios y escalas de bienestar), con un incremento importante en la aparición de eventos adversos (45). Mancini observó un incremento rápidamente progresivo de los niveles de hemoglobina, con una adecuada tolerancia de estos fármacos, sin evidenciarse eventos trombóticos o hipertensión arterial durante el seguimiento (32). La rápida corrección del hematocrito hasta alcanzar valores cercanos al 42 % en pacientes con hemodiálisis, se asoció con un incremento en la aparición de eventos cardiovasculares, comparado con aquellos que se mantuvieron con niveles cercanos al 30 % en un estudio realizado por Macdougall (62). Al parecer el desarrollo de eventos adversos asociados a esta terapia tiene una relación estrecha con el tipo de dosis y la frecuencia empleada.

## **8. LIMITACIONES.**

La heterogeneidad estadística inherente a los diferentes tipos de diseño de los estudios, la selección, aleatorización y criterios de elegibilidad de los pacientes, la duración - dosis – regímenes y tipo de agente farmacológicos empleados, los diferentes grados de clasificación de la severidad de la disfunción renal y cardíaca, la medición y ajuste de los posibles factores confusores constituyeron las principales limitantes.

## **9. CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.**

Los estudios valorados en este trabajo sugieren que el uso de los factores estimulantes de la eritropoyesis podrían constituir una nueva alternativa farmacológica para el manejo de los pacientes adultos que cursen con anemia asociada al síndrome Cardio – Renal, con un efecto benéfico en relación al restablecimiento de los niveles normales de hemoglobina y un impacto positivo sobre la mejoría de la clase funcional, la tolerancia al ejercicio, la estancia hospitalaria y la mortalidad por todas las causas, este último aspecto se encuentra a favor del uso de Eritropoyetina en comparación con la Darbopoyetina. Este aspecto es altamente relevante para el desarrollo de investigaciones y guías de la práctica clínica para el manejo de esta emergente patología.

## **10. IMPLICACIONES.**

### **10.1. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.**

Los datos aportados por esta revisión son relevantes para la implementación de protocolos de manejo en nuestro ámbito intrahospitalario, con enorme impacto desde el punto de vista clínico.

### **10.2. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.**

Este trabajo constituye el punto de partida para futuras investigaciones en la práctica clínica del ámbito hospitalario local, nacional e internacional, dado que resume de forma concreta los aspectos más relevantes del efecto de estas terapias en el manejo de la anemia asociada al síndrome Cardio – renal.

## **11. CONFLICTOS DE INTERÉS.**

Este trabajo se realizó sin recibir ningún apoyo de fuentes externas y sin relación con ninguna compañía farmacéutica. No hay ningún conflicto de interés en su realización.



## BIBLIOGRAFIA.

1. Flores J. Carlos. Enfermedad Renal Crónica: Epidemiología y Factores de riesgo. Revista de Medicina Clínica – Condes. 2010; 21(4) 502-507
2. Gheorghiade M. Filippatos Gerasimos, et al. Diagnosis & Management of Acute Heart Failure Syndromes. Braunwald's, A Textbook of Cardiovascular Medicine. Chapter 27. Page 517. Elsevier. 9<sup>th</sup> Edition. 2012.
3. Swedberg K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (Update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26 (11): 1115-1140.
4. Mosterd A, Hoes AW: Clinical epidemiology of heart failure. Heart 93:1137, 2007.
5. Braunwald E, et al. Heart Failure & Cor Pulmonale. Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter 234. Mc Graw Hill. 18th Edition.
6. Fonarow GC, Abraham WT, et al. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE – HF). American Heart Journal. 2004 148(1):43-51.
7. Sociedad Colombiana de Cardiología. Guías Colombianas de Falla Cardíaca. Revista Colombiana de Cardiología. 2011 Feb. Volumen 18. Suplemento (2).
8. Ospina AV, Gamarra G. Características clínicas y epidemiológicas de la insuficiencia Cardíaca en el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, Colombia. Salud UIS 2004; 36 (3): 125-131.
9. Alarcón, J.C. Lopera, J.M, et al. Perfil. Epidemiologic profile of patients in dialysis, CTRB and RTS, Medellin branch 2000-2004. Acta Medica Colombiana. 2005. Vol 31. Number 1.

10. Masie, B. Heart Failure, Pathophysiology & Diagnosis. Goldman's Cecil Medicine. Chapter 57. Saunders. 23th Edition.
11. Centers for Disease Control & Prevention. National Health & Nutrition Examination Survey (NHANES). 2011.
12. Eknoyan G et al: The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 66:1310, 2004.
13. García, L. Ordoñez E, et al. Guía para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica en Colombia, Basada en la Evidencia. Bogotá. 2005.
14. Llancaqueo M. Síndrome Cardiorenal. *Revista de Medicina Clínica – Condes*. 2010; 21 (4) 602 – 612.
15. Ronco C. Haapio M. Cardiorenal Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 52, Issue 19, 4 November 2008, Pages 1527–1539.
16. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):1–8.
17. Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102(2):203–10.
18. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26(1):11–7.
19. Anand I. McMurray Jhon J.V, et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation*. 2004; 110:149-154.
20. Mentz R. Eldrin F. Epidemiology of Cardiorenal Syndrome. *Robert J. Cardiol Clinics*. 29 (2011) 301–314.
21. Adams KF Jr, Patterson JH. Prospective assessment of the occurrence of anemia in patients with heart failure: results from the Study of Anemia in a Heart Failure Population (STAMINA-HFP) Registry. *Am Heart J*. 2009 May; 157(5):926-32.
22. Opasich C, Cazzola M, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov; 26(21):2232-7. Epub 2005 Jun 29.

23. Van der Meer P, Lok DJ, Januzzi JL, et al. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. 2008 Jun; 29(12):1510-5.
24. Groenveld HF, Januzzi JL, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2; 52(10).
25. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(4):955–62.
26. Radford MJ, Arnold JM, Bennett SJ, et al. ACC/AHA key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Data Standards): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2005 Sep 20; 112(12):1888-916. Epub 2005 Sep 14.
27. Toblli J. Silverberg D. Síndrome de Anemia Cardio – Renal, Aspectos Básicos y Clínicos. Anemia Working Group Latin América. Publicaciones Latinoamericanas. Buenos Aires. 2008.
28. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 92: 7850 – 84.
29. Donato, H. El tratamiento con Eritropoyetina Recombinante. *Medicina – Volumen 66. Número (1)*. Buenos Aires. 2006.
30. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1737– 44.
31. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous

- erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1775-80.
32. Mancini DM, Katz SD, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21; 107(2):294-9.
33. Cleland JG, Sullivan JT, et al. Once-monthly administration of darbepoetin alfa for the treatment of patients with chronic heart failure and anemia: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2005 Aug; 46(2):155-61.
34. Palazzuoli A, Silverberg D, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B-type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. *Am Heart J*. 2006 Dec; 152(6):1096.e9-15.
35. Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of betaerythropoietin Treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154:649.e9-15.
36. Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin Alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:753-62.
37. Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. *Eur Heart J* 2007; 28:2208-16.
38. Parissis JT, Kourea K, Panou F, et al. Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 2008; 155:751.e1-7.
39. Ghali JK, Anand IS, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin Alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation*. 2008 Jan 29; 117(4):526-35.
40. Zilberman M, Silverberg DS, Bits I, Steinbruch S, et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related

breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2007 Nov; 154(5):870-6. Epub 2007 Sep 14.

41. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation.* 2006 Feb 21; 113(7):986-94.
42. Levy WC. Anemia in heart failure: marker or mediator of adverse prognosis? *J Am Coll Cardiol.* 2008 Feb 5; 51(5):577-8.
43. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:818–27.
44. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI clinical practice guideline and clinical practice recommendations for anemia and chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. Available at <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/>. Accessed December 1, 2008.
45. Singh AK, Szczech L, Tang KL. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16; 355(20):2085-98.
46. Levin A. The treatment of anemia in chronic kidney disease: understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16:267–71.
47. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993; 70:357– 62.
48. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004; 110:149–54.
49. Levin A. The treatment of anemia in chronic kidney disease: understandings in 2006. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 267–71.
50. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112:1121–7.

51. Van der Meer P, Lipsic E, van Gilst WH, et al. Anemia and erythropoietin in heart failure. *Heart Fail Monit* 2008; 6:28-33.
52. Ferrario M, Arbustini E, Massa M, et al. High-dose erythropoietin in patients with acute myocardial infarction: a pilot, randomised, placebo-controlled study. *Int J Cardiol* 2009.
53. Morris CK, Ueshima K, Kawaguchi T, et al. The prognostic value of exercise capacity: a review of the literature. *Am Heart J* 1991; 122: 1423-31.
54. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:1780–1786.
55. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol*. 2003; 91:888–891.
56. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kid Dis*. 1999; 34:125–134.
57. Adamson JW, Vapnek D. Recombinant erythropoietin to improve athletic performance. *N Engl J Med*. 1991; 324:698–699.
58. Ekblom B, Berglund B. Effects of erythropoietin administration on maximal aerobic power. *Scand J Med Sci Sports*. 1991; 1:88–93.
59. Kuriyama S, Hopp L, Yoshida H, et al. Evidence for amelioration of endothelial cell dysfunction by erythropoietin therapy in predialysis patients. *Am J Hypertens*. 1996; 9:426–431.
60. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med*. 1998; 339: 584–590.
61. Kotecha D, Ngo K, Walters JA. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J*. 2011 May; 161(5):822-831.e2. Doi: 10.1016/j.ahj.2011.02.013.
62. Macdougall IC, Ritz E. The normal hematocrit trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any less confused about target hemoglobin? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:3030–3033.

63. Anand IS. J Am Coll Cardiol. 2008 Aug 12; 52(7):501-11. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options.
64. Brownlie Tt, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. Am J Clin Nutr 2004; 79:437– 43.
65. Swedberg K, Young JB, Anand IS. Treatment of anemia with darbepoetin Alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013 Mar 28; 368(13):1210-9.

## ANEXOS.

### ANEXO A. RESUMEN DE LA CALIDAD METODOLOGICA DE LOS ESTUDIOS ENCONTRADOS.

ESTUDIO DOMINIO	Silverberg 2001 <sup>31</sup>	Mancini 2003 <sup>32</sup>	Cleland 2005 <sup>33</sup>	Palazzuoli 2006 <sup>34</sup>	Palazzuoli 2007 <sup>35</sup>	Ponikowski 2007 <sup>36</sup>	Veldhuisen 2007 <sup>37</sup>	Parissis 2008 <sup>38</sup>	Ghali 2008 <sup>39</sup>	Zilberman 2007 <sup>40</sup>	Swedberg 2013 <sup>65</sup>
1	-	?	+	+	+	+	+	?	+	-	+
2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
3	-	-	?	+	?	?	?	-	-	-	?
4	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+



**ANEXO B. EVALUACION INDIVIDUAL DE LA CALIDAD METODOLOGICA.**

<b>Silverberg, 2001 <sup>31</sup></b>		
<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>• SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “The patients were randomized consecutively into two groups: Group A, 16 patients, was treated with sc EPO and IV Fe to achieve a target Hemoglobin of at least 12.5 g%. Group B, 16 patients, did not receive the EPO and IV Fe”.</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación. No mencionado</b></p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>• SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “All patients in Group A received the combination of sc EPO and IV Fe”. No mencionan cegamiento</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>• SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> No mencionado</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<p>4. <b>SESGO DE DESGASTE.</b></p> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Thirty-two patients with CHF were studied...”. “The mean follow-up for patients was 8.2 ± 2.7 months (range 5 to 12 months) “.</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>• SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “Before the study the two groups were similar in cardiac function, comorbidities, laboratory investigations and medications (Tables 1, 2 and 3), except for IV furosemide (Table 3), which was higher in the treatment group”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>• OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

Mancini, 2003<sup>32</sup>

<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li></ul> <p><b>Generación de la secuencia.</b> “A randomized, single-blind, prospective study was performed with a 2:1 randomization of patients to erythropoietin (Amgen Inc.) or placebo (0.9% saline)”.</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> “The investigators were not blinded to the study”</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li></ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “This is a single center study that is limited by the small sample size and single blind design.”</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li></ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> “The investigators were not blinded to the study, but many of the parameters that improved with treatment were objective and could not be easily biased by the investigator. Nevertheless, subtle biases can occur with the single blind design”.</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li></ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Twenty-six patients were enrolled and 23 patients completed the study. Two patients underwent elective transplant (1 in each group). One patient in the treatment group died from progressive heart failure. Fifteen patients received treatment with EPO and 8 patients received placebo”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li></ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> Los pacientes tenían características de base similares.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li></ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<p><b>DOMINIO 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generación de la secuencia.</b> “Two phase 1, double-blinded, randomized, placebo controlled studies with sequentially enrolling cohorts were conducted between December 2002 and February 2004”. “Study 262 was a 2-sequence, 2-period crossover study”. “Patients with symptomatic CHF and hemoglobin &lt; 12.5 g/dL (n = 9) and healthy subjects (n = 6) similar in age and matched in sex were randomized, in a 2:1 ratio, to receive 0.75 mg/kg of darbepoetin Alfa (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) or placebo on study days 1 and 29. Study participants received the first injection by either SC or intravenous (IV) administration (randomized in a 1:1 ratio) and the second injection by the alternate route of administration (either IV or SC)”. “Study 198 had a sequential group design. Patients with symptomatic CHF (n = 24) and hemoglobin &lt; 12.5 g/dL, and age- and sex-matched healthy subjects (n = 24) were randomized in a 3:1 ratio within each of three treatment groups (n = 8 per group) to receive either 2.0, 3.0, or 5.0 mg/kg of darbepoetin Alfa or placebo SC on study days 1 and 29 (patients with CHF) or on study day 1 only (healthy subjects), respectively”.</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> No mencionado.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> No especificado.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> No especificado.</p>	<p><b>RIESGO POCO CLARO</b></p>
<p><b>DOMINIO 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “The studies enrolled 33 anemic patients with CHF (9 in study 262; 24 in study 198) and 30 healthy subjects (6 in study 262; 24 in study 198)...”. “Study 262 had difficulties enrolling elderly healthy subjects and therefore only matched 6 of the 9 CHF patients”.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>

<p><b>DOMINIO 5</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “The studies enrolled 33 anemic patients with CHF (9 in study 262; 24 in study 198) and 30 healthy subjects (6 in study 262; 24 in study 198). All study participants were white, and baseline demographics including hemoglobin concentration were similar among treatment groups with anemic CHF patients and healthy subjects, respectively”. “We investigated the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting ESP, darbepoetin Alfa, administered on 2 occasions 1 month apart to 30 healthy subjects and 33 patients with symptomatic CHF and anemia (hemoglobin #12.5 g/dL) in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Subcutaneous (SC) and intravenous administration of 0.75 mg/kg of darbepoetin Alfa were compared in a crossover study. The second study compared 2.0, 3.0, and 5.0 mg/kg SC doses with placebo. Darbepoetin Alfa (0.75 mg/kg SC) pharmacokinetics were similar in CHF patients and healthy subjects, with a mean (6SD) bioavailability of 29 (611) % and 37 (68) %, respectively. In anemic CHF patients, mean (6SD) increases in hemoglobin at 4 weeks after the second monthly dose of 2.0, 3.0, and 5.0 mg/kg (SC) of darbepoetin Alfa were 2.3 (60.6), 1.4 (61.0), and 2.4 (61.9) g/dL, respectively. Darbepoetin Alfa 0.75 mg/kg (SC) given twice, 1 month apart, was insufficient to increase hemoglobin in this study”.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 6</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>

DOMINIO 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b>  <b>Generación de la secuencia.</b> “Patients with anemia (hemoglobin 11 g/dL on 2 consecutive visits within 1 month) were randomized in a double-blind fashion into 2 groups in a 1:1 ratio to receive either EPO or placebo treatment: group A, consisting of 20 patients, was treated with subcutaneous (SC) EPO twice weekly and daily oral iron as a ferrous gluconate 300-mg tablet; group B, consisting of 20 patients, received the oral iron in the same daily dose and SC normal saline injections twice weekly”.  <b>Ocultamiento de la asignación.</b> No especificado.</li> </ul>	BAJO RIESGO
DOMINIO 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b>  <b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “The EPO and saline syringes were similar, and it was not possible to know which syringes the patients received. The physicians were unaware which syringes they used”.</li> </ul>	BAJO RIESGO
DOMINIO 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b>  <b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> “All physicians performing echocardiographic and exercise tests were blinded about the treatment”.</li> </ul>	BAJO RIESGO
DOMINIO 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b>  <b>Datos de resultados incompletos.</b> “Two patients in group B were excluded during the first month of the 3-month study period because of Hemoglobin levels which fell to &lt; 8 g/dL”. “Forty anemic (Hemoglobin 11 g/dL) patients with CHF (NYHA class III/IV) with mild renal insufficiency (mean creatinine 2.4 F 0.5) were originally randomized to take part in the study, but 2 in the placebo group were eventually rejected after starting the study because of the need for blood transfusion, leaving 20 in the treated group and 18 in the placebo group”.</li> </ul>	BAJO RIESGO
DOMINIO 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b>  <b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “The mean age in both groups was 74 ± 6 years, with slightly more men than women. They all had moderate to severe CHF as judged by the NYHA class of III to IV, the increased left ventricular end-diastolic index and increased left ventricular end-systolic index, the moderately reduced LVEF, the low exercise capacity. The distribution of the medications was similar in the 2 groups”.</li> </ul>	BAJO RIESGO
DOMINIO 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	BAJO RIESGO

<p><b>DOMINIO 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “We studied consecutively 51 patients with a history of moderate or severe CHF (NYHA III or IV) with systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction [LVEF] &lt;40%), mild to moderate renal insufficiency with creatinine levels between 1.5 and 3 mg/dL and with CrCl between 60 and 30 mL/min, and moderate anemia (Hemoglobin levels b11.5 g/dL)”. Emplearon técnica de doble ciego.</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> No especificado.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “The EPO and saline injections were similar, and it was impossible to know which syringes the patients received. The physicians were unaware which syringes they used.”. “The echocardiographic readers were blinded to the subject study assignment and their laboratory data”.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> No especificado.</p>	<p><b>RIESGO POCO CLARO</b></p>
<p><b>DOMINIO 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “The starting sample consisted of 56 patients consecutively recruited during the follow-up study. A total of 5 patients died (3 in placebo group and 2 in treated group).”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 5</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “Of 51 remaining patients, 37 were in NYHA class III, and 14 were in class IV. The mean NYHA class for group A before the study was <math>3.4 \pm 0.4</math>, and for group B, <math>3.6 \pm 0.5</math>”. “The patients in group A during the double-blind phase (4 months) demonstrated an increase in LVEF and mild reduction in LVSD and LVSV with respect to baseline and to group B with no differences in PAP, LVDD, and LVDV.”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>

	Over the 12-month period, the hemoglobin increased from $10.4 \pm 0.6$ to $12.4 \pm 0.8$ g/dL ( $P < .01$ ) in group A but did not change in group B. Compared with group B, group A had lower LVDD, LVSD, LVDV, LVSV, LV mass, PAP, and BNP and higher LVEF. The serum creatinine and creatinine clearance remained unchanged in the 2 groups”.	
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

Ponikowski, 2007 <sup>36</sup>

<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li></ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “This was a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in 3 centers. Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either subcutaneous placebo or darbepoetin Alfa at a starting dose of 0.75 g/kg every 2 weeks for 26 weeks”. “Placebo was supplied in identical single-dose vials. Randomization was within the study centers in blocks of 2 and 4, and without further stratification”.</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> “The randomization sequence, which was computer-generated and held by an independent statistician, was implemented via a central randomization coordinator and was concealed from investigators throughout the study”. “The central randomization coordinator calculated the dose in g/kg and the volume of drug to be administered, providing only information on the volumen”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li></ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “Patients and personnel at the study centers were blinded to the identity of the study drug, hematology results (except at baseline), and hormone markers”. “To maintain the study blind, volume changes of placebo were implemented to mimic the dose changes in the darbepoetin Alfa group”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li></ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> No especificado.</p>	<b>RIESGO POCO CLARO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li></ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Of 93 CHF patients screened, 52 (56%) were excluded from the study. The main reasons were LVEF &lt; 40% (n = 16), hemoglobin concentration not within specified range (n = 16), and peak VO<sub>2</sub> &lt; 16 ml/kg/min (n = 10). Forty-one patients were randomly assigned to receive either</p>	<b>BAJO RIESGO</b>



	<p>darbepoetin Alfa (n = 19) or placebo (n = 22). No patients withdrew before receiving the study drug, but 3 patients (16%) in the darbepoetin Alfa group (adverse event, n = 2; withdrawn consent, n = 1) and 3 (14%) in the placebo group (death, n = 1; withdrawn consent, n = 1; protocol-specified criteria, n = 1) discontinued the study early.”</p>	
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “Treatment groups were generally balanced with respect to demographics and baseline characteristics”. “The characteristics of patients enrolled at separate centers did not affect the study results. There were some differences in hemoglobin values determined by the core laboratory and by the investigative sites, respectively. Consequently, patients (41%) were recruited with hemoglobin concentrations &gt; 12.0 g/dl (n = 10 in the darbepoetin Alfa and n = 6 in the placebo group, with hemoglobin = 12.0 to 13.0 g/dl; n = 0 in the darbepoetin Alfa and n = 1 in the placebo group, with hemoglobin &gt; 13.0 g/dl). All 17 patients met eligibility criteria specified in the protocol because screening”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

Van Veldhuisen, 2007 <sup>37</sup>

<p><b>DOMINIO 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “This was a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. Following a 2-week screening period, eligible subjects. Were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive a weight-based dose of subcutaneous (SC) darbepoetin Alfa (starting dose 0.75 mcg/kg), a fixed dose of darbepoetin Alfa (starting dose 50 mcg), or placebo every 2 weeks (Q2W) for 25 weeks. At the end of treatment, there was a 4-week follow-up period.”</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> “Investigators used a central interactive voice-response system (IVRS) to obtain a unique subject number for each subject. Randomization was done centrally by a computer-generated scheme and stratified according to body weight: 60 kg, 60 to 90 kg, or .90 kg. Investigational product was provided in single-dose vials containing either placebo or darbepoetin Alfa (Aranespw; Amgen Inc., 1000 Oaks, CA, USA) 200 or 500 mcg/mL. The appropriate starting dose for each subject at randomization was calculated by the IVRS “.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “Patients and personnel at the study sites were blinded to investigational product”.</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> No especificado.</p>	<p><b>RIESGO POCO CLARO</b></p>
<p><b>DOMINIO 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Patients were enrolled at 44 study centers in 15 countries in Europe and the USA. Enrollment started in July 2003; the last subject completed the study in May</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>

	2005. Of the 317 patients who were screened for the study, 165 were eligible and randomized. Of the 165 patients who were randomly allocated to treatment and were included in the intent-to-treat analysis set, 160 were eligible for inclusion in per-protocol analyses.”	
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “At baseline, the three treatment groups were well-balanced, except for a slight imbalance in presence of diabetes. The body weight of most patients (62%) was between 60 and 90 kg, while 21% weighed, 60 kg and 16% weighed .90 kg. Blood pressure [mean 118 (17)/67 (9) mmHg] and heart rate [mean 70 (11)] were similar between groups. There was a significant difference between the darbepoetin Alfa weight-based dosing group and the placebo group in the rate of rise of Hemoglobin concentration of 0.2 g/dL/week (95% CI: 0.16, 0.24; P, 0.001). Although the rate of Hemoglobin rise in the weight-based group was statistically greater than in the fixed dosing group [0.05 g/dL/week (95% CI: 0.01, 0.09)], the two darbepoetin Alfa dosing regimens met the prespecified criteria for equivalence.”</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<p><b>DOMINIO 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “In this single-blind study, patients were randomized (2:1) to receive either subcutaneous darbepoetin <math>\alpha</math>, a hyperglycosylated derivative of erythropoietin with a longer serum half-life, 13 at a dose of 1.5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math> every 20 days, as described in previous clinical trials, plus oral iron sulfate, 125 mg twice a day, or placebo (0.9% normal saline) plus oral iron sulfate, 125 mg twice a day, for 3 months. A computer-generated randomization process was followed”.</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> No especificado</p>	<p><b>RIESGO POCO CLARO</b></p>
<p><b>DOMINIO 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “All evaluations were conducted by staff who was blinded to the treatment status of individual patients.”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> “A single-blind instead of a double-blind design was used because we had to adjust darbepoetin <math>\alpha</math> therapy to patient's Hemoglobin response to avoid potential adverse events resulting form excessive Hemoglobin level increase. Moreover, we refrained from using intravenous iron targeting to a better patient compliance with treatment”.</p>	<p><b>ALTO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “We initially enrolled 41 patients with symptomatic CHF and anemia. After the baseline screening, 5 patients were excluded from the study because they were unable to perform a 6MWT, 2 patients were excluded because they were on NYHA class I, and 2 patients were excluded because of cancer diagnosis. Finally, 32 patients were randomized to darbepoetin <math>\alpha</math> plus iron (n = 21) or to placebo plus iron (n = 11).</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>

	Of 21 patients in darbepoetin $\alpha$ group, 19 received the fixed dose for their weight regularly every 20 days. In 2 patients, a rapid increase in Hemoglobin level was observed after the first dose of darbepoetin $\alpha$ ; thus, they received 2 doses of the drug instead of 4 during the 3-month treatment period. In the placebo group, all doses were regularly administered.”	
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “The 2 study groups were well balanced with respect to baseline features and concomitant medications “. “Regarding LV function, only treatment with darbepoetin <math>\alpha</math> caused a significant improvement in LVEF (F = 22.001, P &lt; .001), end-systolic wall stress (F = 4.934, P = .034), mitral annulus systolic displacement (F = 6.710, P &lt; .015), isovolumetric relaxation time (F = 4.909, P = .035), and E/e ratio (F = 7.833, P = .009). The RV systolic pressure (F = 7.715, P = .009) as well as tricuspid annulus systolic displacement and RVEF (F = 9.264, P = .005) were significantly improved only in the darbepoetin <math>\alpha</math> group. Darbepoetin <math>\alpha</math> had also a beneficial effect on New York Heart Association class (F = 14.586, P = .001), plasma BNP (F = 14.781, P = .001), and 6-minute walk test (F = 19.926, P &lt; .001), whereas these parameters did not significantly change in the placebo-treated patients.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

<p><b>DOMINIO 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “This was a multicenter (65 centers), double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 study. Eligible patients with symptomatic HF and anemia were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive darbepoetin Alfa (starting dose, 0.75 _g/kg) or placebo subcutaneously every 2 weeks for a total of 52 weeks. Safety analyses included all randomly assigned patients who received at least 1 dose of study drug.”</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> “The randomization scheme was centrally held, computer-generated, and stratified by study center.”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “Patients and personnel at the study site were blinded to the treatment. Darbepoetin Alfa (Aranesp, 200 _g/mL; Amgen Inc., Thousand Oaks, Calif) or matching placebo was provided in single dose vials. To maintain the blind, doses were adjusted in a similar fashion for placebo patients on the basis of hemoglobin modeling data, independent of the actual blinded hemoglobin concentration during the study. All hemoglobin measurements were made at a central laboratory. An interactive voice response system provided instructions to each site on dose adjustments for darbepoetin Alfa and, to maintain the blind, instructions for volume changes for placebo to imitate active dose titration. To maintain the blind, daily elemental oral iron was administered unless baseline ferritin was &gt; 800 ng/mL. Patients continued to receive optimal concomitant therapy for HF during the study.”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> “The authors had full access to and take responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agreed to the manuscript as written.”</p>	<p><b>ALTO RIESGO</b></p>

<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Enrollment started in July 2002; the last patient completed the study in February 2005. Three hundred nineteen patients were randomized, 157 patients to placebo and 162 to darbepoetin Alfa”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> “Treatment groups were generally balanced with respect to measures of demographics and baseline characteristics. The mean (SD) duration of HF was 6 (6) years. Median values for iron parameters (serum iron, ferritin, total iron-binding capacity, transferrin saturation) were within the normal ranges in patients of both treatment groups at baseline”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

Zilberman, 2007 <sup>40</sup>

<b>DOMINIO 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li></ul> <p><b>Generación de la secuencia.</b> No hubo aleatorización. <b>Ocultamiento de la asignación.</b> No aplica este parámetro.</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li></ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> No fue efectuada.</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li></ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> No fue efectuada.</p>	<b>ALTO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li></ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Forty-nine consecutive CHF patients with anemia who were being jointly treated by cardiologists and nephrologists in 2 heart failure clinics and in 2 nephrology clinics and met the inclusion criteria were offered to participate in the study.</p> <p>The recruitment period began in June 2005 and ended in June 2006. Of these 49 patients, 5 refused to have the first sleep study because they considered it an inconvenience and another 5 patients refused to have the second polysomnography evaluation for the same reason. One other patient required heart valve surgery after the first sleep study and unfortunately died because of postoperative complications. The remaining 38 patients were included in the study.”</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li></ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> No aplica este parámetro.</p>	<b>ALTO RIESGO</b>

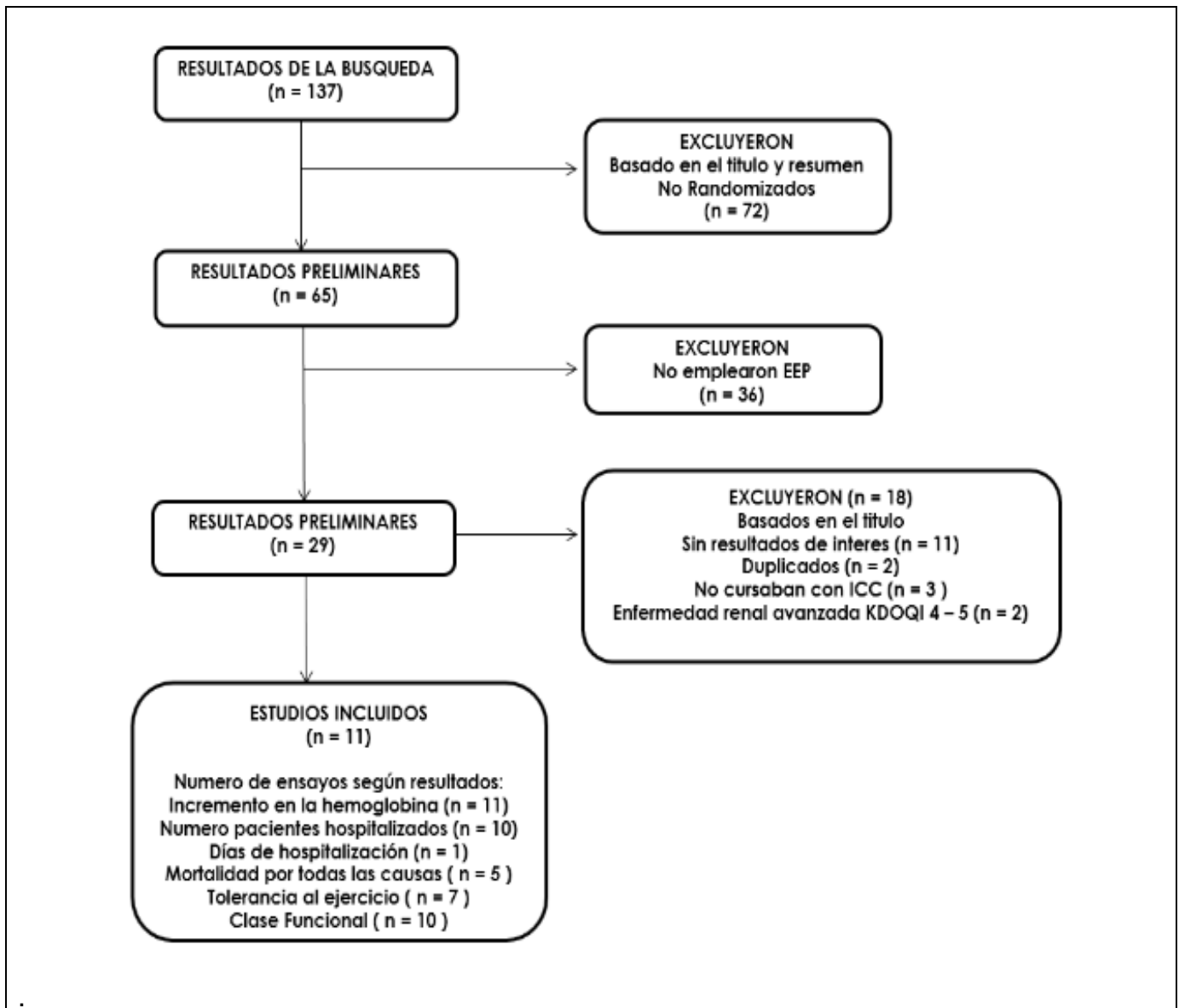


<p><b>DOMINIO 6</b></p>	<p><b>OTROS SESGOS.</b> “This was a small, short-term, and uncontrolled study. In addition, it is possible that spontaneous variation may have contributed to the improvement in SRBD. Night to night variability of CSA and OSA are common in heart failure and 2 polysomnographic evaluations are probably Not enough. We used cardiorespiratory ambulatory equipment, which is not the gold standard for sleep evaluations. However, the AHI obtained with this apparatus correlates very well with values of standard polysomnography. Despite these limitations, the significant correlations between changes in CSA+OSA, CSA, and minimal SaO2 during sleep and ESS on one side and changes in Hemoglobin concentration on the other are suggestive that the improvement in the anemia may influence positively several aspects of SRBD.</p>	<p><b>RIESGO POCO CLARO</b></p>
-------------------------	--	---

<p><b>DOMINIO 1</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE SELECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Generacion de la secuencia.</b> “Patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either darbepoetin Alfa or placebo. Randomization was stratified according to region and whether patients were receiving therapy with an implantable cardioverter–defibrillator, cardiac resynchronization, or both.”</p> <p><b>Ocultamiento de la asignación.</b> “Data were collected and managed by the sponsor. The University of Wisconsin Statistical Data Analysis Center (SDAC) prepared unblinded reports for the independent data and safety monitoring committee, which met approximately every 3 months to oversee patient safety. The trial results were analyzed by the sponsor according to a predefined statistical analysis plan, and the analyses were replicated by SDAC. The manuscript was prepared by an academic publications committee, whose members had unrestricted access to the data, and was subsequently revised by all the authors.”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 2</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE REALIZACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los participantes y del personal.</b> “Doses of darbepoetin Alfa and placebo were identical in appearance and packaging. The study drug was administered subcutaneously, with doses adjusted according to hemoglobin level, which was measured in a blinded fashion. Patients in the placebo group received dose adjustments to mimic those in the darbepoetin Alfa group. Dose assignments in the two groups were performed by an interactive voice-response system.”</p>	<p><b>BAJO RIESGO</b></p>
<p><b>DOMINIO 3</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DETECCIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Cegamiento de los evaluadores del resultado.</b> “The manuscript was prepared by an academic publications committee, whose members had unrestricted access to the data, and was subsequently revised by all the authors. All the authors participated in the decision to submit the manuscript for publication and assume responsibility for the accuracy and completeness of the data, as well as for the fidelity of this report to the trial protocol”.</p>	<p><b>RIESGO POCO CLARO</b></p>

<b>DOMINIO 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE DESGASTE.</b></li> </ul> <p><b>Datos de resultados incompletos.</b> “Five patients (3 in the Darbepoetin Alfa group and 2 in the placebo group) did not receive any doses of the study drug and were not included in the safety analysis. The study drug was discontinued for reasons other than death in 368 patients (32.4%) in the darbepoetin Alfa group and 412 patients (36.1%) in the placebo group. The study was terminated on September 1, 2012, with a median follow-up of 28 months. Vital status at study termination was unknown for 13 patients (1.1%) in the darbepoetin Alfa group and 21 (1.8%) in the placebo group because of loss to follow-up or withdrawal of consent. If contact could not be made at the time of study termination, data were censored in the analysis at the time of the last contact”.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 5</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SESGO DE NOTIFICACIÓN.</b></li> </ul> <p><b>Notificación selectiva de los resultados.</b> From June 13, 2006, to May 4, 2012, a total of 2278 patients underwent randomization at 453 sites in 33 countries. Of these patients, 1136 were assigned to the darbepoetin Alfa group and 1142 to the placebo group. The study groups were balanced with respect to baseline.</p>	<b>BAJO RIESGO</b>
<b>DOMINIO 6</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OTROS SESGOS.</b> No encontrados.</li> </ul>	<b>BAJO RIESGO</b>

## ANEXO C. ALGORITMO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.



## ANEXO D. TABLAS DE EXTRACCION DE DATOS.

Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol 2001;37:1775-80 (31)	
<b>Tipo de Estudio.</b>	Ensayo clínico Aleatorizado – Controlado
<b>Participantes. (n)</b>	Grupo A = EPO + Venofer = 16 Pacientes Grupo B = SSN 0.9 % = 16 Pacientes
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	Grupo EPO = 10.3 ± 1.2 Grupo Control = 10.9 ± 0.8
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>	NYHA III – IV
<b>Fracción de eyección (%)</b>	Grupo EPO = 30.8 ± 12.6 Grupo Control = 28.4 ± 7.6
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	*CREATININA Grupo EPO = 1.7 ± 0.8 Grupo Control = 1.4 ± 0.9
<b>Tipo de EEP.</b>	Eritropoyetina
<b>Dosis empleadas.</b>	*EPO 4000 UI SC / Semana + Venofer *Dosis ↑ 2 o3 veces o ↓ 1 vez por semana hasta alcanzar Hemoglobina de 12.5 g/dL
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.</li> <li>▪ Días de hospitalización.</li> <li>▪ Mortalidad.</li> <li>▪ Mejoría de la clase funcional.</li> </ul>	

Mancini DM, Katz SD, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation. 2003 Jan 21; 107(2):294-9 (32).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Ensayo clínico Aleatorizado – Prospectivo – Ciego simple
<b>Participantes. (n)</b>	EPO = 15 Pacientes Placebo = 8 Pacientes
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	EPO = 11.0 ± 0.6 Placebo = 10.9 ± 1.3
<b>Clase Funcional Inicial.(NYHA)</b>	NYHA III – IV
<b>Fracción de eyección.(%)</b>	EPO = 24 ± 6 Placebo = 21 ± 4
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	*CREATININA EPO = 1.6 ± 0.4 Placebo = 1.6 ± 0.5
<b>Tipo de EEP.</b>	Eritropoyetina
<b>Dosis empleadas.</b>	* 5.000 Uds. subcutáneas – 3 veces por semana * 4 <sup>a</sup> semana si no se observa un Incremento menor 1 g/dL → ↑ Incrementa 10.000 UI - 3 veces por semana. Durante 70 ± 11 días (4) * Empleo de Gluconato ferroso 325 mg / día + Folato 1 mg / día * Placebo = Solución salina normal + Gluconato ferroso.

#### **RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.
- Número de pacientes hospitalizados.
- Mejoría de la clase funcional.
- Tolerancia al ejercicio.

Cleland JG, Sullivan JT, et al. Once-monthly administration of darbepoetin alfa for the treatment of patients with chronic heart failure and anemia: a pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation. Journal of Cardiovascular Pharmacology. 2005 Aug;46(2):155-61 (33).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Doble Ciego Aleatorizado Placebo - Controlado				
<b>Participantes. (n)</b>	Sanos = 30 pacientes Grupo Intervención = 33 pacientes Darbopoyetina = 24 pacientes Placebo = 9 pacientes				
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	<b>DARBOPOYETINA - ALFA</b>				
	<b>Placebo</b>	<b>0.75 ug/kg SC/EV</b>	<b>2.0 ug/kg SC</b>	<b>3.0 ug/kg SC</b>	<b>5.0 ug/kg SC</b>
	11.5 ± 0.5	11.8 ± 0.6	11.0 ± 1.0	12.1 ± 0.6	11.2 ± 1.1
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA III – IV)</b>	6	5	2	3	5
<b>Fracción de eyección. (%)</b>	28 %	34 %	36 %	32 %	35 %
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m2)</b>	41	39	43	68	43
<b>Tipo de EEP.</b>	Darbopoyetina alfa				
<b>Dosis empleadas.</b>	Dosis empleadas. 2.0 – 3.0 – 5.0 µg / Kg SC (Subcutáneas). *Mensual = 0.75 µg / Kg mensual vía SC o IV por 4 semanas				

### RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.
- Número de pacientes hospitalizados.
- Mejoría de la clase funcional.
- Tolerancia al ejercicio.

Palazzuoli A, Silverberg D, et al. Erythropoietin improves anemia exercise tolerance and renal function and reduces B- type natriuretic peptide and hospitalization in patients with heart failure and anemia. Am Heart J. 2006 Dec;152(6):1096.e9-15 (34)

<b>Tipo de Estudio.</b>	Aleatorizado – Doble Ciego		
<b>Participantes. (n)</b>	EPO = 20 pacientes Placebo = 18 pacientes		
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	<b>EPO = 10.4 ± 0.6</b> <b>Placebo = 10.6 ± 07</b>		
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>	<b>NYHA / GRUPO</b>	<b>EPO</b>	<b>Placebo</b>
	<b>III</b>	12	11
	<b>IV</b>	8	7
<b>Fracción de eyección (%)</b>	<b>EPO = 28.3 ± 4</b> <b>Placebo = 28 ± 6</b>		
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	*CREATININA EPO = 2.5 ± 0.4 Placebo = 2.4 ± 0.6  *DEPURACION DE CREATININA EPO = 43 ± 9 Placebo = 45 ± 11		
<b>Tipo de EEP.</b>	Beta – EPO		
<b>Dosis empleadas.</b>	* 6.000 UI Subcutáneas (SC) - 2 veces por semana por 3 meses * Gluconato de Hierro oral 300 mg vía oral / Día por 8 meses * Hasta alcanzar un nivel de Hemoglobina objetivo = 12.0 – 12.5 g/dL * Placebo = SSN 0.9 % SC + Gluconato de hierro		
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.</li> <li>▪ Número de pacientes hospitalizados.</li> <li>▪ Mejoría de la clase funcional.</li> <li>▪ Tolerancia al ejercicio.</li> </ul>			



Palazzuoli A, Silverberg DS, Iovine F, et al. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. Am Heart J 2007;154:649.e9-15 (35).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Doble Ciego – Controlado
<b>Participantes. (n)</b>	EPO = 26 Pacientes Placebo = 25 Pacientes
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	EPO = 10.4 ± 0.6 Placebo = 10.6 ± 0.7
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>	EPO = III (18) / IV (8) Placebo = III (17) / IV (8)
<b>Fracción de eyección (%)</b>	EPO = 30 ± 7 Placebo = 31 ± 6
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	DEPURACION DE CREATININA EPO = 30 ± 7 Placebo = 31 ± 6  *CREATININA EPO = 2.5 ± 0.4 Placebo = 2.4 ± 0.6
<b>Tipo de EEP.</b>	Beta - Eritropoyetina
<b>Dosis empleadas.</b>	*6000 UI SC Semanales por 4 Meses *Gluconato de Hierro = 300 mg oral / día *Placebo= SSN 0.9 % + Gluconato de hierro

#### **RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.
- Número de pacientes hospitalizados.
- Mortalidad por todas las causas.
- Mejoría de la clase funcional.
- Tolerancia al ejercicio.

Ponikowski P, Anker SD, Szachniewicz J, et al. Effect of darbepoetin alfa on exercise tolerance in anemic patients with symptomatic chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2007;49:753-62 (36).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Doble Ciego – Aleatorizado – Controlado – Multicentrico		
<b>Participantes. (n)</b>	Darbopoyetina = 19 Placebo = 22		
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>		<b>Darbopoyetina</b>	<b>Placebo</b>
	9.0 – 11.0	4	7
	11 pero < 12	5	8
	Mayor > 12	10	7
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>		<b>Darbopoyetina</b>	<b>Placebo</b>
	I	0	1
	II	11	8
	III	8	13
<b>Fracción de eyección (%)</b>	Menor del 40 %		
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m2 / 1.73 m2 / 1.73 m2 o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	No especificado		
<b>Tipo de EEP.</b>	Darbopoyetina Alfa		
<b>Dosis empleadas.</b>	*Dosis = 0.75 µg / Kg SC cada 2 semanas por 26 semanas *Placebo = SSN 0.9 % SC		
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.</li> <li>▪ Número de pacientes hospitalizados.</li> <li>▪ Mortalidad por todas las causas.</li> <li>▪ Mejoría de la clase funcional.</li> <li>▪ Tolerancia al ejercicio.</li> </ul>			

Van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin alfa in patients with heart failure and anaemia. Eur Heart J 2007;28:2208-16 (37).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Doble Ciego – Aleatorizado – Placebo Controlado			
<b>Participantes. (n)</b>	Dosis basada en el peso = 56 Dosis Fija = 54 Placebo = 55			
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	Dosis basada en el peso = 11.5 ± 0.7 Dosis Fija = 11.6 ± 0.7 Placebo = 11.4 ± 0.9			
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>		<b>Placebo</b>	<b>B. Peso</b>	<b>Fija</b>
	<b>I</b>	1	1	2
	<b>II</b>	24	18	22
	<b>III</b>	29	35	30
	<b>IV</b>	1	2	0
<b>Fracción de eyección (%)</b>		<b>Placebo</b>	<b>B.Peso</b>	<b>Fija</b>
	<b>FEVI</b>	27 %	28 %	30 %
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>		<b>Placebo</b>	<b>B.Peso</b>	<b>Fija</b>
	<b>*DC</b>	53.5	57.6	55.3
	<b>*CREATININA</b>	1.5	1.3	1.4
<b>Tipo de EEP.</b>	Darbopoyetina - Alfa			
<b>Dosis empleadas.</b>	*2 Grupos = Dosis Fija vs Basada Peso *Dosis fija = 0.75 µg / Kg SC por 25 semanas *Placebo = SSN 0.9 % SC			
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.</li> <li>▪ Número de pacientes hospitalizados.</li> <li>▪ Mortalidad por todas las causas.</li> <li>▪ Mejoría de la clase funcional.</li> <li>▪ Tolerancia al ejercicio.</li> </ul>				

Parissis JT, Kourea K, Panou F, et al. Effects of darbepoetin alpha on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J 2008;155:751.e1-7 (38).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Ciego simple - Aleatorizado
<b>Participantes. (n)</b>	Darbopoyetina = 21 Pacientes Placebo = 11 Pacientes
<b>Severidad de la anemia (Inicio). (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	Darbopoyetina = 11 ± 0.8 Placebo = 11.4 ± 0.7
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>	*NYHA II / III Darbopoyetina = 4 / 17 Placebo = 3 / 8
<b>Fracción de eyección. (%)</b>	Darbopoyetina = 26 ± 6 Placebo = 28 ± 6
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	*CREATININA Darbopoyetina = 1.7 ± 0.4 Placebo = 1.8 ± 0.5
<b>Tipo de EEP.</b>	Darbopoyetina – Alfa *Sulfato Ferroso= 125 mg vía oral / Día *Placebo = SSN 0.9 % + S. Ferroso 125 mg / 12 Horas
<b>Dosis empleadas.</b>	1.5 µg / Kg SC cada 20 días por 3 Meses

#### **RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.
- Número de pacientes hospitalizados.
- Mortalidad por todas las causas.
- Mejoría de la clase funcional.
- Tolerancia al ejercicio.

Ghali JK, Anand IS, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin Alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. Circulation. 2008 Jan 29; 117(4):526-35 (39).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Doble Ciego – Aleatorizado – Controlado - Multicentrico		
<b>Participantes. (n)</b>	Darbopoyetina = 162 Placebo = 157		
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	Darbopoyetina = 11.5 (11.0 – 12.0) Placebo = 11.3 (10.7 – 11.9)		
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>	<b>NYHA – Grupos</b>	<b>Placebo (N=157)</b>	<b>Darbo (N=162)</b>
	<b>I</b>	2	1
	<b>II</b>	32	38
	<b>III</b>	62	59
	<b>IV</b>	3	2
	<b>PERDIDOS</b>	1	0
<b>Fracción de eyección (%)</b>	Darbopoyetina = 35 % Placebo = 36 %		
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m2 / 1.73 m2 / 1.73 m2 o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>PLACEBO (N=157)</b>	<b>DARBO (N=162)</b>
	<b>DC (ml/min)</b>	47.5	47.2
	<b>CREATININA mg/dL</b>	1.4	1.5
<b>Tipo de EEP.</b>	Darbopoyetina alfa		
<b>Dosis empleadas.</b>	*Dosis= 0.75 µg / Kg SC cada 2 semanas por 52 semanas *Placebo = SSN 0.9 %		

#### **RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.
- Número de pacientes hospitalizados
- Mortalidad por todas las causas.
- Mejoría de la clase funcional.
- Tolerancia al ejercicio.

Zilberman M, Silverberg DS, Bits I, Steinbruch S, et al. Improvement of anemia with erythropoietin and intravenous iron reduces sleep-related breathing disorders and improves daytime sleepiness in anemic patients with congestive heart failure. Am Heart J. 2007 Nov; 154(5):870-6. Epub 2007 Sep 14 (40)

<b>Tipo de Estudio.</b>	Retrospectivo
<b>Participantes. (n)</b>	38 Pacientes
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	10.4 ± 0.8
<b>Clase Funcional Inicial (NYHA)</b>	NYHA II = 4 NYHA III = 34
<b>Fracción de eyección (%)</b>	33.6 ± 7.0
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	Creatinina > 1.5 mg / dL = 35 / 38
<b>Tipo de EEP.</b>	EPO
<b>Dosis empleadas.</b>	*Dosis = 10.000 UI SC – 1 vez / Semana por 3 meses *Alcanza <b>Hemoglobina</b> 13 g/dL → Reduce 1 vez cada 2 semanas *Uso Hierro Sucrosa EV (200 mg Fe Elemental)
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Restablecimiento de los niveles normales de Hemoglobina.</li> <li>▪ Mejoría de la clase funcional.</li> </ul>	

Swedberg K, Young JB, Anand IS. Treatment of anemia with darbepoetin Alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013 Mar 28; 368(13):1210-9 (65).

<b>Tipo de Estudio.</b>	Ensayo Clínico Aleatorizado – Doble Ciego
<b>Participantes. (n)</b>	Darbopoyetina – n = 1136 Placebo – n = 1142
<b>Severidad de la anemia. (Hemoglobina promedio – g/dL)</b>	Darbopoyetina = 11.15 (10.55 – 11.60) g/dL Placebo = 11.20 (10.65 – 11.65) g/dL
<b>Clase Funcional Inicial. (NYHA)</b>	Darbopoyetina = II (32.6 %) / III o IV (67.4 %) Placebo = II (36.9 %) / III o IV (63 %)
<b>Fracción de eyección. (%)</b>	Darbopoyetina = 31 % (25 – 35 %) Placebo = 30 % (25 – 35 %)
<b>Severidad de la disfunción renal. (D. Creatinina = ml / min / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> / 1.73 m<sup>2</sup> o Creatinina sérica en mg/dl)</b>	*Creatinina Sérica* Darbopoyetina = 1.40 (1.10 – 1.80) mg/dL Placebo = 1.40 (1.10 – 1.80) mg/dL *D.Creatinina (Estimada) Darbopoyetina = 45.6 (34 – 61.3) Placebo = 45.8 (34.1 – 61.6)
<b>Tipo de EEP.</b>	Darbopoyetina - Alfa
<b>Dosis empleadas.</b>	0.75 µg / Kg – 1 vez cada 2 semanas hasta alcanzar niveles de hemoglobina 13 g/dL en 2 visitas consecutivas, sin exceder 14.5 g/dL Transferrina menor < 20 % → Hierro Oral o EV
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	
<b>Mejoría de la Hemoglobina (g/dL)</b>	Darbopoyetina = 13 g/dL (12.4 – 13.4 g/dL) Placebo = 11.5 (10.7 – 12.2 g/dL) - P < 0.001
<b>Hospitalización</b>	Darbopoyetina = 314 pacientes (27.6 %) Placebo = 311 (27.2 %) Hazard Ratio = 0.99 (0.85 – 1.16) – p = 0.92
<b>Mortalidad por todas las causas</b>	Darbopoyetina = 474 (41.7 %) Placebo = 458 (40.1 %) Hazard Ratio = 1.04 (0.92 – 1.19) – p = 0.51
<b>Mejoría de la clase funcional (NYHA)</b>	NE
<b>Tolerancia al ejercicio (Método)</b>	NE
<b>RESULTADOS – OBJETIVOS ESPECIFICOS.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mortalidad por todas las causas.</li> <li>▪ Número de pacientes hospitalizados.</li> </ul>	

## ANEXO E. CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE PROMEDIO DE EDAD		FEVI %		DEFINICION ANEMIA g/dL	EEP	HIERRO		HEMOGLOBINA OBJETIVO g/dL	SEGUIMIENTO MESES
			Contro I	EEP	Contro I	EEP	Contro I	EEP			SI	NO		
<b>Silverberg</b> <sup>31</sup>	2001	32	16	16	72	75	28	31	10 – 11.5	EPO	X		>12.5	8.2
<b>Mancini</b> <sup>32</sup>	2003	23	8	15	63	87	21	24	HCT < 35 %	EPO - Alfa	X		Hct>45%	3
<b>Cleland</b> <sup>33</sup>	2005	63	39	24	74	69	28	34	< 12.5	Darbopoyetina	X		NE	2
<b>Palazzuoli</b> <sup>34</sup>	2006	38	18	20	75	72	28	28	< 11	EPO - Beta	X		11.5 - 12	3 – 9
<b>Palazzuoli</b> <sup>35</sup>	2007	51	25	26	72	74	31	30	< 11.5	EPO - Beta	X		12 – 12.5	4 – 8
<b>Ponikowski</b> <sup>36</sup>	2007	41	22	19	72	70	< 40 %		9 - 12	Darbopoyetina	X		13 - 15	6
<b>Van Veldhuisen</b> <sup>37</sup>	2007	165	55	110	71	71	27	29	9 - 12	Darbopoyetina	X		13 – 15	6
<b>Parissis</b> <sup>38</sup>	2008	32	11	21	69	72	28	26	< 12.5	Darbopoyetina	X		13 - 15	3
<b>Ghali</b> <sup>39</sup>	2008	319	157	162	69	68	36	35	9 - 12	Darbopoyetina	X		14	12
<b>Zilberman</b> <sup>40</sup>	2007	38	38		75		< 40 %		< 12	EPO	X		13	3
<b>Swedberg</b> <sup>45</sup>	2013	2278	1142	136	71	72	30	31	9 - 12	Darbopoyetina	X		13	28

\*FEVI = Fracción de eyección del Ventriculo Izquierdo  
 \*EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis  
 \*NE = No Especificado



## ANEXO F. IMPACTO DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE EDAD		EEP	HIERRO VIA	HEMOGLOBINA PRETRATAMIENTO g/dL	HEMOGLOBINA POSTRATAMIENTO g/dL	VALOR DE P	SEGUIMIENTO MESES
			Control	EEP	Control	EEP						
Silverberg <sup>31</sup>	2001	32	16	16	72	75	EPO	EV	10.3 ± 1.2	12.9 ± 1.1	P < 0.0001	8.2
Mancini <sup>32</sup>	2003	23	8	15	63	87	EPO - Alfa	VO	11.0 ± 0.6	14.3 ± 1.2	P < 0.0001	3
Cleland <sup>33</sup>	2005	24	39	24	74	69	Darbopoyetina	---	11.5 ± 0.8	13.5 ± 1.1	NE	2
Palazzuoli <sup>34</sup>	2006	38	18	20	75	72	EPO - Beta	VO	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	3 - 9
Palazzuoli <sup>35</sup>	2007	51	25	26	72	74	EPO - Beta	VO	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	4 - 8
Ponikowski <sup>36</sup>	2007	41	22	19	72	70	Darbopoyetina	VO	11.8 ± 0.2	13.9 ± 0.4	P < 0.005	6
Van Veldhuisen <sup>37</sup>	2007	165	55	110	71	71	Darbopoyetina	VO	11.5 ± 0.7	13.3 ± 1.2	P < 0.05	6
Parisis <sup>38</sup>	2008	32	11	21	69	72	Darbopoyetina	VO	11.0 ± 0.8	12.8 ± 1.3	P 0.09	3
Ghali <sup>39</sup>	2008	319	157	162	69	68	Darbopoyetina	VO	11.5	13.4	P < 0.001	12
Zilberman <sup>40</sup>	2007	38	38		75		EPO	VO	10.4 ± 0.8	12.3 ± 1.2	P < 0.001	3
Swedberg <sup>45</sup>	2013	2278	1142	1136	71	72	Darbopoyetina	VO / EV	11.15 ± 0.6	12.4 ± 1.0	P < 0.001	28

\*FEVI = Fracción de eyección del Ventriculo Izquierdo

\*EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis

\*NE = No Especificado

\*Forma De Administración = EV (ENDOVENOSO) - VO (VIA ORAL)

## ANEXO G. AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS E IMPACTO SOBRE LOS RESULTADOS CLINICOS – NUMERO DE PACIENTES HOSPITALIZADOS O DURACION DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE EDAD		EEP	HIERRO VIA	PACIENTES HOSPITALIZADOS (NUMERO)		ESTANCIA HOSPITALARIA PRETRATAMIENTO (DIAS)		ESTANCIA HOSPITALARIA POSTRATAMIENTO (DIAS)		VALOR DE P	SEGUIMIENTO MESES
			Control	EEP	Control	EEP			Control	EEP	Control	EEP	Control	EEP		
Silverberg <sup>31</sup>	2001	32	16	16	72	75	EPO	EV	NE		9.9 ± 4.8 13.8 ± 7.2	15.6 ± 9.8 2.9 ± 6.6	P < 0.0001	8.2		
Mancini <sup>32</sup>	2003	23	8	15	63	87	EPO - Alfa	VO	1	4	NE		NE	3		
Cleland <sup>33</sup>	2005	24	39	24	74	69	Darbopoyetina	---	NE		NE		NE	2		
Palazzuoli <sup>34</sup>	2006	38	18	20	75	72	EPO - Beta	VO	8	4	NE		NE	3 – 9		
Palazzuoli <sup>35</sup>	2007	51	25	26	72	74	EPO - Beta	VO	8	4	NE		NE	4 – 8		
Ponikowski <sup>36</sup>	2007	41	22	19	72	70	Darbopoyetina	VO	9	4	NE		NE	6		
Van Veldhuisen <sup>37</sup>	2007	165	55	110	71	71	Darbopoyetina	VO	NE		NE		NE	6		
Parisis <sup>38</sup>	2008	32	11	21	69	72	Darbopoyetina	VO	NE		NE		NE	3		
Ghali <sup>39</sup>	2008	319	157	162	69	68	Darbopoyetina	VO	NE		NE		NE	12		
Zilberman <sup>40</sup>	2007	38	38		75		EPO	VO	NE		NE		NE	3		
Swedberg <sup>65</sup>	2013	2278	1142	1136	71	72	Darbopoyetina	VO / EV	311	314	NE		NE	28		

\*NE = No especificado

\*FEVI = Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

\*EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis

\*Forma De Administración = EV (ENDOVENOSO) – VO (VIA ORAL)

## ANEXO H. MORTALIDAD Y MEJORA DE LA HEMOGLOBINA EN PACIENTES ANEMICOS CON FALLA CARDIACA Y/O SINDROME CARDIORENAL.

AUTOR	AÑO	POBLACION	INTERVENCION		PROMEDIO DE EDAD		EEP	HEMOGLOBINA PRETRATAMIENTO g/dL	HEMOGLOBINA POSTRATAMIENTO g/dL	VALOR DE P	MORTALIDAD* N° PACIENTES		SEGUIMIENTO MESES
			Control	EEP	Control	EEP					Control	EEP	
Silverberg <sup>31</sup>	2001	32	16	16	72	75	EPO	10.3 ± 1.2	12.9 ± 1.1	P < 0.0001	4	0	8.2
Mancini <sup>32</sup>	2003	23	8	15	63	87	EPO - Alfa	11.0 ± 0.6	14.3 ± 1.2	P < 0.0001	NE		3
Cleland <sup>33</sup>	2005	24	39	24	74	69	Darbopoyetina	11.5 ± 0.8	13.5 ± 1.1	NE	NE		2
Palazzuoli <sup>34</sup>	2006	38	18	20	75	72	EPO - Beta	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	2	1	3 - 9
Palazzuoli <sup>35</sup>	2007	51	25	26	72	74	EPO - Beta	10.4 ± 0.6	12.4 ± 0.8	P < 0.01	NE		4 - 8
Ponikowski <sup>36</sup>	2007	41	22	19	72	70	Darbopoyetina	11.8 ± 0.2	13.9 ± 0.4	P < 0.005	1	1	6
Van Veldhuisen <sup>37</sup>	2007	165	55	110	71	71	Darbopoyetina	11.5 ± 0.7	13.3 ± 1.2	P < 0.05	0	6	6
Parisis <sup>38</sup>	2008	32	11	21	69	72	Darbopoyetina	11.0 ± 0.8	12.8 ± 1.3	P 0.09	NE		3
Ghali <sup>39</sup>	2008	319	157	162	69	68	Darbopoyetina	11.5	13.4	P < 0.001	18	11	12
Zilberman <sup>40</sup>	2007	38	38		75		EPO	10.4 ± 0.8	12.3 ± 1.2	P < 0.001	NE		3
Swedberg <sup>65</sup>	2013	2278	1142	1136	71	72	Darbopoyetina	11.15 ± 0.6	12.4 ± 1.0	P < 0.001	458	474	28

\*NE = No especificado  
\*FEVI = Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo  
\*EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis  
\*Mortalidad Por Todas Las Causas - N° (Número de Pacientes)\*

## ANEXO I. EFECTOS DE LOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS SOBRE LA CLASE FUNCIONAL

AUTOR	AÑO	POBLACION	PROMEDIO DE EDAD		EEP	CLASE FUNCIONAL PRETRATAMIENTO NYHA		CLASE FUNCIONAL POSTRATAMIENTO NYHA		VALOR DE P	SEGUIMIENTO MESES
			Control	EEP		Control	EEP	Control	EEP		
Silverberg <sup>31</sup>	2001	32	72	75	EPO	3.5 ± 0.7	3.8 ± 0.4	3.9 ± 0.3	2.2 ± 0.7	P < 0.0001	8.2
Mancini <sup>32</sup>	2003	23	63	87	EPO - Alfa	NE		NE		NE	3
Cleland <sup>33</sup>	2005	24	74	69	Darbopoyetina	NE		NE		NE	2
Palazzuoli <sup>34</sup>	2006	38	75	72	EPO - Beta	3.4 ± 0.6	3.5 ± 0.6	3.6 ± 0.4	2.8 ± 0.5	P < 0.05	3 - 9
Palazzuoli <sup>35</sup>	2007	51	72	74	EPO - Beta	3.4 ± 0.4	3.3 ± 0.6	3.5 ± 0.5	2.7 ± 0.5	P < 0.05	4 - 8
Ponikowski <sup>36</sup>	2007	41	72	70	Darbopoyetina	-0.31 ± 0.13	-0.30 ± 0.08	-0.09*	-0.11*	NE	6
Van Veldhuisen <sup>37</sup>	2007	165	71	71	Darbopoyetina	-0.23	-0.30	0.08	0.06	P < 0.473**	6
Parissis <sup>38</sup>	2008	32	69	72	Darbopoyetina	2.7 ± 0.5	2.8 ± 0.4	3.2 ± 0.6	2.1 ± 0.5	P < 0.01	3
Ghali <sup>39</sup>	2008	319	69	68	Darbopoyetina	-0.13	-0.19	0.04	0.04	P < 0.34**	12
Zilberman <sup>40</sup>	2007	38	75		EPO	2.9 ± 0.4		1.7 ± 0.7		P < 0.001	3
Swedberg <sup>65</sup>	2013	2278	71	72	Darbopoyetina	NE		NE		NE	28

\*NE = No especificado

\*FEVI = Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

\*EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis

\*Cambios con relación de la línea de base\*

\*\*Sin diferencias estadísticamente significativas\*\*

## ANEXO J. CORRECCION DE LA ANEMIA EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME CARDIO – RENAL o FALLA CARDIACA Y SU EFECTO SOBRE LA TOLERANCIA AL EJERCICIO.

AUTOR	AÑO	N=	PROMEDIO DE EDAD		EEP	DISTANCIA RECORRIDA PRETRATAMIENTO	DISTANCIA RECORRIDA POSTRATAMIENTO	VALOR DE P	DURACION DEL EJERCICIO PRETRATAMIENTO SEGUNDOS	DURACION DEL EJERCICIO POSTRATAMIENTO SEGUNDOS	VALOR DE P	SEGUIMIENTO MESES
			Control	EEP		Control EEP	Control EEP		Control EEP	Control EEP		
Silverberg <sup>31</sup>	2001	32	72	75	EPO	NE	NE	NE	NE	NE	NE	8.2
Mancini <sup>32</sup>	2003	23	63	87	EPO - Alfa	929 ± 356 ft 1187 ± 279 ft	1052 ± 403 ft 1328 ± 254 ft	P < 0.05 <sup>es</sup>	542 ± 115 sg 590 ± 107 sg	459 ± 172 sg 657 ± 119 sg	P < 0.05 <sup>es</sup>	3
Cleland <sup>33</sup>	2005	24	74	69	Darbopoyetina	NE	NE	NE	NE	NE	NE	2
Palazzuoli <sup>34</sup>	2006	38	75	72	EPO – Beta	285 ± 68 mts 278 ± 55 mts	266 ± 45 mts 356 ± 88 mts	P < 0.01	5.8 ± 2.4 sg 5.8 ± 2.2 sg	6.0 ± 2.4 sg 7.8 ± 2.5 sg	P < 0.01	3 – 9
Palazzuoli <sup>35</sup>	2007	51	72	74	EPO – Beta	NE	NE	NE	NE	NE	NE	4 – 8
Ponikowski <sup>36</sup>	2007	41	72	70	Darbopoyetina	NE	NE	NE	526 ± 54 sg 559 ± 47 sg	468 ± 52 sg 597 ± 54 sg	NE	6
Van Veldhuisen <sup>37</sup>	2007	165	71	71	Darbopoyetina	304 (111)*** 287 (124)***	+11.4 (10.3)*** +34.2 (7.3)***	P = 0.074	NE	NE	NE	6
Parisis <sup>38</sup>	2008	32	69	72	Darbopoyetina	214 ± 84 mts 227 ± 105 mts	167 ± 99 mts 296 ± 87 mts	P < 0.01	NE	NE	NE	3
Ghali <sup>39</sup>	2008	319	69	68	Darbopoyetina	NE	NE	NE	409 (170) sg 408 (165) sg	@45.6 (126.4) sg @58.4 (111.1) sg	P = 0.46 <sup>ns</sup>	12
Zilberman <sup>40</sup>	2007	38	75		EPO	NE	NE	NE	NE	NE	NE	3
Swedberg <sup>65</sup>	2013	2278	71	72	Darbopoyetina	NE	NE	NE	NE	NE	NE	28

\*NE = No especificado

\*ft = Pies – mt = Metros

\*FEVI = Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

\*EEP = Estimulantes de la Eritropoyesis

\*Cambios con relación de la línea de base\*

\*\*Sin diferencias estadísticamente significativas\*\*

\*\*\* Promedio (Desviación Estándar = DE)

+Incremento de 7.3 mts (34.2 DE) en el Grupo de Tratamiento frente 10.3 mts (11.4 DE) del grupo placebo<sup>37</sup>

@Promedio (DE) – Cambio con relación a la línea de base