



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

**TAMIZAJE DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y USO DE
ERITROPOYETINA PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA EN
PACIENTES EN DIÁLISIS**

Jorge Antonio Coronado Daza

Universidad Autónoma de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología, y de
Medicina Preventiva y Salud Pública

Programa de Doctorado en Metodología de la Investigación
Biomédica y Salud Pública

TAMIZAJE DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y USO DE
ERITROPOYETINA PARA EL MANEJO DE LA ANEMIA EN
PACIENTES EN DIÁLISIS

TESIS DOCTORAL
Jorge Antonio Coronado Daza

Dr. Gerard Urrutia Cuchí
Director de tesis

Dr. Xavier Bonfill Cosp
Codirector de tesis

Barcelona, Septiembre de 2019

Jorge Antonio Coronado Daza

Médico Cirujano, Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, Colombia. 1977-1984.

Especialista en Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de México, México. 1988-1991.

Especialista en Nefrología, Universidad Nacional Autónoma de México, México. 1991-1993.

Especialista en Pedagogía para el Aprendizaje Autónomo, Universidad Nacional Abierta y a Distancia, Colombia. 2003-2004.

Magister en Epidemiología Clínica, Universidad de la Frontera, Chile. 2007-2011.

Profesor Asociado, Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, Colombia. 1994-2019.

Líder del grupo de investigación “Alta Tensión”, Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, Colombia. 2007-2019.

Líder del grupo de investigación “NEFROLOGÍA ASOCOLNEF”, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión arterial, Colombia. 2015-2019.

Coordinador del Centro Afiliado Cochrane, Universidad de Cartagena, Colombia. 2016-2019.

AGRADECIMIENTOS

Cuando uno se decide llegar a Ítaca, el entusiasmo y las vicisitudes son compartidas por muchos, por eso quiero expresar con gran cariño mis agradecimientos:

A mi familia, por su apoyo emocional incondicional y por entender las luchas del hijo, esposo, padre, hermano, para superar sus vacíos de conocimientos.

A mis amigos, por entender la importancia del uso del tiempo en actividades enriquecedoras para mí.

A mis estudiantes, por compartir el entusiasmo por el aprendizaje y la investigación.

A los profesores, los siempre guías de mis estudios de pregrado y postgrado.

En especial a mi Director de Tesis Gerard Urrutia Cuchi, siempre presente en mi crecimiento académico.

Al Dr. Xavier Bonfill Cosp, un verdadero motor de ideas para sus discípulos, consejero oportuno en los momentos de zozobra.

“Gracias por la oportunidad con cada uno, sin ustedes hubiera sido muy difícil el camino a Ítaca”.

DEDICATORIA

Al culminar este ciclo para alcanzar mi título Doctoral, es la ocasión propicia para resaltar lo importante que es contar con una familia unida, donde las metas de uno son las metas de todos. A mis hijos Jorge y Sonia, testigos de mi entusiasmo, desvelos, dificultades, pero que siempre me alentaron a lograr mi objetivo. A mi esposa Mireida, que compartió en silencio muchos días y noches de estudio, por su gran comprensión pude llegar adonde apuntaba.

A los co-autores de mis trabajos de investigación, en especial a Arturo Martí-Carvajal, Nancy Yomayusa y Robin Vernooij, gracias por el tiempo compartido y por todo lo que me enseñaron y me permitieron aprender.

CONFLICTO DE INTERÉS

Jorge Antonio Coronado Daza declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la temática de esta tesis.

ABREVIATURAS

AEE: *Agentes estimulantes de la eritropoyesis*

AGREE II: *Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation*

AGREE Reporting Checklist: *Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation Reporting Checklist*

AGREE-REX: *Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation – Recommendations EXcellence*

ARA-II: *antagonistas de los receptores de angiotensina II*

CAC: *Cuenta de Alto Costo*

CENTRAL: *Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane*

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

CONSORT: *Consolidated Standards of Reporting Trials*

CTFPHC: *Canadian Task Force on Preventive Health Care*

DM: *Diabetes Mellitus*

DMS: *diferencia de medias estandarizadas*

ECA: *Ensayo controlado aleatorizado*

EEUU: *Estados Unidos*

EMBASE: *Excerpta Medica dataBASE*

EPO: *Eritropoyetina*

EPO_{da}: *dosis alta de eritropoyetina*

EPO_{dh}: *dosis habitual de eritropoyetina*

EPO_m: *eritropoyetina mensual*

EPO_s: *eritropoyetina semanal*

EPO_s/kg: *eritropoyetina semanal ajustada por el peso*

ERC: *Enfermedad renal crónica*

ERD: *Enfermedad renal diabética*

FDA: *Food and Drug Administration*

GIN: *GIN-McMaster Guideline Development Checklist*

G-I-N: *Guidelines International Network*

GPCs: *Guías de práctica clínica*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*

GUIDE-M: *Guideline Implementability Decision Excellence Mode*

HAS: *Hipertensión arterial sistémica*

Hb: *hemoglobina*

HPTs: *Hiperparatiroidismo secundario*

ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*

IECA: *inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina*

IMC: *índice de masa corporal*

INVIMA: *Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos*

IRE: *índice de resistencia a la eritropoyetina*

ISAT: *índice de saturación de transferrina*

KDIGO: *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease Study*

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OVID: *Offshore Vessel Inspection Database*

PCORI: *Patient-Centered Outcomes Research Institute*

RI: *rango intercuartílico*

RIGHT: *Reporting Items for practice in HealThcare*

RR: *riesgo relativo*

RS: *revisión sistemática*

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SLANH: *Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión*

SPIRIT: *Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*

TRIP: *Turning Research Into Practice*

UAB: *Universidad Autónoma de Barcelona*

INDICE

1. Presentación	2
2. Resumen	4
3. Abstract	7
4. Introducción	10
4.1. Enfermedad renal crónica	10
4.1.1. Definición y epidemiología	10
4.1.2. Diagnóstico temprano	12
4.1.3. Complicaciones crónicas	13
4.1.4. Anemia secundaria a enfermedad renal crónica	14
4.1.5. Tratamiento de la anemia en diálisis	16
4.2. Justificación	19
4.3. Objetivos	21
4.3.1. Objetivos generales	21
4.3.2. Objetivos específicos	21
5. Métodos	23
5.1. Métodos del primer estudio	24
5.1.1. Diseño	24
5.1.2. Criterios de elegibilidad	24
5.1.3. Identificación de las guías	24
5.1.4. Evaluación de las guías	24
5.1.5. Análisis de los datos	26
5.2 Métodos del segundo estudio	27
5.2.1. Diseño	27

5.2.2.	Criterios para considerar los estudios para esta revisión	27
5.2.3.	Resultados primarios	28
5.2.4.	Métodos de búsqueda para la identificación de los estudios	28
5.2.5.	Recopilación y análisis de datos	32
5.3.	Métodos del tercer estudio	40
5.3.1.	Diseño	40
5.3.2.	Métodos	40
5.3.3.	Análisis estadístico	41
6.	Resultados	44
6.1.	Análisis de calidad de las guías de práctica clínica para la enfermedad renal crónica: una revisión sistemática	44
6.2.	Uso de eritropoyetina temprano contra tardío para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica avanzada	57
6.3.	Diferencia según género en la dosis de eritropoyetina para mantener la hemoglobina objetivo en pacientes en hemodiálisis crónica	59
7.	Discusión	62
7.1.	Discusión específica del primer estudio	63
7.2.	Discusión específica del segundo estudio	70
7.3.	Discusión específica del tercer estudio	74
7.4.	Discusión de los aspectos integrados del trabajo de tesis	78
8.	Conclusiones	87
8.1.	Conclusiones específicas de los estudios de investigación realizados	87
8.2.	Implicaciones para la práctica clínica	87
8.3.	Implicaciones para la investigación	88
9.	Bibliografía	90

10.	Apéndice I	109
10.1.	Publicación I: Quality assessment of clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a systematic review.	110
11.	Apéndice II	123
11.1.	Publicación II: Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of endstage kidney disease.	124
12.	Apéndice III	149
12.1.	Publicación III: Gender Differences in Dose of Erythropoietin to Maintain Hemoglobin Target in Hemodialysis Patients.	150

1. PRESENTACIÓN

1. PRESENTACIÓN

La presente tesis doctoral reporta los hallazgos de tres estudios sobre la enfermedad renal crónica, fortaleciendo la línea de investigación sobre este tópico del grupo de investigación “Alta Tensión” de la Universidad de Cartagena, Colombia, dentro del marco del programa de Doctorado en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública de la Universidad Autónoma de Barcelona. Los trabajos aportan tanto en los aspectos clínicos como metodológicos, con énfasis en las revisiones sistemáticas bajo la metodología Cochrane y el uso de instrumento AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II) como eje para el análisis de calidad de las guías de práctica clínica.

Se aborda un problema de salud pública de preocupación mundial donde se enfatiza como una prioridad las medidas de prevención, el diagnóstico temprano y el manejo oportuno y eficaz. Lo anterior justifica los estudios realizados con el objetivo de conocer el consenso mundial sobre la manera de enfrentar el problema, desde el diagnóstico inicial hasta el manejo de las complicaciones.

Los estudios de esta tesis abarcan el análisis de la calidad de las guías de práctica clínica que incluyen las estrategias para el diagnóstico oportuno y manejo de las complicaciones de la enfermedad renal crónica, las recomendaciones de uso temprano o tardío de la eritropoyetina para el manejo de la anemia del paciente en diálisis, y la importancia de diferenciar la dosificación de eritropoyetina de acuerdo al género.

2. RESUMEN

2. RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad renal crónica es un problema que ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial. Se espera que la incidencia y prevalencia aumente en las próximas décadas impactando en la morbi-mortalidad de origen cardiovascular y en el costo para los sistemas de salud. A nivel mundial se han desarrollado guías de práctica clínica para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano y manejo oportuno de las complicaciones de la enfermedad renal crónica, basado en un proceso riguroso de revisión sistemática de la evidencia disponible. La anemia constituye una complicación frecuente y, aunque su patogénesis es multifactorial, el descenso en la producción de eritropoyetina endógena a nivel renal constituye la causa primaria, por lo cual el tratamiento actual está basado en el uso de eritropoyetina recombinante humana disponible para uso clínico desde 1989. La optimización del tratamiento para alcanzar y mantener la hemoglobina dentro del objetivo de los rangos recomendados sigue siendo un gran reto para los nefrólogos, ya que influyen variables modificables (déficit de hierro, dosis de diálisis) y no modificables (sexo, edad) que afectan la capacidad de respuesta al tratamiento con eritropoyetina.

Objetivos: evaluar la calidad de las guías de práctica clínica sobre enfermedad renal crónica, definir la conveniencia del inicio temprano o tardío de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis, y determinar si existe una diferencia según género en las dosis de eritropoyetina necesarias para mantener los niveles de hemoglobina recomendados a pacientes en hemodiálisis.

Métodos: se realizaron tres estudios de investigación para abordar cada uno de los objetivos especificados anteriormente. Estos fueron: (1). un estudio sobre la calidad de las guías de práctica clínica sobre enfermedad renal crónica basado en los criterios del instrumento AGREE II; (2). una revisión sistemática con el grupo Cochrane de Riñón y Trasplante, siguiendo la metodología Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad del uso temprano o tardío de la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis; y (3). un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes en hemodiálisis para determinar si hay diferencias según

el género en las dosis de eritropoyetina necesarias para mantener la hemoglobina objetivo.

Resultados: 1. En cuanto al primer estudio, se encontraron 13 guías de práctica clínica que incluían el tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la enfermedad renal crónica; el 85% de las guías fueron “recomendadas” para su uso, sin embargo, los dominios de “aplicabilidad” (47,9%) y “participación de los interesados” (58,2%) tenían las puntuaciones más bajas en la evaluación, lo cual se considera un factor negativo para la “implementación” de las guías. 2. En cuanto a la revisión sistemática, no se encontró evidencia a favor o en contra del uso temprano o tardío de la eritropoyetina para el manejo de pacientes en diálisis con anemia. 3. Por último, en cuanto al tercer estudio, se encontró que las mujeres requieren mayores dosis de eritropoyetina que los hombres para mantener el nivel de hemoglobina recomendado; además, las mujeres tienen un riesgo cuatro veces mayor de utilizar dosis altas de eritropoyetina.

Conclusiones: 1. la mayoría de las guías de práctica clínica sobre enfermedad renal crónica pueden ser recomendadas para su uso por el médico de atención primaria y especializado; sin embargo, en la práctica clínica la implementación parece no ser efectiva porque sigue observándose un crecimiento de la incidencia de enfermedad renal crónica por encima de lo planeado. Una probable explicación son los hallazgos del estudio donde se reporta una calidad “baja” o “media” en los dominios de “participación de los interesados” y “aplicabilidad”, dimensiones que son muy importantes para la “implementación” efectiva de una guía; 2. no hay evidencia disponible sobre la utilidad del uso temprano versus tardío de la eritropoyetina en el paciente en diálisis con anemia. Existe, pues, la necesidad de realizar estudios de calidad que respondan a esta pregunta; y 3. las mujeres en hemodiálisis requieren mayores dosis de eritropoyetina para alcanzar y mantener el nivel de hemoglobina recomendado, por lo que se debe tener en cuenta cuando se dosifican, especialmente en las pacientes incidentes que padecen una mayor morbimortalidad en los meses iniciales asociada al retraso en conseguir el nivel de hemoglobina recomendado.

3. ABSTRACT

3. ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease is a problem that has reached epidemic proportions worldwide. It is expected that the incidence and prevalence will increase in the coming decades impacting cardiovascular morbidity and mortality and the cost to health systems. Worldwide, clinical practice guidelines have been developed for the screening and/or early diagnosis and timely management of complications of chronic kidney disease, based on a rigorous process of systematic review of available evidence. Anemia is a frequent complication and although its pathogenesis is multifactorial, the decrease in the endogenous erythropoietin production at the renal level constitute the primary cause, which is why the current treatment is based on the use of recombinant human erythropoietin available for clinical use since 1989. The optimization of the treatment to achieve and maintain hemoglobin within the target of the recommended ranges continues to be a great challenge for nephrologists, since they influence modifiable variables (iron deficiency, dialysis dose) and non-modifiable variables (sex, age) that affect the capacity of response to treatment with erythropoietin.

Objectives: to evaluate the quality of clinical practice guidelines on chronic kidney disease, define the convenience of early or late start of erythropoietin for the treatment of anemia in patients on dialysis, and determine if there is a difference according to sex in the doses of erythropoietin needed to maintain recommended hemoglobin levels for hemodialysis patients.

Methods: we conducted three research studies to tackle each of the objectives specified previously. These were: (1). a study on the quality of the guidelines on chronic kidney disease based on the criteria of the AGREE II instrument; (2). a systematic review with the Cochrane Kidney and Transplant group, following the Cochrane methodology, to evaluate the efficacy and safety of the early or late use of erythropoietin for the treatment of anemia in dialysis patients; and (3). a retrospective cohort study of hemodialysis patients to determine if there are gender differences in the doses of erythropoietin needed to maintain target hemoglobin.

Results: 1. Regarding the first study, 13 clinical practice guidelines were found that included the screening and/or early diagnosis of chronic kidney disease; 85% of the guides were “recommended” for use, however, the domains of “applicability” (47.9%) and “stakeholder participation” (58.2%) had the lowest scores in the evaluation, which is considered a negative factor for the “implementation” of the guides. 2. Regarding the Cochrane review, no evidence was found for or against the early or late use of erythropoietin for the management of dialysis patients with anemia. 3. Finally, in regard to the third study, it was found that women require higher doses of erythropoietin than men to maintain the recommended hemoglobin level; in addition, women have four times the risk of using high doses of erythropoietin.

Conclusions: 1. the majority of clinical practice guidelines of chronic kidney disease can be recommended for use for the primary care and specialized doctor; however in clinical practice the implementation doesn't seem to be effective because there is still an increase in the incidence of chronic kidney disease that is higher than expected. A possible explanation are the findings in the study in which it is reported a “low” or “medium” quality in the domains “stakeholder participation” and “applicability”, domains that are very important for the effective “implementation” of a guideline; 2. there is no available evidence of usefulness in the early or late use of erythropoietin in the dialysis patient with anemia. There is a need then to make quality studies that answer this question; and 3. women on hemodialysis require higher doses of erythropoietin to achieve and maintain the recommended level of hemoglobin so this should be taken into account when establishing dosage, especially in incident patients that have a major morbidity and mortality in the initial months associated with the delay of achieving the recommended target hemoglobin level.

4. INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. El problema: Enfermedad renal crónica

4.1.1. Definición y epidemiología

En el año 2005, en los Estados Unidos de América la enfermedad renal crónica (ERC) fue declarada un problema de salud pública teniendo en cuenta que reunía los criterios establecidos: 1) la carga de la enfermedad es alta, 2) el problema se distribuye de forma no equitativa, afectando más a minorías en desventajas, 3) hay evidencias crecientes de que las estrategias de prevención alivian la carga de la enfermedad y 4) la evidencia muestra que las estrategias de prevención no se están implementando de manera global [1]. La definición inicial de ERC fue: alteraciones anatómicas o funcionales del riñón caracterizadas por una disminución del filtrado glomerular sostenido por más de tres meses y/o con daño renal establecido [2]. Esta primera definición fue útil para generalizar el concepto y homogenizar el lenguaje en los diferentes estudios sobre el tema. Sin embargo, existía un vacío en la definición que ocasionaba una dificultad para clasificar un paciente que presentaba una alteración anatómica, pero sin otras condiciones o factores que implicaran un pronóstico. Por lo anterior, en 2012 surge una nueva definición, que es la vigente, donde se agrega a la definición previa la condición de que exista “implicaciones para la salud” [3]. Con esta nueva definición se podría excluir del diagnóstico a los pacientes con alteraciones anatómicas, pero sin repercusiones clínicas como, por ejemplo, los quistes renales simples [4].

La ERC es altamente prevalente a nivel mundial, con una prevalencia global estimada del 13,4% (11,7-15,1%) y con variaciones regionales [5]. En general, la prevalencia es similar por sexo, afecta con mayor frecuencia a los pacientes por encima de los 55 años, predomina en la raza negra y en los estratos socioeconómicos bajos. La prevalencia de la ERC en Colombia es del 2,9% según el informe de la Cuesta de Alto Costo (CAC) en el año 2017. La CAC es una organización creada en el 2008 con la finalidad de hacer seguimiento a enfermedades que demandan un alto consumo de los recursos sanitarios, entre ellos la ERC [6, 7]. Esta baja prevalencia en Colombia está lejos del promedio

mundial y se ha explicado por la existencia de un importante subregistro de datos para estimar la verdadera prevalencia, como lo confirma el hecho de no ser cribado el 25,27% de los pacientes en riesgo de padecer ERC. Este fenómeno observado en Colombia puede explicar las diferencias en las prevalencias reportadas a nivel mundial que dependen de la confiabilidad de los datos recolectados y de las estrategias en políticas de salud existentes en los diferentes países.

Causas principales

La alta prevalencia a nivel mundial de la ERC se explica por la alta prevalencia de las dos principales enfermedades causales de esta enfermedad como son la Diabetes Mellitus (DM) y la Hipertensión arterial sistémica (HAS) [8].

Diabetes mellitus

La prevalencia de DM a nivel mundial fue de 8,3% en el año 2013 y se espera sea del 8,8% en el año 2035 [9]. Aproximadamente un 30% de los pacientes con DM tipo 1 y un 40% de los pacientes con DM tipo 2 padecen enfermedad renal diabética (ERD). La ERD es la principal causa a nivel mundial de ERC avanzada. Por ser más prevalente la DM tipo 2 que la DM tipo 1, la mayoría de los pacientes que reciben terapia dialítica corresponden a DM tipo 2 [10]. Las causas del daño renal en DM involucran, entre otros, factores genéticos, ambientales, mal control de la enfermedad y comorbilidades como la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la obesidad [11]. Se espera que la incidencia de DM continúe en aumento, por lo que es de prever un aumento en la incidencia de ERD [12]. Debido al aumento en la esperanza de la vida y a un mayor acceso a los servicios de salud, esto originará una prevalencia cada vez mayor de DM y con esto de la ERD [13].

Hipertensión arterial sistémica

La HAS es la segunda causa de ERC avanzada. En Estados Unidos el 30% de la población en diálisis del año 2014 tenía la HAS como la causa primaria de la ERC avanzada [14]. Se ha polemizado sobre estos reportes teniendo en cuenta que muchos casos atribuidos a HAS no reúnen los criterios que se aceptan para definir un paciente con nefropatía hipertensiva, por lo que las estadísticas pueden estar sobreestimadas. La principal discusión se centra en que la ERC por sí misma origina

HAS y es difícil definir cuál de las dos ocurrió primero, sobretodo en pacientes que se detectan en fases avanzadas cuando no se puede realizar un estudio histológico para determinar la causa de la ERC [15]. Al igual que la DM, a pesar de las medidas de control para prevenir la aparición de HAS en la población en riesgo, la incidencia y prevalencia a nivel mundial continúa en aumento, por lo que se espera igualmente que esto influya en una mayor incidencia y prevalencia de ERC [16].

4.1.2. Diagnóstico temprano

La principal meta a nivel mundial consiste en la prevención de la ERC en la población en riesgo, así como el diagnóstico temprano en esta población. Existe consenso sobre a qué grupos de pacientes deberían realizarse los estudios para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano, lo cual incluye a pacientes con DM, HAS, historia de enfermedad cardiovascular, obesos, mayores de 65 años, bajo peso al nacer o bajas condiciones socioeconómicas, entre otras [17]. A pesar de este conocimiento, hay un porcentaje importante de la población en riesgo que no es tamizada, lo cual justifica la puesta en marcha de verdaderas políticas de salud en miras de disminuir esta brecha [18]. Para lo anterior, han jugado un papel importante el desarrollo de guías de práctica clínica (GPCs) para ser implementadas por los diferentes actores del sistema de salud con el último objetivo de mejorar la calidad de los cuidados en salud y reducir la variabilidad injustificada. Si revisamos la literatura, la mayoría de los países disponen de GPCs sobre enfermedad renal crónica, pero generalmente se enfocan en el manejo de la ERC y no en el tamizaje y/o el diagnóstico temprano [19]. Por esta razón, si revisamos la incidencia anual de ERC, observamos que en general sigue en aumento mayor de lo esperado según las políticas de salud adoptadas [20]. Este hecho sugiere que la estrategia de elaboración de GPCs parece no ser efectiva, un hecho real en la ERC, pero también en otras enfermedades [16]. Esta aparente paradoja se explica, en parte, por una falta de implementación de las guías desarrolladas. Múltiples estudios realizados en diferentes enfermedades han encontrado que la calidad de las guías, en general, es buena, pero todos ellos coinciden en calificar con rangos de calidad “baja” o “media” dos dominios que son importantes para una verdadera y efectiva “implementación” de las GPCs, como son la “participación de los interesados” y la

aplicabilidad [21,22]. A pesar de conocerse esta limitación, se continúan elaborando GPCs sin lograr uno de los principales objetivos, como es, retardar o detener la incidencia progresiva de la ERC. Por este motivo, se encuentran en curso el desarrollo de herramientas que aseguren la implementación de GPCs en cualquier campo, entre ellas el desarrollo de GPCs bajo los lineamientos AGREE-REX (Appraisal of Guidelines REsearch and Evaluation – Recommendations EXcellence), cuyo objetivo central es asegurar la implementación [23].

En general, las diferentes GPCs sobre ERC coinciden en que la población susceptible debe investigarse por medio de la determinación de la albuminuria (principalmente por medición de la relación albúmina/creatinina en orina casual), el examen general de orina en búsqueda de alteraciones del sedimento como la presencia de cilindros o hematíes de origen glomerular, y la estimación de la filtración glomerular basado en las fórmulas que usan la creatinina sérica, como la de Cockcroft-Gault, la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) y la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [24]. Con esta exploración y basados en la definición aceptada, podemos detectar los pacientes con ERC y clasificarlos teniendo en cuenta la causa de la ERC, la categoría de filtración glomerular y la categoría de albuminuria. Esta clasificación es importante porque nos permite definir parámetros de seguimiento de la ERC, tanto para el médico de atención primaria como para el nefrólogo: 1) número de consultas al año, 2) frecuencia de los estudios de laboratorio y 3) metas terapéuticas. Sobre los estudios de imagen, no existe consenso sobre su utilidad en todos los pacientes; se debe realizar de preferencia ecografía renal en pacientes con sospecha de alteraciones anatómicas, pero principalmente de uropatía obstructiva [25].

4.1.3. Complicaciones crónicas

La ERC es considerada una enfermedad sistémica que afecta desde el sistema inmune hasta órganos complejos como el corazón. Por ser un estado inflamatorio crónico con disfunción endotelial, se constituye en un factor de riesgo cardiovascular y contribuye a la alta mortalidad de estos pacientes por causa cardiovascular tanto en prediálisis como en terapia dialítica [26]. Entre las principales complicaciones crónicas, describiremos específicamente la anemia por ser una de las

complicaciones más frecuente e importante por afectar la calidad de vida y contribuir al aumento de la morbimortalidad de origen cardiovascular.

4.1.4. Anemia secundaria a enfermedad renal crónica

La anemia es una complicación frecuente en el paciente con ERC y puede aparecer desde estadios iniciales de la enfermedad. Su origen es multifactorial, pero es causada principalmente por la disminución en la producción de eritropoyetina (EPO) a nivel renal [27]. La EPO es una hormona necesaria para la síntesis de glóbulos rojos, y su producción y secreción está mediada por diferentes vías bioquímicas originadas en un estímulo hipóxico a nivel renal. En la vida adulta el 90% de la EPO proviene del riñón y un 10% es de origen hepático [28].

La anemia de la ERC se define igual que la establecida por la Organización Mundial de la Salud para la población general, que considera como anemia las cifras de hemoglobina menores a 12 g/dl en las mujeres y 13 g/dl en los hombres [29]. Basado en esta definición, en Estados Unidos se encontró una prevalencia de anemia en pacientes con ERC desde el 8,4% en estadio 1 hasta el 53,4% en el estadio 5 [30]. En las etapas tempranas de la Nefrología, el tratamiento consistía en la transfusión de glóbulos rojos en los pacientes sintomáticos, hierro oral en los pacientes con deficiencias de hierro y el uso de preparados basados en andrógenos como estimulantes de la médula ósea. Con estas terapias se alcanzaban niveles de hemoglobina que permitían una mejor calidad de vida por aliviar los síntomas, pero sin un impacto sobre la morbimortalidad cardiovascular [31].

Teniendo en cuenta que la principal causa de la anemia era la deficiencia de EPO, las investigaciones se centraron en el estudio de esta hormona, lográndose sintetizar la EPO recombinante humana en el año 1983. Después de los estudios clínicos iniciales, fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en 1989, iniciando una nueva era en el manejo de la anemia, no solo en el paciente con ERC, sino también en los pacientes con anemia asociada a otras enfermedades crónicas y al cáncer [32]. En la década de los 90 se da un gran auge en el manejo con EPO recombinante humana lo cual repercutió en alcanzar niveles de hemoglobina cercano a los normales y con ello una mejor calidad de vida,

disminución de las transfusiones y sus complicaciones asociadas como la transmisión de enfermedades virales y la sensibilización con riesgo de rechazo de futuros trasplantes [33]. A pesar de lo anterior, los estudios no lograban demostrar que impactara sobre la disminución en la morbimortalidad de origen cardiovascular y, por el contrario, algunos estudios reportaron mayor tasa de eventos en pacientes con niveles de hemoglobina dentro del rango normal en comparación con los pacientes con niveles por debajo del rango normal pero mayor a 10 gr/dl [34].

Las diferentes GPCs que surgieron desde entonces trataron de establecer basado en la evidencia publicada, cuál sería el nivel de hemoglobina recomendado. La mayoría de las GPCs coincidieron en un nivel de hemoglobina entre 10 a 12 gr/dl, sin sobrepasar intencionalmente de 13 gr/dl. En 2007, la FDA advirtió sobre el peligro de alcanzar niveles altos de hemoglobina y desde entonces en la práctica clínica se disminuyeron las dosis de EPO para ajustar los niveles de hemoglobina a lo recomendado [35,36]. En 2012, las guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomendaron un nivel de hemoglobina de 11,5 gr/dl, evitar niveles por debajo de 10 gr/dl, solo entre 12 y 13 gr/dl en casos individualizados y en ningún caso por encima de 13 gr/dl [37].

Conocidas las recomendaciones, el reto para el tratamiento es conseguir los niveles óptimos de hemoglobina y mantenerlos en ese estrecho margen, lo cual no es fácil teniendo en cuenta la variabilidad de respuesta a la terapia con EPO y, además, la influencia de otros factores que influyen en la respuesta [38].

La alta variabilidad de la hemoglobina está influenciada principalmente por factores modificables y no modificables que ocasionan baja respuesta a la terapia con EPO. Entre los factores modificables se encuentran principalmente la deficiencia de hierro y el hiperparatiroidismo secundario (HPTs) severo y entre los no modificables la edad de los pacientes, la causa de la ERC, la raza y el género. También influyen en esta variabilidad factores intrínsecos a la terapia dialítica como los episodios de coagulación del sistema, sangrado por sitios de punción del acceso vascular, hemólisis, el estado inflamatorio propio de la ERC y el ocasionado por los materiales con los cuales son elaborados los filtros utilizados en el procedimiento de

hemodiálisis. Además, las hospitalizaciones, las cuales influyen tanto por la toma frecuente de muestras de sangre para los laboratorios, como por no aplicarse la EPO habitual que recibe el paciente de manera ambulatoria [39].

La variabilidad en la respuesta a la EPO ha sido ampliamente estudiada y se conoce que dentro del estrecho margen recomendado de entre 10 a 12 gr/dl, solo se logra mantener alrededor del 40-50% de los pacientes; el resto fluctúa por encima o por debajo de este margen, fenómeno que se conoce repercute sobre la tasa de hospitalización y morbimortalidad cardiovascular, principalmente en los pacientes que se sitúan por debajo de niveles de hemoglobina de 10 gr/dl [40-42]. Por lo tanto, el manejo de la anemia es un verdadero reto para el Nefrólogo que requiere un conocimiento profundo de las modalidades de tratamiento disponibles.

4.1.5. Tratamiento de la anemia en diálisis

Actualmente se cuenta para el manejo de la anemia de los pacientes en diálisis con preparados de hierro oral y parenteral, agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), que comprenden la EPO recombinante humana de corta y larga acción, los biosimilares y los péptidos miméticos de la EPO. En investigación se encuentran los fármacos estabilizadores del factor inducible por la hipoxia, los reguladores de la hepcidina, proteínas de fusión de los receptores de activina y las proteínas de fusión de epoetina [43-45].

Eritropoyetina recombinante humana

Según su tiempo de acción, las eritropoyetinas (EPOs) se clasifican como de corta o larga acción. Las EPOs de corta acción tienen una vida media menor por vía intravenosa, de seis a ocho horas, comparada con la subcutánea que es de 19 a 24 horas. Su dosificación es de dos a tres veces a la semana, prefiriéndose la vía intravenosa en los pacientes en hemodiálisis y la subcutánea en los pacientes en diálisis peritoneal o en prediálisis. Existen varios tipos, pero las más usadas son la EPO alfa y beta. Las de larga acción tienen modificaciones estructurales que le brindan menor afinidad de unión al receptor de EPO y una vida media más larga, cinco a veinte veces mayor que las de corta acción, por lo que puede ser aplicada cada 15 a 30 días. Están disponibles en el mercado la darbepoetina alfa de

aplicación subcutánea y la metoxi-polietilenglicol-epoetina beta con efecto similar por vía intravenosa o subcutánea. A la fecha, no se ha demostrado que exista superioridad en algún tipo de EPO y se recomienda la elección de acuerdo a las características del paciente, el contexto de sistema de salud y la experiencia del médico tratante [46-50].

Biosimilares de eritropoyetina

Están disponibles en Europa desde el año 2008. Son productos similares al original, pero producidos por procesos diferentes. Se les atribuye igual eficacia y el motivo principal para su elaboración es la costo-eficacia. Existe una regulación específica para su producción y comercialización para garantizar la eficacia y seguridad; no se consideran bioequivalentes con otro biosimilar[51-55].

Péptidos miméticos de la eritropoyetina

Se inician los estudios desde 1996 buscando un modo de producción más sencillo que la técnica recombinante. Para el año 2006 se tiene listo el Peginesatide con una vida media de tres a cuatro semanas y un efecto eritropoyético similar a las EPOs obtenidas por la técnica recombinante. Los estudios, tanto en prediálisis como en diálisis demostraron su efectividad, pero con un aumento de los efectos adversos, sobretodo en la población de prediálisis donde se presentaron una mayor tasa de mortalidad, de angina inestable y de arritmias. Además, algunos pacientes presentaron reacciones anafilácticas, por lo que en 2013 fue retirado del mercado [56,57].

Fármacos estabilizadores del factor inducible por la hipoxia

El factor inducible por la hipoxia es la principal señal para estimular la producción de eritropoyetina; este factor es degradado por la enzima prolil hidroxilasa, cesando su acción. Actualmente están en pleno desarrollo fármacos que antagonizan la acción de la enzima prolil hidroxilasa y algunos fármacos se hallan en investigación mediante estudios de fase III. Se ha encontrado a la fecha que estos nuevos fármacos son eficaces para conseguir los niveles de hemoglobina recomendados, además de mejorar la absorción de hierro a nivel intestinal y su liberación en el sistema retículo endotelial. Tienen la ventaja de suministrarse por vía oral y

prometen revolucionar el manejo de la anemia en el paciente renal. Hasta ahora no se han observado eventos adversos serios, pero dado que el factor inducible por la hipoxia estimula múltiples genes que incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular, existe preocupación sobre si pueden ocasionar la aparición de tumores o agravar la retinopatía diabética [58-62].

Otros fármacos

Se están probando en población en diálisis otros fármacos como los reguladores de la hepcidina, proteínas de fusión de los receptores de activina, y las proteínas de fusión de epoetina, que por medio de otras vías finalmente favorecen la eritropoyesis, hasta ahora con respuestas satisfactorias [63-66].

4.2. Justificación

La ERC constituye una pandemia a nivel mundial causada principalmente por dos enfermedades altamente prevalentes en la población general, la DM y la HAS, las cuales se espera sigan aumentando en los próximos años. Para tratar de prevenir la aparición de ERC, las estrategias actuales se centran en promover un estilo de vida saludable y un manejo adecuado a la población en riesgo, además de la búsqueda temprana de datos que confirmen si se desarrolló la ERC. Para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano, se han desarrollado GPCs donde se especifican a los médicos de atención primaria cuáles son los estudios a realizar y su periodicidad en la población en riesgo. Por ser las complicaciones cardiovasculares la principal causa de mortalidad tanto en prediálisis como en diálisis y contribuir la anemia como un factor adyuvante a la mortalidad cardiovascular, el presente trabajo de tesis ha considerado indagar sobre los siguientes aspectos:

1. Calidad de las GPCs para ERC: a pesar de ser una estrategia ampliamente utilizada, las estadísticas reportan una incidencia progresiva de la ERC, por lo que es necesario revisar las diferentes GPCs existentes a nivel mundial, específicamente las que aborden el tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la enfermedad y definir si estas son de suficiente calidad para ser recomendadas y si existen factores que influyan en su implementación.
2. Evidencia disponible sobre el tratamiento temprano o tardío con EPO de la anemia del paciente en diálisis: las diferentes GPCs recomiendan cuál es el rango de hemoglobina objetivo y a partir de qué valor de hemoglobina se debe iniciar la terapia, basado generalmente en sugerencias de expertos. Se hace necesario determinar si hay evidencia publicada en la literatura científica sobre las ventajas y desventajas del uso temprano o tardío de la EPO para el manejo de la anemia de los pacientes con ERC en diálisis.
3. Diferencias de los requerimientos de eritropoyetina según el género para el tratamiento de la anemia en pacientes de hemodiálisis: las diferentes GPCs recomiendan una dosis inicial de EPO que fluctúa entre 60 a 150 UI por kilogramo

de peso sin diferencias por género. Sin embargo, se ha reportado que las mujeres requieren mayores dosis de EPO que los hombres para lograr la hemoglobina objetivo y también se conoce que el tiempo necesario para lograr este objetivo se relaciona con una mayor tasa de hospitalización y de muerte en la población incidente en hemodiálisis. Por lo anterior se requiere definir si hay diferencia de género en las dosis de EPO que se utilizan para el manejo de la anemia de los pacientes en hemodiálisis.

Para responder si las GPCs actuales disponibles son una herramienta válida para impactar en la prevención y el diagnóstico temprano de la ERC, y para definir cuál es el momento oportuno de iniciar EPO y la dosis adecuada de EPO teniendo en cuenta el género del paciente, hemos decidido realizar la presente tesis.

4.3. Objetivos

4.3.1. Objetivo general

Evaluar la calidad de las guías de práctica clínica que plantean un tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la enfermedad renal crónica y explorar sobre el uso de la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia de la población en diálisis teniendo en cuenta el momento de inicio óptimo y el género de los pacientes.

4.3.2. Objetivos específicos

1. Evaluar la calidad de las guías de práctica clínica que incluyen estrategias para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano y manejo de la enfermedad renal crónica.
2. Evaluar si existen diferencias en la calidad de las guías de práctica clínica de acuerdo con la región donde fueron desarrolladas, el tipo de organización que las elaboró, el proceso de autoevaluación durante su elaboración y el periodo de publicación.
3. Evaluar los beneficios clínicos y riesgos del uso temprano versus tardío de la eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en pacientes en tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal.
4. Determinar si existe una asociación entre el género y la dosis de eritropoyetina necesaria para mantener las metas de hemoglobina en pacientes adultos con enfermedad renal crónica bajo tratamiento de hemodiálisis.

5. MÉTODOS

5. MÉTODOS

Este trabajo de tesis doctoral se fundamenta en tres estudios de investigación que tratan de dar respuesta a cada una de las preguntas clínicas planteadas y que se concretan en los objetivos específicos ya definidos anteriormente. Aunque los tres estudios han sido publicados en revistas indexadas (se adjunta copia de los mismos en los Apéndices I, II y III), la tesis se presenta en formato clásico. Por ello, y para mayor claridad expositiva, en este y los siguientes apartados de la tesis, cada estudio se describirá de forma específica.

5.1. Análisis de calidad de las guías de práctica clínica para la enfermedad renal crónica: una revisión sistemática

5.1.1. Diseño

Revisión sistemática de la calidad de las guías de práctica clínica (GPCs) mediante el instrumento AGREE II.

5.1.2. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron las GPCs nacionales y regionales para la detección temprana y manejo de la enfermedad renal crónica. Para su inclusión, las guías debían cumplir los siguientes criterios: 1) debían realizar recomendaciones basadas en una síntesis sistemática de la evidencia científica disponible; 2) utilizar un sistema de graduación de la calidad de la evidencia; 3) haber sido publicadas en inglés, español u otro idioma que fuera factible para traducir por los autores; y 4) hubieran sido publicadas entre los años 2008 y 2016.

5.1.3. Identificación de las guías

Sé realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos de organizaciones que desarrollan o recopilan GPCs, incluyendo: Turning Research Into Practice (TRIP), National Guideline Clearinghouse, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Guidelines International Network (G-I-N) y la Biblioteca del Sistema Nacional de Salud de España. Además, se buscó en las páginas web disponibles de las Sociedades o Asociaciones de Nefrología de cada país o región, complementando con una búsqueda sistemática en MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) y EMBASE (Excerpta Medica dataBASE), investigando los términos médicos relacionados con enfermedad renal crónica, aplicando como filtro el término guías de práctica clínica.

5.1.4. Evaluación de las guías

Tres autores (JC, RV, KS) evaluaron independientemente la calidad de cada GPC, coordinados por una experta en Metodología de la Investigación (DO). Se utilizó el instrumento AGREE II que consiste en 23 ítems claves organizados en seis dominios, seguidos de 2 ítems de evaluación global. Cada dominio abarca una

dimensión única de la calidad de la guía: dominio 1) alcance y objetivo, dominio 2) participación de los implicados o interesados, dominio 3) claridad de la presentación, dominio 4) rigor en la elaboración, dominio 5) aplicabilidad y dominio 6) independencia editorial. La evaluación global incluye una puntuación de la calidad general de la guía y sobre si la guía debe ser recomendada para su utilización en la práctica.

Cada ítem de los dominios fue evaluado utilizando una escala de 7 puntos establecida por el manual del usuario AGREE II (desde 1 “muy en desacuerdo” hasta 7 “muy de acuerdo”), incluso si no era aplicable. Cada dominio se expresó de manera estándar como un porcentaje sobre la máxima puntuación posible utilizando la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Puntuación obtenida} - \text{puntuación mínima posible}}{\text{Puntuación máxima posible} - \text{puntuación mínima posible}}$$

La puntuación obtenida es la sumatoria de los puntajes totales asignados a cada dominio por cada evaluador. La puntuación máxima posible es de 7 (“muy de acuerdo”) multiplicado por el número de ítems del dominio y el número de evaluadores. La puntuación mínima posible es de 1 (“muy en desacuerdo”) multiplicado por el número de ítems del dominio y el número de evaluadores.

La evaluación global fue un juicio de cada evaluador sobre la calidad de la guía, teniendo en cuenta la calificación de los ítems considerados en el proceso de evaluación de los seis dominios. Para la evaluación global se asignó un puntaje de 1 a 7 (desde 1 “la calidad más baja posible” hasta 7 “la calidad más alta posible”) y se clasificó según lo establecido en el manual AGREE II en una de las siguientes tres categorías según el grado en que ésta puede ser recomendada: “recomendada”, “recomendada, con modificaciones” y no “recomendada”.

5.1.5. Análisis de los datos

Se aplicó estadística descriptiva para cada uno de los dominios evaluados (porcentaje; media y desviación estándar; mediana y rango intercuartílico). El promedio de la puntuación de los dominios expresado en porcentajes se categorizó como “alto” ($\geq 80\%$), “medio” (60-79%), “bajo” (40-59%) y “muy bajo” ($\leq 40\%$). La

media global de cada dominio de las GPCs se compararon utilizando la prueba t-Student para muestras independientes (se realizó una prueba de dos colas y se consideró significancia estadística los valores de $p < 0,05$), de acuerdo a: la región donde se publicó la GPC, la clase de grupo desarrollador (organizaciones desarrolladoras de guías, sociedades médicas), el uso de algún instrumento de autoevaluación o verificación, y el periodo de publicación (2008-2011 vs 2012-2016). Para la clasificación de la guía en “recomendada”, “recomendada con modificaciones” o “no recomendada” debían coincidir en su valoración por los menos dos de los tres revisores independientes. El grado de acuerdo entre los revisores se determinó con la medición del coeficiente de correlación intraclase (CCI) y su intervalo de confianza del 95%. Un $CCI > 0,9$ fue considerado “muy bueno”, entre 0,71 y 0,9 “bueno”, entre 0,51 y 0,7 “moderado”, entre 0,31 y 0,5 “regular”, y $< 0,31$ malo o nulo.

5.2. Uso de eritropoyetina temprano versus tardío para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica avanzada

5.2.1. Diseño

Revisión sistemática de la literatura científica.

5.2.2. Criterios para considerar los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Esta revisión incluyó todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) y cuasi-aleatorios (ECA en los que se obtuvo la asignación al tratamiento por alternancia, el uso de registros médicos alternados, la fecha de nacimiento u otros métodos predecibles) en pacientes con ERC en diálisis con anemia. Los estudios se consideraron sin restricción del lenguaje. Se debían incluir estudios de al menos 12 semanas de seguimiento.

Tipos de participantes

Los estudios debían haber sido realizados en pacientes en diálisis con anemia debida a ERC independientemente del género o la edad. Planeamos aceptar cualquier definición de anemia proporcionada por los estudios individuales.

Excluimos estudios en pacientes con deficiencia funcional o absoluta de hierro.

Tipos de intervenciones

Esta revisión incluyó estudios de tratamiento temprano (hemoglobina entre 10 y 11 g/dL) frente a tardío (hemoglobina ≤ 10 g/dL) con cualquier tipo de EPO, por cualquier vía (subcutánea o intravenosa) o dosis.

Tipos de medidas de resultados

Planeamos evaluar la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular de acuerdo con los resultados reportados en los estudios. Adicionalmente, planeamos evaluar los resultados sobre la mortalidad a corto (< 6 meses), mediano (de 6 a 12 meses) y a largo plazo (> 12 meses). Planeamos evaluar el número de eventos adversos y eventos cardiovasculares de acuerdo con su ocurrencia durante el seguimiento del estudio.

5.2.3. Resultados primarios

1. Mortalidad por todas las causas
2. Mortalidad cardiovascular
3. Calidad de vida (puntuaciones obtenidas al final del tratamiento utilizando herramientas validadas como la herramienta Calidad de Vida de la Enfermedad Renal u otras que se reportaran en los estudios).

Resultados secundarios

1. Eventos adversos: hipertensión (uno o más eventos hipertensivos que requirieron medicación antihipertensiva adicional o según lo definido por los investigadores); convulsiones ≥ 1 evento)
2. Infarto de miocardio (fatal o no fatal)
3. Accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico, fatal o no fatal)
4. Eventos trombóticos (trombosis venosa profunda, eventos trombóticos arteriales periféricos y trombosis de acceso vascular de diálisis)
5. Requerimientos de transfusiones de sangre (número de individuos que requirieron una o más transfusiones de glóbulos rojos empacados)
6. Nivel de hemoglobina alcanzado al final del estudio

5.2.4. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

Búsquedas electrónicas

Buscamos en el Registro Especializado en Riñón y Trasplante de Cochrane hasta el 8 de julio de 2015 con la ayuda del Especialista en Información de este grupo Cochrane, utilizando términos de búsqueda relevantes para esta revisión. El Registro Especializado contiene estudios identificados a partir de las siguientes fuentes:

1. Búsquedas mensuales del Registro Central de Ensayos Controlados de Cochrane (CENTRAL)
2. Búsquedas semanales de MEDLINE OVID SP
3. Búsqueda manual de revistas relacionadas con los riñones y memorias de los principales congresos de nefrología

4. Búsqueda del año actual de EMBASE OVID SP (Offshore Vessel Inspection Database)
5. Alertas semanales de revistas seleccionadas de riñón y trasplante
6. Búsquedas en el Portal de Búsqueda del Registro Internacional de Ensayos Clínicos (ICTRP) y ClinicalTrials.gov.

Los estudios contenidos en el Registro Especializado se identifican a través de estrategias de búsqueda para CENTRAL, MEDLINE y EMBASE basadas en el enfoque de Cochrane Kidney and Transplant. Los detalles de estas estrategias, así como una lista de revistas de búsqueda manual, memorias de conferencias y alertas semanales, están disponibles en la sección Registro Especializado de información sobre Cochrane Riñón y Trasplante.

En la tabla 1 se encuentran los términos utilizados en la búsqueda electrónica.

Tabla 1. Estrategia de investigación

Database	Search terms
CENTRAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. "renal replacement therapy":ti,ab,kw 2. h*emodialysis:ti,ab,kw 3. h*emodiafiltration:ti,ab,kw 4. dialysis:ti,ab,kw 5. (CAPD or CCPD or APD):ti,ab,kw 6. ("endstage kidney" or "endstage renal" or "end-stage kidney" or "end-stage renal"):ti,ab,kw 7. (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF):ti,ab,kw 8. ("chronic kidney" or "chronic renal"):ti,ab,kw 9. {or #1-#8} 10. an*emi*:ti,ab,kw 11. {and #9-#10} 12. erythropoie*:ti,ab,kw 13. epo?etin:ti,ab,kw 14. darbepoetin:ti,ab,kw 15. EPO:ti,ab,kw 16. rhEPO:ti,ab,kw 17. CERA:ti,ab,kw 18. Mircera:ti,ab,kw

	<p>19. (Epogen or Eprex or Procrit or Epoyet):ti,ab,kw 20. (Binacrit or Retacrit or Eporatio):ti,ab,kw 21. Aranesp:ti,ab,kw 22. {or #12-#21} 23. {and #11, #22} 24. (early or delay* or defer* or late):ti,ab,kw 25. {and #11, #24} 26. {or #23, #25}</p>
MEDLINE	<p>1. exp Renal Dialysis/ 2. exp Hemofiltration/ 3. Kidney Failure, Chronic/ 4. dialysis.tw. 5. (hemodialysis or haemodialysis).tw. 6. (hemodiafiltration or haemodiafiltration).tw. 7. (CAPD or CCPD or APD).tw. 8. (end-stage kidney or end-stage renal or endstage kidney or endstage renal).tw. 9. (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw. 10. or/1-9 11. Anemia/ 12. exp Anemia, Hypochromic/ 13. an?emi*.tw. 14. or/11-13 15. and/10,14 16. exp Erythropoietin/ 17. erythropeie*.tw. 18. epo?etin.tw. 19. darbepoetin.tw. 20. EPO.tw. 21. rhEPO.tw. 22. CERA.tw. 23. Mircera.tw. 24. (Epogen or Eprex or Procrit or Epoyet).tw. 25. (Binacrit or Retacrit or Eporatio).tw. 26. Aranesp.tw. 27. or/16-26 28. and/15,27</p>

	<p>29. (early or delay* or defer* or late).tw. 30. and/15,29 31. or/28,30 32.</p>
EMBASE	<p>1. exp Renal Replacement Therapy/ 2. (hemodialysis or haemodialysis).tw. 3. (hemodiafiltration or haemodiafiltration).tw. 4. dialysis.tw. 5. (CAPD or CCPD or APD).tw. 6. Chronic Kidney Disease/ 7. Kidney Failure/ 8. Chronic Kidney Failure/ 9. (end-stage renal or end-stage kidney or endstage renal or endstage kidney).tw. 10. (ESRF or ESKF or ESRD or ESKD).tw. 11. or/1-10 12. Anemia/ 13. Iron deficiency anemia/ 14. an?emi*.tw. 15. or/12-14 16. and/11,15 17. erythropoietin/ 18. recombinant erythropoietin/ 19. novel erythropoiesis stimulating protein/ 20. erythrope*.tw. 21. epo?etin.tw. 22. darbepoetin.tw. 23. EPO.tw. 24. rhEPO.tw. 25. CERA.tw. 26. Mircera.tw. 27. (Epogen or Eprex or Procrit or Epoyet).tw. 28. (Binacrit or Retacrit or Eporatio).tw. 29. Aranesp.tw. 30. or/17-29 31. and/16,30 32. Early intervention/</p>

	33. (early or delay* or defer* or late).tw. 34. or/32-33 35. and/16,34 36. or/31,35
--	--

Se hizo una nueva búsqueda hasta el 22 de mayo de 2017 por parte del especialista en información del grupo Cochrane de Riñón y Trasplante con los mismos términos utilizados el 8 de julio de 2015.

Búsqueda en otros recursos

1. Se inspeccionaron las listas de referencia de artículos de revisión, estudios relevantes y guías de práctica clínica.
2. Se enviaron cartas en las que se solicitaba información sobre estudios inéditos o incompletos a investigadores que se sabe que participaron en los estudios anteriores.

5.2.5. Recopilación y análisis de datos

Selección de estudios

Los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados en la búsqueda electrónica fueron examinados independientemente por dos autores que descartaron los estudios que claramente no eran elegibles. Para el resto de los estudios potencialmente admisibles, se obtuvo una copia del texto completo a partir de la cual se evaluaron los criterios de elegibilidad y se tomó una decisión final sobre su inclusión o exclusión. Los desacuerdos en cada fase del proceso debían resolverse mediante discusión entre los autores, con la participación de un tercer autor si fuera necesario.

Extracción y gestión de datos

La extracción de datos fue realizada de forma independiente por dos autores utilizando formularios estándar diseñados específicamente para esta revisión. Para cada estudio incluido se extrajeron datos relacionados con: 1) identificación de la publicación, 2) características de la población de estudio, 3) detalles de las intervenciones del estudio, 4) desenlaces reportados con detalle de los métodos usados y los puntos temporales, 5) detalles del diseño de estudio, 6) riesgo de sesgo

y 7) resultados reportados por el estudio (datos numéricos correspondientes al grupo experimental y control relacionados con las variables principal y secundarias especificadas por la revisión).

Los estudios reportados en revistas en un idioma distinto al inglés debían ser traducidos antes de la evaluación. Cuando un mismo estudio dio lugar a más de una publicación, los informes se agruparon y la publicación con los datos más completos se utilizó en los análisis de la revisión. Cuando los resultados relevantes estaban solamente publicados en la versión antes de la impresión, se utilizaron estos datos. Cualquier discrepancia entre las versiones publicadas debía destacarse.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Planeamos evaluar el riesgo de sesgo utilizando la herramienta Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgo [67]. Los criterios se pueden ver en la tabla 2.

- ¿Hubo una adecuada generación de la secuencia (sesgo de selección)?
- ¿Se ocultó adecuadamente la secuencia de asignación (sesgo de selección)?
- ¿Se impidió adecuadamente el conocimiento de las intervenciones asignadas durante el estudio?
 - A los participantes y personal (sesgo de rendimiento)
 - A los evaluadores de resultados (sesgo de detección)
- ¿Se abordaron adecuadamente los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste)?
- ¿Están los informes del estudio libres de sugerencias de informes selectivos de resultados (sesgo de notificación)?
- ¿Aparentemente el estudio estaba libre de otros problemas que podrían ponerlo en riesgo de sesgo?

Tabla 2. Herramienta de evaluación de riesgo de sesgo

Fuente potencial de sesgo	Criterios de evaluación
Generación aleatoria de la secuencia	<i>Bajo riesgo de sesgo:</i> tabla de números aleatorios; generador de números aleatorios por ordenador; lanzamiento de una moneda; barajar cartas o sobres; lanzar los dados; sorteo de tarjetas;

<p>Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.</p>	<p>minimización (minimización se puede implementar sin un elemento aleatorio, lo que se considera equivalente a que sea aleatorio).</p> <p><i>Alto riesgo de sesgo:</i> secuencia generada mediante la fecha de nacimiento par o impar; la fecha (o el día) de ingreso; secuencia generada mediante alguna regla según la historia clínica del hospital o el consultorio; asignación según el criterio del médico; por preferencia del participante; según los resultados de una prueba de laboratorio o una serie de pruebas; según la disponibilidad de la intervención.</p> <p><i>No está claro:</i> no hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia para permitir una evaluación de “Bajo riesgo” o “Alto riesgo”.</p>
<p>Ocultación de asignación</p> <p>Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo:</i> Método de aleatorización descrito que no permitiría al investigador/participante conocer o influir en el grupo de intervención antes de que el participante elegible entrara en el estudio (por ejemplo, asignación central, incluyendo la asignación al azar por teléfono, basada en la web y controlada por la farmacia; envases de medicamentos numerados secuencialmente de apariencia idéntica; sobres sellados, oscuros y numerados secuencialmente).</p> <p><i>Alto riesgo de sesgo:</i> uso de un esquema de asignación al azar abierto (p.ej. una lista de números aleatorios); se utilizaron sobres de asignación sin una protección adecuada (p.ej. si los sobres no estaban cerrados, no eran oscuros ni estaban numerados de forma secuencial); alternancia o rotación; fecha de nacimiento; número de historia clínica; cualquier otro procedimiento explícitamente no ocultado.</p> <p><i>No está claro:</i> se indica la aleatorización, pero no se dispone de información sobre el método utilizado.</p>
<p>Cegamiento de los participantes y del personal</p> <p>Sesgo de realización a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los participantes y del personal durante el estudio.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo:</i> ningún cegamiento o cegamiento incompleto, pero los revisores consideran que no es probable que el resultado esté influido por la falta de cegamiento; se aseguró el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, y es poco probable que se haya roto el cegamiento.</p> <p><i>Alto riesgo de sesgo:</i> ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén</p>

	<p>influidos por la falta de cegamiento; se intentó el cegamiento de los participantes y el personal clave del estudio, pero es probable que se haya roto el cegamiento.</p> <p><i>No está claro:</i> no hubo información suficiente para permitir una evaluación.</p>
<p>Cegamiento de los evaluadores de los resultados</p> <p>Sesgo de detección a causa del conocimiento de las intervenciones asignadas por parte de los evaluadores.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo:</i> no hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento; se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento.</p> <p><i>Alto riesgo de sesgo:</i> no hay cegamiento de la evaluación de resultados y es probable que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento; se ha realizado la valoración del cegamiento, pero es probable que el cegamiento se haya roto y que la medida del resultado esté influenciada por la falta de cegamiento.</p> <p><i>No está claro:</i> no hubo información suficiente para permitir una evaluación.</p>
<p>Datos de resultados incompletos</p> <p>Sesgo de desgaste debido a la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo:</i> no hay datos de resultado faltantes; es poco probable que los motivos causantes de los datos de resultado faltantes se relacionen con el resultado verdadero (para los datos de supervivencia, es poco probable que la censura de los datos haya introducido sesgo); datos de resultado faltantes equilibrados con respecto a los números entre los grupos de intervención, con motivos similares para los datos de resultado faltantes entre los grupos; para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención; para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes no es suficiente para tener una repercusión clínicamente relevante sobre el tamaño del efecto observado; los datos faltantes se imputaron mediante métodos apropiados.</p>

	<p><i>Alto riesgo de sesgo:</i> es probable que las razones que causan los datos faltantes estén relacionados con el resultado verdadero, con desequilibrio en los números o en los motivos para los datos faltantes entre los grupos de intervención; para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención; para los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto (diferencia de medias o diferencia de medias estandarizada) entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en el tamaño del efecto observado; el análisis “como se trató” se realizó de forma significativamente diferente de la intervención recibida con respecto a la asignada mediante la asignación aleatoria; aplicación posiblemente inapropiada de la imputación simple.</p> <p><i>No está claro:</i> no hay datos suficientes sobre las pérdidas/exclusiones para permitir una evaluación; el estudio no abordó este resultado.</p>
<p>Notificación selectiva de los resultados</p> <p>Sesgo de notificación a causa de una notificación selectiva incompleta.</p>	<p><i>Bajo riesgo de sesgo:</i> el protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada; el protocolo del estudio no está disponible, pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).</p> <p><i>Alto riesgo de sesgo:</i> no se describieron todos los resultados primarios del estudio preespecificados; no o más resultados primarios se describieron con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos (p.ej. subescalas) que no se preespecificaron; uno o más resultados primarios no se preespecificaron (a menos que se proporcione una clara justificación para detallarlos, como un efecto adverso inesperado); uno o más resultados preespecificados de interés para la revisión se describieron de forma incompleta, por lo que no fue posible introducirlos en un metanálisis; la publicación</p>

	del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que era de esperar que se describiera para esta clase de estudios.
	<i>No está claro</i> : no hubo información suficiente para permitir una evaluación
Otros sesgos Sesgos debidos a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.	<i>Bajo riesgo de sesgo</i> : El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.
	<i>Alto riesgo de sesgo</i> : tiene una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio; o tuvo un desequilibrio inicial extremo; o se ha señalado la presencia de fraude; o tiene algún otro problema.
	<i>No está claro</i> : no hay información suficiente para evaluar si existe un riesgo importante de sesgo; o justificación o pruebas suficientes de que un problema identificado introducirá sesgo.

Medidas del efecto del tratamiento

Para los resultados dicotómicos (mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, infarto general de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis de acceso vascular, efectos adversos del tratamiento y transfusión), planeamos utilizar el riesgo relativo (RR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Planeamos calcular la diferencia de medias y el IC 95% para los datos continuos (nivel de hemoglobina) y la diferencia de medias estandarizada (DMS) con el IC 95% para la calidad de vida si se hubieran utilizado diferentes escalas.

Manejo de los datos incompletos

Planeamos solicitar por escrito cualquier información adicional al autor del estudio original e incluir cualquier información relevante obtenida por este u otro medio en la revisión.

Evaluación de la heterogeneidad

Planeamos analizar la heterogeneidad entre los estimadores del efecto de los estudios incluidos utilizando una prueba Chi² en N-1 grados de libertad, con un alfa de 0,05 utilizado para significación estadística, y el estadístico I² [68]. El estadístico I² se interpretará siguiendo una clasificación normativa en términos porcentuales de 25%, 50% y 75% como heterogeneidad “baja”, “media” y “alta”, respectivamente.

Evaluación del sesgo de publicación

Planeamos construir un gráfico de embudo (“funnel plot”) para proporcionar una evaluación visual de si las estimaciones del tratamiento estaban asociadas con el tamaño del estudio.

Síntesis de datos (metanálisis)

Planeamos combinar los datos sobre los efectos de los tratamientos utilizando el modelo de efectos aleatorios.

Análisis de subgrupos e investigación de la heterogeneidad

Se planificó un análisis de subgrupos para explorar posibles fuentes de heterogeneidad (por ejemplo, diferencias en las características de los participantes, intervenciones y calidad del estudio). La heterogeneidad entre los participantes podría estar relacionada con la edad y la modalidad de diálisis. La heterogeneidad en los tratamientos podría estar relacionada con la dosis, el tipo (de acción corta frente a la de larga duración) y la duración del tratamiento con AEE. Los parámetros de calidad de vida debían evaluarse sobre la base de la herramienta Calidad de vida de la enfermedad renal, o según se informara en los estudios [69]. Planeamos realizar los siguientes análisis de subgrupos:

- Pacientes en hemodiálisis frente a diálisis peritoneal
- Participantes pediátricos frente a adultos
- Uso de altas dosis de EPO frente a dosis más bajas
- EPO de acción corta frente a acción prolongada
- Uso de la herramienta Calidad de vida de la enfermedad renal frente a otras como se menciona en los estudios.

Análisis de sensibilidad

Adicionalmente, planeamos realizar análisis de sensibilidad para explorar la influencia de los siguientes factores sobre el tamaño del efecto.

- Repetir el análisis excluyendo los estudios no publicados
- Repetir el análisis teniendo en cuenta el riesgo de sesgo
- Repetir el análisis excluyendo cualquier estudio muy largo o grande para establecer cuánto ellos dominan los resultados

- Repetir el análisis excluyendo los estudios cuasi-aleatorios.

Tablas de "Resumen de hallazgos"

Planeamos evaluar la calidad de la evidencia disponible asociada con los resultados primarios (mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, calidad de vida, eventos cardiovasculares, acontecimientos adversos, nivel de hemoglobina alcanzado al final del estudio y transfusiones de sangre requisitos) con el sistema GRADE [70].

5.3. Diferencias según género en las dosis de eritropoyetina para mantener la hemoglobina objetivo en pacientes en hemodiálisis crónica

5.3.1. Diseño

Estudio de cohorte retrospectivo.

5.3.2. Metodología

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes de la región norte de Colombia con ERC que permanecieron en tratamiento de hemodiálisis crónica en el periodo comprendido entre el 1 de marzo del 2013 al 31 de mayo de 2014. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. Por ser un estudio de no intervención no se solicitó consentimiento informado por escrito. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas, las cuales incluían los registros demográficos, clínicos y paraclínicos.

El estudio se ejecutó en dos etapas. En la primera etapa o de reclutamiento se revisaron los datos de la población en hemodiálisis crónica entre el 1 de marzo de 2013 y el 31 de mayo de 2013; los datos incluyeron información sobre la edad, el género, las comorbilidades, el peso, el índice de masa corporal (IMC), el tiempo en diálisis, el número de sesiones de hemodiálisis por semana, la modalidad de hemodiálisis, el tipo de acceso vascular, el tipo de filtro, el uso de eritropoyetina (EPO) para el tratamiento de la anemia, el nivel de albúmina sérica, el índice de saturación de transferrina (ISAT), los niveles de hemoglobina (Hb) mensual, considerando el promedio como la hemoglobina basal. Basado en estos datos se incluyeron los pacientes adultos en hemodiálisis crónica convencional, con fístula arteriovenosa nativa, tres sesiones de hemodiálisis por semana, usando filtros de alto flujo, bajo tratamiento para la anemia con EPO, con hemoglobina basal ≥ 10 y ≤ 13 gr/dl (Hb meta), ISAT $\geq 25\%$, y albúmina sérica ≥ 4 gr/dl. Se excluyeron los pacientes con hepatitis viral, hepatitis autoinmune, neoplasias, injerto arteriovenoso sintético, y pacientes con catéter temporal o tunelizado.

En la segunda etapa o etapa de seguimiento, se recolectaron los datos mensuales de cada paciente incluido, por un periodo total de 12 meses, con la finalidad de

verificar se mantuvieran los criterios de inclusión y no se registraran criterios para ser excluido del estudio. Durante esta etapa se recolectaron los siguientes datos mensuales: nivel de Hb, dosis de EPO, y dosis de hierro intravenoso. Además, se midió el ISAT y la albúmina sérica al final de la etapa de seguimiento. Basado en el promedio de las mediciones mensuales se determinó la Hb final, la dosis mensual de hierro, la dosis mensual de EPO (EPO_m), la dosis semanal de EPO (EPO_s), la dosis semanal de EPO ajustada por el peso (EPO_s/kg), y el índice de resistencia a la EPO (IRE). Durante la etapa de seguimiento se excluyeron los pacientes con más de 7 días de hospitalización por cualquier causa u hospitalizados 7 o menos días por eventos hemorrágicos. También se excluyeron pacientes con eventos hemorrágicos que no requirieron hospitalización, pacientes con procesos infecciosos de manejo ambulatorio que requirieron un aumento mayor del 25% de su dosis de EPO y pacientes que no mantuvieron la Hb meta por más de dos meses.

Los resultados de interés fueron la dosis de EPO_s/kg utilizada para mantener la hemoglobina mensual entre ≥ 10 y ≤ 13 gr/dl, la dosis de EPO_s , la dosis de EPO_m , el uso de $EPO_s/kg \geq 120$ UI/kg (considerada dosis alta de EPO: EPO_{da}), y el índice de resistencia a la eritropoyetina (EPO_s/kg dividido por el nivel de hemoglobina promedio).

Las muestras de sangre se recolectaron antes del inicio de la hemodiálisis. Se midió el valor de hemoglobina mensualmente; el ISAT y la albúmina sérica fueron determinados al inicio y al final del periodo de seguimiento. Las pruebas de laboratorio se realizaron por proveedores con técnicas estandarizadas para la toma de la muestra y transporte. El procesamiento de las muestras se ejecutó por métodos automáticos y estandarizados.

5.2.3. Análisis estadístico

Aplicamos estadística descriptiva para las variables categóricas, expresándolas como frecuencia, porcentajes, media, y mediana de acuerdo con cada una de las variables. Para establecer diferencias en variables continuas se utilizó la prueba t de Student o la U de Mann-Whitney según el tipo de dato. Para establecer factores asociados según género a dosis altas de EPO se utilizó la Chi cuadrada o la prueba

exacta de Fisher. Se expresó el intervalo de confianza del 95% y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6. Resultados

6.1. Análisis de la calidad de las guías de práctica clínica para la enfermedad renal crónica: una revisión sistemática

La búsqueda sistemática recuperó 893 registros. Después de eliminar duplicados y tras una revisión de los títulos y resúmenes, se identificaron 24 GPCs potencialmente elegibles (Figura 1). Después de la evaluación del texto completo, se excluyeron 11 GPCs porque no eran guías de ámbito nacional (Michigan, British Columbia and Department of Veterans Affairs from EEUU), porque no incluyeron recomendaciones sobre el cribado o el diagnóstico precoz de la ERC (Canada, Japon, KDIGO, Indian and Colombia), o porque no presentaban recomendaciones basadas en la evidencia (Perú, France and Northern Ireland) [3,71-80]. Finalmente, se incluyeron 13 GPCs, 11 de ellas de ámbito nacional y dos regional. Las guías nacionales procedían de Escocia [81], España [82], Países Bajos [83], México [84], Argentina [85], Chile [86], Malasia [87], Inglaterra [88], Italia [89], Estados Unidos de América (EEUU) [90] y el Reino Unido (guía NICE) [91], mientras que las regionales fueron las guías de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) [92] y la de Australasia [93].

Las características generales de las 13 guías incluidas se presentan en la Tabla 1. Seis guías se elaboraron en Europa (46,2%), cuatro en Latinoamérica (30,7%), una en Asia (7,7%), una en Oceanía (7,7%) y una en Estados Unidos (7,7%). Ocho guías fueron publicadas entre los años 2008 y 2011 (61,5%) y cinco entre 2012 y 2016 (38,5%). Ocho guías fueron desarrolladas por organizaciones elaboradoras de guías (61,5%), tres por sociedades médicas (23,1%) y dos por sociedades médicas en conjunto con una organización elaboradora de guías (15,4%). Durante el desarrollo de la guía solo tres utilizaron un instrumento de autoevaluación o lista de chequeo (23%).

Figura 1. Flujograma de la revisión bibliográfica

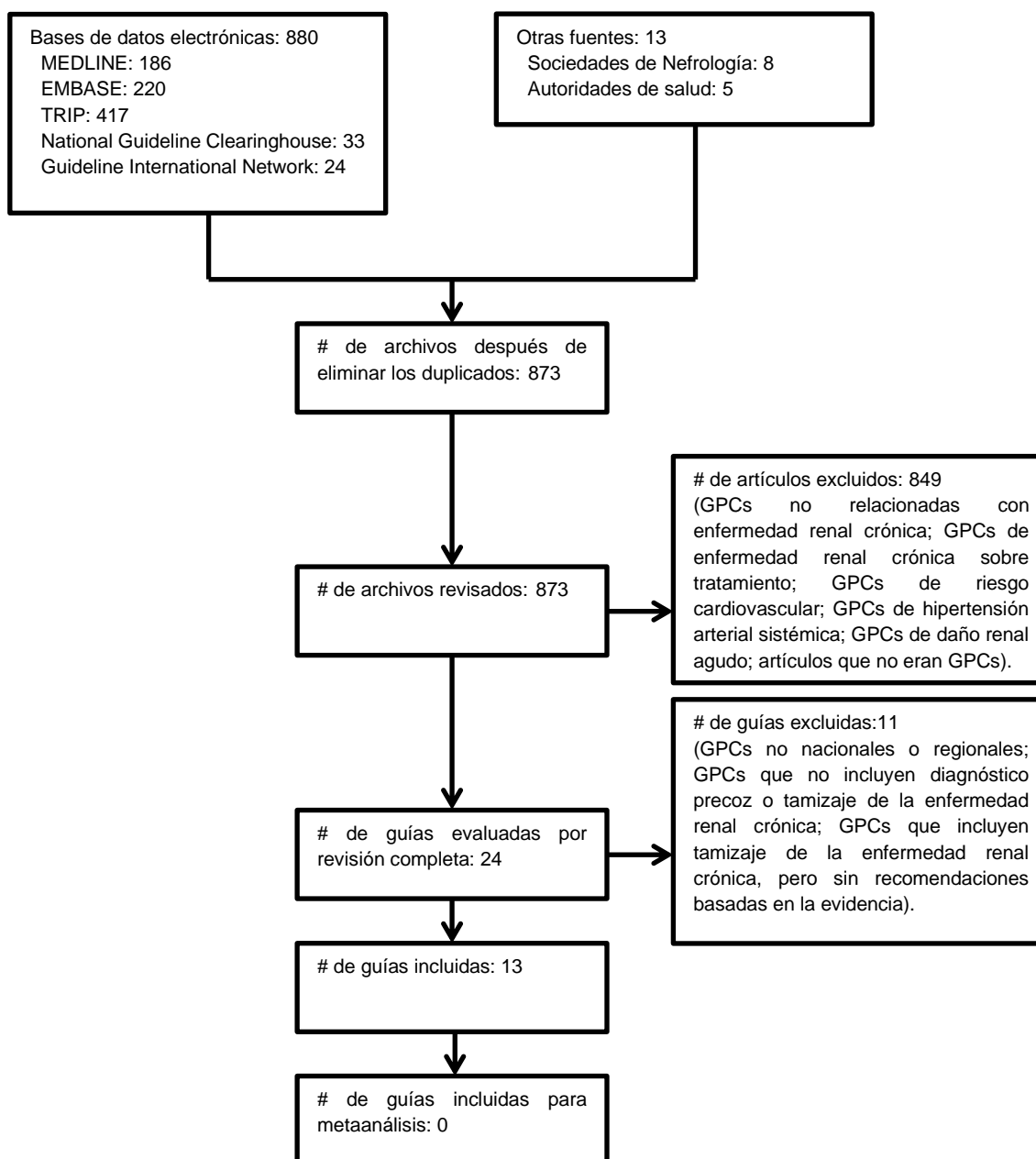


Tabla 1. Características generales de las guías de práctica clínica incluidas

Nombre de la GPC	País	Año de publicación	Idioma de publicación	Tipo de desarrolladores de la GPC	El GDG incluye nefrólogos	El GDG incluye metodólogos	El GDG incluye a los interesados	Lista de chequeo	Sistema de graduación	GPC adaptadas
Diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica. Una guía clínica nacional.	Escocia	2008	Inglés	*Organización	SI	NO	SI	NO	SIGN	NO
Guía SEN para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)/Avanzada y Pre-Dialisis	España	2008	Español	†Sociedad médica	SI	NO	NO	NO	Adapted of CTFPHC	NO
Directrices para el tratamiento de pacientes con daño renal crónico	Países bajos	2009	Holandés	Sociedad médica	SI	NO	NO	NO	No especificado	NO
Prevención y Tratamiento de la ERC temprana	México	2009	Español	Organización	SI	SI	NO	NO	Varios	SI
Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la ERC en Adultos en el Primer Nivel de Atención	Argentina	2010	Español	Sociedad médica and Organización	SI	NO	NO	NO	SIGN	SI
Guía Clínica Prevención de ERC	Chile	2010	Español	Organización	SI	NO	NO	NO	Ministerio de Salud	SI
Manejo de la enfermedad renal crónica en el adulto.	Malasia	2011	Inglés	Organización	SI	SI	NO	NO	Modificada: SIGN ; CTFPHC	NO
GPC de la Asociación Renal sobre el diagnóstico, monitoreo y manejo de pacientes con ERC	Inglaterra	2011	Inglés	Organización	SI	NO	NO	AGREE	GRADE	NO
Identificación, prevención y manejo de la enfermedad renal crónica en adultos.	Italia	2012	Italiano	Organización	SI	SI	SI	Checklist: SNLG-ISS	Varias	SI
Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la ERC	Latino América	2012	Español	Sociedad médica and Organización	SI	NO	NO	NO	GRADE	SI
Guía KHA-CARI: ERC temprana: diagnóstico, prevención y manejo.	Australasia	2013	Inglés	Organización	SI	NO	SI	NO	GRADE	NO
Tamizaje, monitoreo y tratamiento de la ERC estadio 1 al 3: GPC del Colegio Médico Americano.	Estados Unidos	2013	Inglés	Sociedad médica	NO	SI	NO	NO	ACP	NO
Enfermedad Renal Crónica	Reino Unido	2014	Inglés	Organización	SI	NO	SI	NICE	NICE	NO

*Agencias de gobierno, Organizaciones de enfermedades específicas, Sistema de prestación de salud sin ánimo de lucro, agencias desarrolladoras de guías; †Asociaciones profesionales médicas; GDG=Grupo desarrollador de guías; AGREE=Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation; SNLG-ISS=Systema nazionale linee guida(National Guideline System); SIGN=Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CTFPHC=Canadian Task Force on Preventive Health Care; GRADE=Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; ACP=American College of Physicians; NICE=National Institute for Health and Clinical; ERC=Enfermedad renal crónica; GPC: Guía de práctica clínica; SEN: Sociedad Española de Nefrología.

En cuanto al idioma, cinco GPCs fueron escritas en español (38,4%), seis en inglés (46,2%), una en italiano (7,7%) y otra en holandés (7,7%). Con relación al grupo desarrollador de la guía, 12 incluyeron a médicos nefrólogos (92%), cuatro a expertos en metodología (30,7%) y cuatro a los implicados (30,7%). El sistema utilizado para clasificar la calidad de la evidencia y graduar la fuerza de las recomendaciones difería entre las GPCs: tres (23,1%) utilizaron el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), tres utilizaron sistemas propios de la institución que elaboró la guía (23,1%), tres utilizaron sistemas mixtos (23,1%), dos (15,4%) el sistema SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (23,1%), una (7,7%) uso el sistema CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care), y una no especificó el sistema usado (7,7%). Cinco guías fueron adaptadas (38,5%) tomando como referencia otras guías internacionales: las cuatro de Latinoamérica y una europea.

Evaluación general de la calidad de las GPCs

El grado de acuerdo entre los 3 revisores (JC, KG y RV) con respecto a la calidad de las guías fue bueno, con un coeficiente de correlación intraclase de 0,88 (IC 95%: 0,67-0,96) para la evaluación global de las guías.

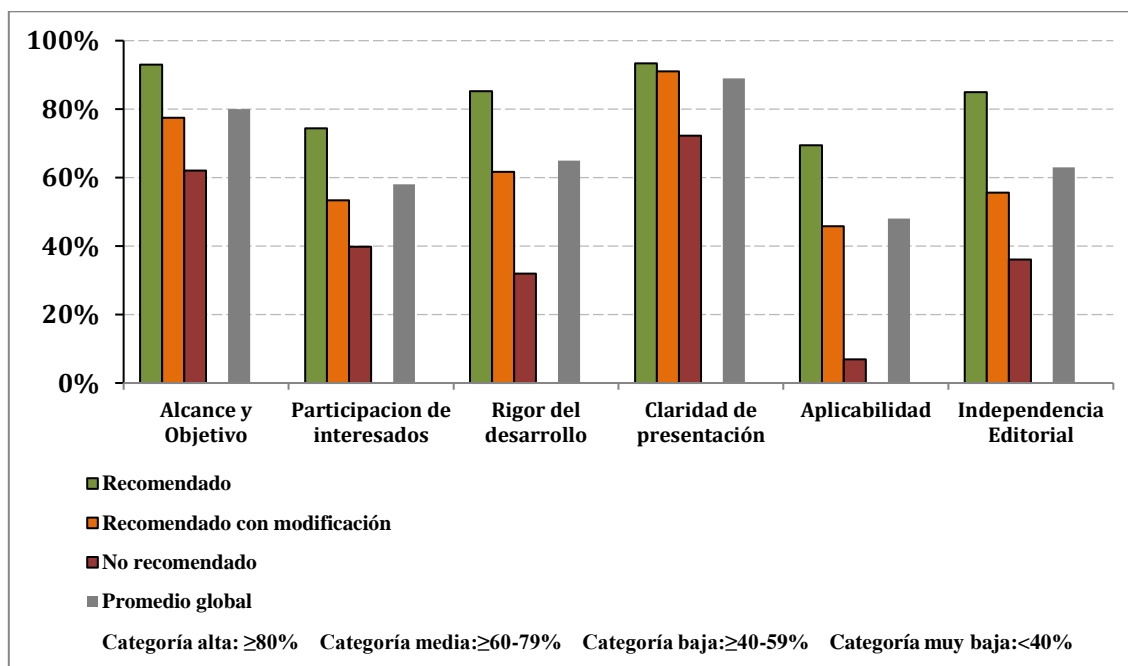
La puntuación sobre la calidad global de las guías varió entre 3 y 7. Los revisores recomendaron cinco guías (38,5%) (puntuaciones entre 5 y 7: Escocia, Malasia, Australasia, EEUU y el Reino Unido). Seis GPCs fueron recomendadas con modificaciones (46,1%) (puntuaciones entre 4 y 5: México, Argentina, Chile, Inglaterra, Italia y la SLANH) y dos GPCs no fueron recomendadas (15,4%) (puntuaciones entre 3 y 4: España y Países Bajos). La puntuación promedio obtenida en cada dominio de todas las GPCs incluidas y su clasificación final según el nivel de recomendación pueden observarse en la Tabla 2 y Figura 2.

Tabla 2. Puntuación estandarizada de dominios de cada guía de práctica clínica

Guía/País o Región	Alcance y Objetivos (%)	Participación de interesados (%)	Rigor del desarrollo (%)	Claridad y presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia Editorial (%)	Overall Mean (%)	Recommendation
Diagnóstico y manejo de la enfermedad renal crónica. Una guía clínica nacional: Escocia	94,44	94,44	87,50	92,59	79,17	86,11	89,04	Recomendado
Guías SEN para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) Avanzada y Pre-Diálisis: España	64,81	27,78	22,92	81,48	11,11	19,44	37,92	No Recomendado
Directrices para el tratamiento de pacientes con daño renal crónico: Países bajos	59,26	51,85	40,97	62,96	2,78	52,78	45,10	No Recomendado
Prevención Diagnóstico y Tratamiento de la ERC Temprana: México	98,15	59,26	76,39	92,59	40,28	58,33	70,83	Recomendado con modificaciones
Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la ERC en Adultos en el Primer Nivel de Atención: Argentina	90,74	59,26	73,61	88,89	52,78	66,67	71,99	Recomendado con modificaciones
Guía Clínica Prevención de ERC: Chile	88,89	57,41	49,31	92,59	84,72	55,56	71,41	Recomendado con modificaciones
Manejo de la enfermedad renal crónica en el adulto: Malasia	94,44	62,96	81,25	94,44	87,50	72,22	82,14	Recomendado
GPC de la Asociación Renal sobre el diagnóstico, monitoreo y manejo de pacientes con ERC: Inglaterra	59,26	38,89	50,69	90,74	47,22	61,11	57,99	Recomendado con modificaciones
Identificación, prevención y manejo de la enfermedad renal crónica en adultos: Italia	50,00	48,15	63,19	88,89	30,56	55,56	59,06	Recomendado con modificaciones
Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la ERC: SLANH	77,78	57,41	56,94	92,59	19,44	36,11	56,71	Recomendado con modificaciones
Guía KHA-CARI: ERC temprana: diagnóstico, prevención y manejo: Australasia	92,59	74,07	81,94	90,74	61,11	77,68	79,69	Recomendado
Tamizaje, monitoreo y tratamiento de la ERC estadio 1 al 3: GPC del Colegio Médico Americano: Estados Unidos	88,89	59,26	82,64	96,30	33,33	94,44	75,81	Recomendado
Enfermedad Renal Crónica: Reino Unido	94,44	81,48	93,06	92,59	86,11	94,44	90,35	Recomendado
Media (DS)	80,09 (17,12)	58,18 (17,38)	64,87 (21,19)	88,89 (8,97)	47,92 (30,39)	62,73 (22,3)		
Mediana (rango intercuartilico)	88,89 (50-98,15)	59,26 (27,78-94,44)	73,61 (62,96-96,30)	92,59 (27,78-94,44)	45,83 (2,78-87,50)	61,11 (19,44-94,44)		

Tamizaje de la enfermedad renal crónica y uso de eritropoyetina para el manejo de la anemia en diálisis

Figure 2. Puntuación de los dominios en AGREE II de cada guía de acuerdo a recomendación y categoría



Domini

Se refiere al objetivo general, a los aspectos de salud espec

Domini

Alude al grado en el que la gu

Dominio 3: rigor en la elaboración

El dominio “rigor en la elaboración” considera el proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y el proceso de actualización de la guía (puntos 7 a 14). La puntuación media global fue del 64,9% (mediana= 68,4%; RI, 22,9 a 93,1%). Las guías que fueron “recomendadas” se ubicaron en la categoría de puntuación “alta”, las “recomendadas con modificaciones” en la categoría “media” y las “no recomendadas” en la categoría “muy baja”.

Dominio 4: claridad de la presentación

El dominio “claridad de la presentación” se refiere al lenguaje, la estructura y el formato de la guía (puntos 15-17). El promedio global de todas las guías fue de 88,9% (mediana= 92,6%; RI, 62,96 a 96,3%). Las guías que fueron “recomendadas” y las “recomendadas con modificaciones” se ubicaron en la categoría de puntuación “alta” y las “no recomendadas” en la categoría “media”.

Dominio 5: aplicabilidad

Este dominio está relacionado con las barreras y factores facilitadores para la implementación de la guía, las estrategias para mejorar su adopción y las implicaciones de su aplicación en los recursos (puntos 18-21). El promedio global de todas las guías fue de 47,9% (mediana= 43,75%; RI, 2,8 a 87,5%). Las guías que fueron “recomendadas” alcanzaron la categoría de puntuación “media”, las “recomendadas con modificaciones” la categoría “baja” y las “no recomendadas” fueron de categoría “muy baja”.

Dominio 6: independencia editorial

Por último, el dominio “independencia editorial” se refiere a los conflictos de intereses de los miembros del panel y a la función del organismo de financiación de la guía (puntos 22 a 23). El promedio global fue del 62,7% (mediana=59,7%; RI, 19,4 a 94,44%). Las guías que fueron “recomendadas” se ubicaron dentro de la categoría de puntuación “alta”, las “recomendadas con modificaciones” en la categoría “baja” y las “no recomendadas” en la categoría “muy baja”.

Evaluación de las guías según la recomendación

Las guías “recomendadas” tenían todos los dominios dentro de la categoría de puntuación “alta” o “media”. Las “recomendadas con modificaciones” tenían en la categoría “alta” o “media” los dominios “alcance y objetivo”, “rigor en la elaboración” y “claridad en la presentación”, pero los dominios “participación de los implicados”, “aplicabilidad” e “independencia editorial” estaban dentro de la categoría “baja”. Las guías “no recomendadas” tuvieron dentro de la categoría “media” los dominios “alcance y objetivos” y el de “claridad en la presentación”, pero los otros cuatro dominios se encontraron dentro de la categoría de puntuación “muy baja”.

En la Tabla 3 se observan los datos según la categoría de “recomendación” de la guía. El promedio global de todos los dominios en las guías “recomendadas” fue significativamente mayor al compararlas con las “recomendadas con modificaciones” ($83,4 \pm 6,2$ vs $64,2 \pm 8,0$, respectivamente; $p=0,001$) y también con las guías “no recomendadas” ($83,4 \pm 6,2$ vs $41,5 \pm 5,1$, respectivamente; $p=0,006$). Hubo también una diferencia estadísticamente significativa al comparar las guías “recomendadas con modificaciones” y las “no recomendadas” ($64,2 \pm 8,0$ vs $41,5 \pm 5,1$, respectivamente; $p=0,01$).

Al comparar cada uno de los dominios del AGREE II entre las guías “recomendadas” y las “recomendadas con modificaciones”, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los dominios “participación de los implicados” ($74,4 \pm 14,3$ vs $53,4 \pm 8,2$, respectivamente; $p=0,013$), “rigor en la elaboración” ($85,3 \pm 5,0$ vs $61,7 \pm 11,5$, respectivamente; $p=0,002$) e “independencia editorial” ($85,0 \pm 10$ vs $55,6 \pm 10,4$ respectivamente; $p=0,001$). Entre las guías “recomendadas” y las “no recomendadas” hubo una diferencia estadísticamente significativa en todos los dominios. Al comparar las guías “recomendadas con modificaciones” con las “no recomendadas”, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los dominios “rigor en la elaboración” ($61,7 \pm 11,5$ vs $31,9 \pm 12,3$, respectivamente; $p=0,02$) y “claridad de la presentación” ($91,1 \pm 1,8$ vs $72,2 \pm 13,1$, respectivamente; $p=0,006$).

Análisis de subgrupos

El promedio global y la puntuación de cada dominio de las GPCs incluidas de acuerdo con cada subgrupo de interés están descritas y resumidas en la Tabla 3.

Evaluación de las GPCs según la región

De las seis guías desarrolladas en Europa, dos fueron “recomendadas” (Escocia y Reino Unido), otras dos fueron “recomendadas con modificaciones” (Inglaterra e Italia) y dos “no recomendadas” (España y Países Bajos). Las cuatro guías Latinoamericanas (México, Argentina, Chile y SLANH) fueron “recomendadas con modificaciones”. Se “recomendaron” las guías de Asia (Malasia), Oceanía (Australasia) y EE.UU. Al comparar las puntuaciones de cada dominio de las guías de Asia y Oceanía con las de Latinoamérica, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el dominio “participación de los interesados” ($68,5 \pm 7,9$ vs $58,3 \pm 1$, respectivamente; $p=0,04$), sin embargo, al compararlas con las guías europeas no se hubo ninguna diferencia ($68,5 \pm 7,9$ vs $57,1 \pm 25,6$, respectivamente; $p=0,57$).

En las guías Latinoamericanas, los dominios que presentaron las puntuaciones más bajas (categoría “baja”) fueron la “participación de los interesados”, la “aplicabilidad” y la “independencia editorial”. Del mismo modo, en las guías europeas, los dominios con las puntuaciones más bajas fueron la “participación de los interesados” y la “aplicabilidad”. Al comparar cada uno de los dominios del AGREE II entre las guías Latinoamericanas y las europeas, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 3. Puntuación de los dominios de las guías con el AGRE II de acuerdo a los diferentes subgrupos

Subgrupo	Alcance y Objetivo Media±DS	Participación de interesados Media±DS	Rigor de desarrollo Media±DS	Claridad y presentación Media±DS	Aplicabilidad Media±DS	Independencia Editorial Media±DS	Global Media±DS
Región							
Latinoamérica	88,89±8,42	58,34±1,07	64,06±13,06	91,67±1,85	49,31±27,32	54,17±12,93	67,74±7,36
Europa	70,37±19,24	57,10±25,64	59,72±27,14	84,88±11,5	42,83±34,57	61,57±26,73	62,74±22,13
Asia+Oceania	93,52±1,31	68,52±7,85	81,60±0,49	92,59±2,62	74,31±18,66	74,95±3,86	80,91±1,73
Desarrolladores							
Sociedades médicas	70,99±15,75	46,30±16,46	48,84±30,63	80,25±16,7	15,74±15,8	55,56±37,58	52,94±20,12
Organización	84,03±18,49	64,58±18,05	72,92±16,59	91,90±1,7	64,58±22,89	70,13±14,9	74,69±13,00
Sociedades médicas y organizaciones	84,26±9,17	58,33±1,31	65,28±11,79	90,74±2,62	36,11±23,57	51,39±21,61	64,35±10,80
Autoevaluación (lista de chequeo)							
Si	67,90±23,45	56,17±22,4	68,98±21,77	90,74±1,85	54,63±28,51	70,37±21,03	68,13±19,27
No	85,00±13,31	60,37±16,71	65,35±21,68	88,52±9,83	47,22±30,85	61,93±22,67	68,07±16,44
Año de publicación							
2008-2011	81,25±16,98	56,48±19,47	60,33±22,67	87,04±10,52	50,70±32,32	59,03±19,23	65,80±17,60
2012-2016	80,74±18,36	64,07±13,46	75,55±14,97	92,22±2,75	46,11±27,12	71,65±25,48	71,72±14,98
Recomendación							
Recomendada	92,96±2,41	74,44±14,25	85,28±4,99	93,33±2,11	69,44±22,76	84,98±9,96	83,41±6,19
Recomendada con modificaciones	77,47±19,08	53,40±8,23	61,69±11,46	91,05±1,82	45,83±22,46	55,56±10,39	64,17±7,97
No recomendadas	62,04±3,93	39,81±17,02	31,94±12,77	72,22±13,09	6,94±5,89	36,11±23,57	41,51±5,07

Evaluación de las GPCs según el grupo elaborador

En total, tres guías fueron desarrolladas por sociedades médicas (España, Países Bajos y EE. UU.), dos fueron desarrolladas conjuntamente por sociedades médicas y organizaciones que desarrollan guías (Argentina y SLANH) y las otras ocho fueron elaboradas por organizaciones que desarrollan guías.

Las guías elaboradas por organizaciones que desarrollan guías tenían todos sus dominios en la categoría de puntuación “alta” o “media”, mientras que las elaboradas por sociedades médicas solo tenían en la categoría “media” los dominios “alcance y objetivo” y “claridad de la presentación”, el resto de los dominios se encontraban en la categoría “baja” o “muy baja”. Al comparar los dos dominios con las puntuaciones más bajas entre las organizaciones que desarrollan guías y las sociedades médicas, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el dominio “participación de los interesados” ($64,6 \pm 18,1$ vs $46,3 \pm 16,5$, respectivamente; $p=0,16$). Sin embargo, sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en el dominio de “aplicabilidad” ($64,58 \pm 22,9$ vs $15,74 \pm 15,8$, respectivamente; $p=0,009$).

Evaluación de los GPCs de acuerdo a si utilizaron una lista de chequeo durante el proceso de elaboración

Tres guías (23%) utilizaron una lista de verificación durante el proceso de elaboración para asegurar que cumplían todos los requisitos considerados para redactar el documento final de la guía (Inglaterra, Italia y Reino Unido). La puntuación global de las guías que utilizaron una lista de verificación de requisitos fue de $68,1 \pm 19,3$ en comparación con la puntuación global de $68,1 \pm 16,4$ para los que no utilizaron una lista de verificación ($p=0,10$). En ambos grupos, los dominios con las puntuaciones más bajas fueron la “participación de los interesados” y la “aplicabilidad”, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Evaluación de las GPCs según el período de publicación

En el período comprendido entre 2008 y 2011, fueron publicadas ocho guías (61,5%); de estas, dos fueron “recomendadas”, otras cuatro “recomendadas con modificaciones” y dos “no recomendadas”. Entre los años 2012 y 2016, se

publicaron cinco guías (38,5%), de las cuales tres fueron “recomendadas” y las otras dos fueron “recomendadas con modificaciones”.

La puntuación media global de las guías publicadas en el período comprendido entre 2008 y 2011 fue de $65,8 \pm 17,6$ y para las publicadas entre 2012 y 2016 de $71,7 \pm 15$ ($p=0,55$). En ambos períodos, los dominios con las puntuaciones más bajas fueron la “participación de los interesados” y la “aplicabilidad”, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Resumen de las recomendaciones generales para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano y manejo de la enfermedad renal crónica

En las GPCs incluidas, se identificaron recomendaciones generales para el diagnóstico y manejo de la ERC que estaban relacionadas con los siguientes aspectos: diagnóstico precoz, investigaciones o pruebas diagnósticas, intervenciones para retardar la progresión y criterios de derivación al nefrólogo (Tabla 4). Para el tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la ERC, todas las guías recomendaron estudiar la ERC en pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Además, la mayoría recomendaron que deben investigarse los pacientes con enfermedades cardiovasculares, enfermedades sistémicas que afectan el riñón y pacientes con antecedentes familiares de ERC avanzada.

Para evaluar la presencia de ERC, todas las guías recomendaron estimar la filtración glomerular con las fórmulas basadas en la creatinina sérica y medir la albuminuria. La fórmula más utilizada para estimar la filtración glomerular fue la MDRD (Modificación de la dieta en la enfermedad renal).

Para evitar la progresión de la ERC, todas las guías recomendaron estabilizar la presión arterial y utilizar inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II). La mayoría de las guías recomendaron controlar la proteinuria, estabilizar el peso, evitar fumar y controlar los lípidos.

Once (85%) de las guías incluidas reportaron los criterios para remitir el paciente a Nefrología. El principal criterio fue remitir a los pacientes con una filtración glomerular estimada baja y proteinuria o albuminuria. La mayoría de las guías (73%)

recomendaron remitir al nefrólogo cuando la filtración glomerular estimada fuera inferior a 30 ml/min/1,73 m².

Tabla 4. Recomendaciones generales de las guías para la ERC

	n	%
A quienes tamizan para enfermedad renal crónica		
Diabetes mellitus	13	100
Hipertensión arterial sistémica	13	100
Antecedentes de enfermedades cardiovasculares	11	85
Antecedente familiar de enfermedad renal crónica	10	77
Antecedente de enfermedades sistémicas	8	62
Uropatía obstructiva	8	62
Antecedentes de nefrotóxicos	6	46
Proteinuria	6	46
Edad mayor de 60 años	4	31
Hematuria aislada	3	23
Estrato socioeconómico bajo	3	23
Tabaquismo	3	23
Obesidad	1	8
Estudios para evaluar si hay enfermedad renal crónica		
Estimación de la filtración glomerular	13	100
MDRD	11	85
Cockcroft Gault	6	46
CKD-EPI	4	31
Albuminuria	13	100
Proteinuria	10	77
Hematuria	5	39
Ecografía renal	2	15
Medidas para evitar la progresión		
Control de la presión arterial	13	100
Uso de IECA o ARA II	13	100
Control de la proteinuria	12	92
Reducción de peso	12	92
Dejar de fumar	12	92
Control de lípidos	12	92
Uso de estatinas	12	92
Dieta hiposódica	10	77
Actividad física	10	77
Control metabólico	9	69
Uso de antiagregantes plaquetarios	8	62
Educación en enfermedad renal crónica	5	39
Dejar de consumir alcohol	4	31
Remisión al Nefrólogo		
Establecen las indicaciones de remisión	11	85
Filtración glomerular disminuida	11	100
<30 ml/min	8	73
<60 ml/min	2	18
<45 ml/min	1	9
Proteinuria/albuminuria	11	100
Hematuria glomerular	8	73

MDRD: Modificación de la dieta en enfermedad renal

CKD-EPI: Epidemiología de la enfermedad renal crónica

6.2. Uso de eritropoyetina temprano versus tardío para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica avanzada

Descripción de los estudios

Resultados de la búsqueda

La búsqueda en la literatura realizada hasta el 8 de julio de 2015 identificó 1910 registros potencialmente relevantes (Figura 1). Se excluyeron los registros duplicados y se evaluaron títulos y resúmenes de 1534 registros únicos. De ellos, 1376 fueron excluidos porque no se trataba de un ECA o un estudio cuasi-aleatorio, porque evaluaban la población equivocada y/o porque se trataba de una intervención incorrecta. Se obtuvo el texto completo de 158 documentos para su evaluación detallada y se excluyeron 92. Se identificaron 18 estudios potenciales (66 registros), ninguno de los cuales cumplía con los criterios de inclusión.

Se investigó hasta el 22 de mayo de 2017 en el registro especializado del grupo Cochrane de riñón y trasplante sin identificar nuevos estudios sobre la pregunta de investigación.

Estudios excluidos

Se excluyeron 18 estudios (66 registros).

- Tres estudios no fueron aleatorizados [94-96].
- Tres fueron estudios de bioequivalencia [97-99].
- Un estudio fue de corta duración: 8 semanas [100].
- Un estudio incluía pacientes en prediálisis [101].
- Diez estudios no compararon el uso de la EPO temprana frente a la tardía para la anemia por ERC en pacientes en diálisis [102-111].

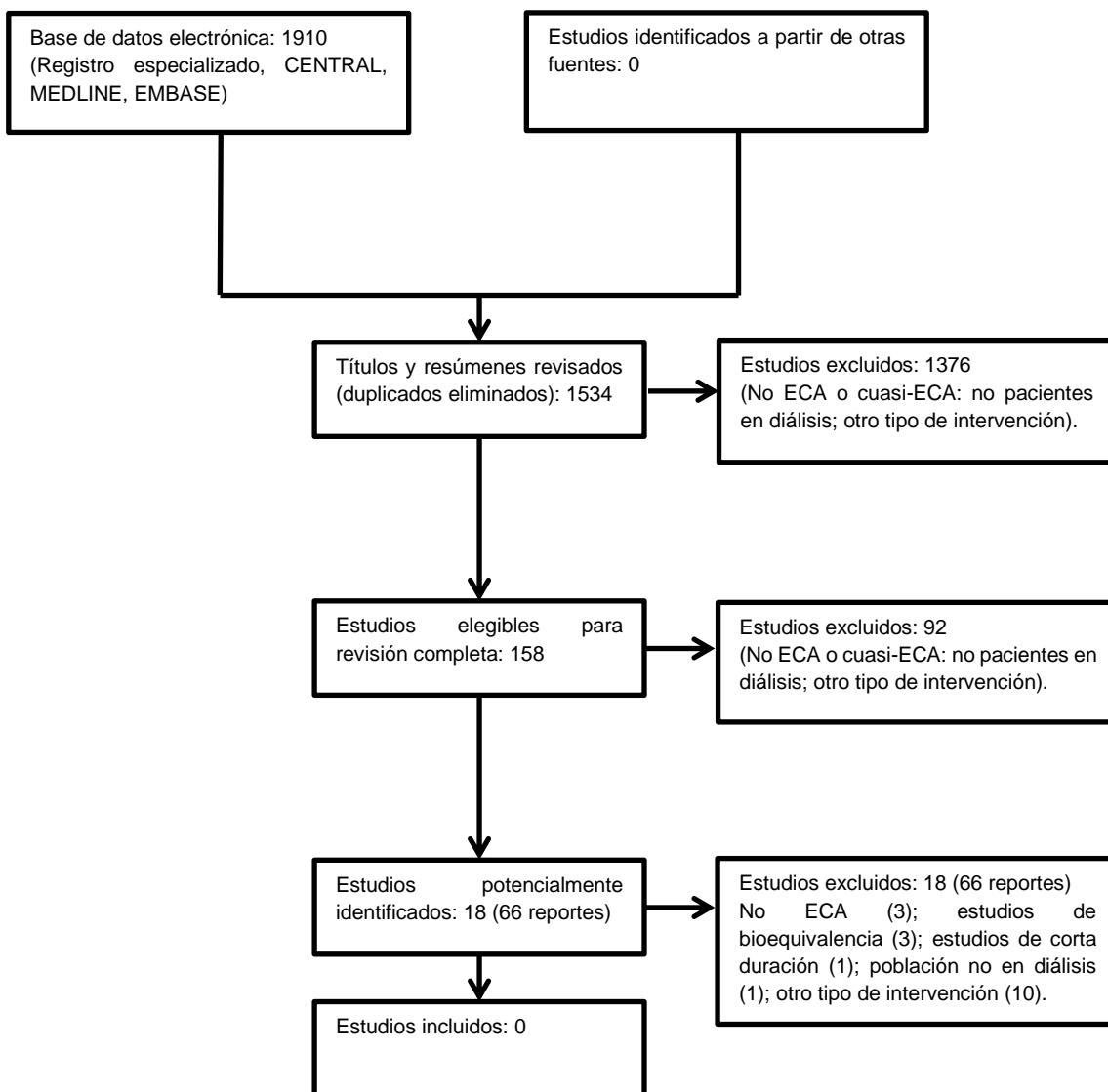
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación del riesgo de sesgo no se ejecutó por no haberse incluido ningún estudio.

Efecto de la intervención

Ningún estudio cumplió con los criterios de inclusión por lo que no es posible concluir acerca de la efectividad comparativa del uso de la EPO temprana frente a la tardía para la anemia por ERC en pacientes en diálisis.

Figura 1. Flujograma



6.3. Diferencias según género en las dosis de eritropoyetina para mantener la hemoglobina objetivo en pacientes en hemodiálisis crónica

En las 11 unidades de hemodiálisis de la Regional Norte de Colombia, dentro del periodo de estudio (1 de marzo del 2013 a 31 de mayo de 2014) se encontraban en tratamiento de hemodiálisis crónica intermitente un total de 1844 pacientes. Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, 389 (21,1%) pacientes fueron incluidos para el seguimiento: 268 hombres (68,9%) y 121 mujeres (31,1%). Durante el periodo de 12 meses de seguimiento, 190 pacientes (48,8%) fueron excluidos, principalmente por no mantener la hemoglobina en el rango establecido. La cohorte final para el análisis fue de 199 pacientes.

La tabla 1 muestra: 1) las características basales de la población estudiada; 2) los resultados de laboratorio basales durante la etapa de reclutamiento; y 3) los valores finales de la hemoglobina sérica, las dosis de eritropoyetina (EPO) y las dosis de hierro. Los valores finales fueron los promedios de las mediciones mensuales durante la etapa de seguimiento de las cifras de hemoglobina, las dosis de EPO y las dosis de hierro. La edad promedio fue de 55,8 años en los hombres y 55,9 años en las mujeres ($p=0,96$). Al comparar las variables a nivel basal según el género de los pacientes, se encontró que los hombres, comparado con las mujeres, tenían un mayor peso (68 kg vs 58 kg, respectivamente; $p=0,001$). Basado en los valores finales calculados, encontramos de manera general que la EPO requerida para mantener la hemoglobina meta fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres, tanto en la dosis mensual (19168 UI vs 15667 UI, respectivamente; $p=0,005$), semanal (4472 UI vs 3656 UI, respectivamente; $p=0,02$) y semanal ajustada por el peso (74,6 UI/kg vs 55,2 UI/kg, respectivamente; $p=0,001$). El índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) fue significativamente mayor en las mujeres (6,7 vs 5, respectivamente; $p=0,003$) y no hubo diferencias en la dosis mensual de hierro.

Tabla 1. Características demográficas, datos de laboratorio basal y datos de laboratorio y dosis de eritropoyetina final									
Variables	Género		≥120 UI/kg/semana [†]		<120 UI/kg/semana ^{††}		p	Femenino	p
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino			
Número de pacientes	141 (70,85%)	58 (29,15%)	6 (4,26%)	9 (15,52%)	135 (95,74%)	49 (84,48%)	0,02	49 (84,48%)	0,02
Edad (años)	55,8±14,6	55,9±14,1	63,33±13,38	51,67±15,16	55,5±14,6	56,7±13,9	0,14	56,7±13,9	0,60
Peso (RI) - kg	68 (61-75)	58 (50-68)	62,5±8,58*	50,78±9,28*	68 (61-76)	62 (50-69)	0,02	62 (50-69)	<0,001
IMC (RI) - kg/m ²	25,50	23,68	23,48±4,20*	20,69±3,87*	24,35	23,68	0,20	23,68	0,88
Tiempo en diálisis (TD) - años	3,3 (2-6,4)	5,4 (3,5-7,9)	3,98±2,88*	6,40±3,44*	3,3 (2-6,4)	5,4 (3,5-7,9)	0,18	5,4 (3,5-7,9)	0,004
Hemoglobina basal (g/dl)	11,71±0,64	11,69±0,78	11,21±0,94	11,43±0,93	11,73±0,62	11,73±0,76	0,66	11,73±0,76	0,98
Índice de saturación de transferrina basal (RI) - %	34 (30-43)	32 (25-41)	30±3,4*	32,56±8,09*	34 (30-45)	32 (29-36)	0,48	32 (29-36)	0,03
Albumina basal (RI) - g/dl	4,38 (4,2-4,6)	4,30 (4,18-4,45)	4,66±0,20*	4,32±0,23*	4,36	4,30	0,01	4,30	0,16
Hemoglobina final (g/dl)	11,57±0,54	11,43±0,51	11,03±0,44	11,23±0,47	11,6±0,53	11,46±0,52	0,42	11,46±0,52	0,12
Índice de saturación de transferrina final (RI) - %	32 (28-36)	30,5 (25-38)	27,8±7,8*	28,78±7,60*	32 (25-41)	31 (26-38)	0,82	31 (26-38)	0,58
Albumina final (RI) - g/dl	4,26±0,33	4,20±0,30	4,24±0,41	4,18±0,23	4,26±0,32	4,22±0,33	0,72	4,22±0,33	0,42
Dosis de EPO mensual (RI) - UI	15667	19168	36722±7393*	29648±6544*	15500	17167	0,03	17167	0,12
Dosis de EPO semanal (RI) - UI	3656	4472	8569±1725*	6918±1527*	3617	4006	0,03	4006	0,12
Dosis semenal de EPO/kg (RI) - UI	57,25	74,55	137,27±19,90*	136,37±17,44*	54,94	68,66	0,46	68,66	0,01
Dosis mensual de hierro (RI) - mg	75 (33-117)	75 (17-117)	80,56±53,14*	58,33±53,85*	75 (33-113)	75 (25-117)	0,44	75 (25-117)	0,92
IRE (RI), semana/kg/g por 100 ml Hb -UI	5 (3,26-6,88)	6,7 (4,1-9,2)	12,47±2,03*	12,13±1,74*	4,9 (3-6,5)	5,9 (3,9-8,4)	0,36	5,9 (3,9-8,4)	0,01

*Media; † dosis altas de EPO; †† dosis habitual de EPO. RI: rango intercuartílico. EPO: eritropoyetina; IRE: índice de resistencia a la eritropoyetina

Población con dosis alta de EPO de acuerdo con el género

Los pacientes que requirieron dosis altas de EPO (EPO_{da}) representaban el 15,5% de las mujeres y el 4,3% de los hombres ($p=0,02$). Hubo una asociación significativa entre el sexo femenino y el uso de EPO_{da} (odds ratio, 4,1; intervalo de confianza del 95%, 1,4–12,2; $p=0,01$). Se encontró que los hombres, comparado con las mujeres, tenían un mayor peso (62,5 vs 50,8 kg, respectivamente; $p=0,02$), usaron una mayor dosis de EPO_s y EPO_m, pero no hubo diferencias en cuanto a las dosis de EPO_s/kg, las dosis mensuales de hierro y el IRE.

Población con dosis habitual de EPO de acuerdo con el género

Se consideraron dosis habituales de EPO (EPO_{dh}) las dosis menores de 120 UI/kg/semana. Se encontró que los hombres, comparado con las mujeres, tenían un peso mayor (68 vs 62 kg, respectivamente; $p=0,001$). También se encontró que las mujeres, comparadas con los hombres, estuvieron un mayor tiempo en hemodiálisis (5,4 vs 3,3 años, respectivamente; $p=0,004$), usaron una mayor dosis de EPO_s/kg (68,7 vs 54,9 UI, respectivamente; $p=0,01$) y presentaron un mayor IRE (5,9 vs 4,9 respectivamente; $p=0,01$).

Población general con dosis habitual de EPO versus dosis alta de EPO

Al comparar a todos los pacientes sin distinción de género, se encontró que los pacientes que requirieron EPO_{dh} tenían un peso significativamente mayor (66kg vs 57 kg, respectivamente; $p=0,002$) así como el IMC (24,5 vs 21,6 kg/m², respectivamente; $p=0,02$), en comparación con aquellos que requirieron EPO_{da}.

Población femenina con dosis habitual de EPO versus dosis alta de EPO

Las mujeres que recibieron EPO_{dh} tuvieron un peso significativamente mayor (62kg vs 50kg, respectivamente; $p=0,034$) e IMC (24,62 vs 20,69 kg/m², respectivamente; $p=0,01$) que las mujeres que requirieron EPO_{da}. No hubo diferencias en cuanto a la edad y el tiempo en hemodiálisis. La dosis mensual de hierro fue similar en ambos grupos (75 mg para las mujeres con EPO_{dh} y 50 mg para las mujeres con EPO_{da}; ($p=0,48$).

7. DISCUSIÓN

7.1. Análisis de la calidad de las guías de práctica clínica para la enfermedad renal crónica: una revisión sistemática

En el primer trabajo se realizó una revisión sistemática de las GPCs para la ERC con la finalidad de evaluar su calidad (global y por dominios) y con esto definir si pueden ser recomendadas para su uso.

Las GPCs son la herramienta de ayuda para la toma de decisiones clínicas más popular entre los médicos. Existen varias definiciones de una guía, pero la más aceptada es: “un documento informativo que incluye recomendaciones destinadas a optimizar la atención del paciente, con base en una revisión sistemática de la evidencia y una evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud” [112]. Las guías son útiles para la toma de decisiones y mejorar la calidad de los cuidados de la salud, optimizan los recursos disponibles para la atención en salud, identifican vacíos de conocimiento en un tema de salud y ayudan a estimular al paciente para su autocuidado [113,114].

Para elaborar una GPC, por lo general, se siguen los siguientes pasos: 1) definir la justificación, alcance y objetivos de la guía; 2) conformar el grupo de trabajo; 3) formular las preguntas de investigación que se van a responder; 4) búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la evidencia; 5) formulación de las recomendaciones; 6) revisión externa; y 7) edición y publicación [115]. Existen diversas herramientas para evaluar el proceso de desarrollo de una guía, pero las más usadas son tres: el instrumento para la evaluación de guías AGREE II (incluyendo la lista de chequeo AGREE), la herramienta GIN (GIN-McMaster Guideline Development Checklist) y la lista de chequeo RIGHT (Reporting Items for practice in Healthcare) [116-119]. La calidad de las GPCs se ha evaluado con mayor frecuencia con el instrumento AGREE II. Por este motivo, este fue el instrumento que utilizamos al evaluar las guías de ERC a nivel mundial.

Las 13 GPCs enfocadas en la detección temprana de la ERC e incluidas en este estudio recogen las recomendaciones que están siendo utilizadas en este momento a nivel mundial por los médicos encargados del manejo de esta patología. Se han

incluido guías publicadas en los últimos años (entre 2008 y 2016), en diferentes idiomas y con una variación geográfica que abarca todos los continentes.

Nuestra revisión muestra que la mayoría de las guías centradas en el diagnóstico precoz de la ERC son de buena calidad y han sido desarrolladas en su mayoría por organizaciones que desarrollan GPCs (76,9%) con participación de médicos nefrólogos. Las guías “recomendadas” obtienen una puntuación que las clasifica dentro de la categoría “media” a “alta” en todos los dominios evaluados. Por el contrario, las guías “recomendadas con modificaciones” sólo obtienen una puntuación dentro de la categoría “media” a “alta” para los dominios “alcance y objetivo”, “rigor del desarrollo” y “claridad de la presentación”. Sin embargo, los dominios “participación de las partes interesadas”, “aplicabilidad” e “independencia editorial” alcanzaron una puntuación correspondiente a la categoría “baja”.

Sin embargo, en general, todas las GPCs obtienen sus promedios más bajos en los dominios de “participación de los interesados”, “aplicabilidad” e “independencia editorial”. Por ser la “participación de los interesados” y la “aplicabilidad” en la elaboración de las GPCs factores importantes para su “implementación”, analizamos qué puntos específicos de estos dominios estaban menos desarrollados y, además, exploramos los potenciales condicionantes para que estos dos dominios no alcanzaran una puntuación promedio correspondiente a un mayor nivel de calidad. Los puntos menos desarrollados en estos dos dominios fueron el punto 5 (se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana), el punto 18 (la guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación) y el punto 20 (se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos). Para tratar de responder si existía algún factor en especial para el bajo desarrollo de estos dos dominios, comparamos sus promedios y encontramos que las guías de Asia y Oceanía tenían de manera significativa una puntuación mayor que las de Latinoamérica en el dominio “participación de los implicados” y las guías elaboradas por grupos desarrolladores una puntuación mayor en el dominio “aplicabilidad” que las desarrolladas por sociedades médicas. No se encontró diferencias según el uso o no de algún

instrumento de chequeo o autoevaluación (lista de verificación) en la elaboración o según el periodo de publicación de las guías.

Comparación con la literatura existente

En general, todas las GPCs obtienen sus promedios de puntuación más bajos en los dominios de “participación de los interesados”, “aplicabilidad” e “independencia editorial”, lo que podría explicar en parte por qué la incidencia de la ERC no ha disminuido [120] a pesar de que incluyen recomendaciones específicas para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Así, en el trabajo de López-Vargas y colaboradores sobre guías de ERC publicadas entre 2002 a 2011 se reportan hallazgos similares a nuestro estudio, siendo los dominios con menor puntuación los de “participación de los implicados”, “aplicabilidad” e “independencia editorial”, aunque a diferencia del nuestro, donde todos ellos estaban en la categoría “baja”, en el de López-Vargas se encontraron dentro de la categoría “media” a excepción de “aplicabilidad” en la categoría “baja” [24]; el dominio “rigor del desarrollo” fue similar, pero en nuestro trabajo se obtuvo una puntuación mayor en los dominios “alcance y objetivos” y “claridad de la presentación”. Otra revisión por Sekercioglu et al., relativa a las guías publicadas entre 2003 y 2015 centradas en las alteraciones del metabolismo mineral óseo en la ERC, informó también que los dominios con los promedios más bajos (todos en la categoría “muy baja”) eran la “participación de los interesados”, “aplicabilidad” e “independencia editorial” [121]. Nuestros resultados son similares también a los de Gagliardi y Brouwers, que analizaron revisiones sistemáticas sobre diferentes patologías que incluyeron guías publicadas desde el año 2008, encontrando que los tres dominios con menor puntaje fueron la “participación de los implicados”, “aplicabilidad” e “independencia editorial”, hallándose todos en la categoría “baja”. Entre los factores asociados con la “aplicabilidad”, encontraron una puntuación significativamente mayor en las guías elaboradas por grupos desarrolladores de GPCs. En sus conclusiones, los autores plantean que la puntuación del dominio “aplicabilidad” no ha aumentado con relación a los reportes de otros estudios de guías publicadas antes de 2008 y que los costos para elaborar guías no están compensados por su uso en la práctica clínica [122].

Estrategias para la implementación de los GPCs

Para mejorar la aplicabilidad de las guías, se ha recomendado, entre otras estrategias, dotar a los médicos clínicos de instrumentos que faciliten su implementación. La idea es simplificar las recomendaciones a ejecutar para facilitar de esta manera la aplicación y comprensión por parte de los pacientes y proveedores de salud [123,124]. En un estudio reciente se exploró sobre las características ideales de un instrumento de implementación de guías, identificándose doce ítems que pueden servir para evaluar y adaptar los instrumentos existentes o para desarrollar nuevos instrumentos. Entre estos elementos se destacaron los siguientes: 1) la identificación de los usuarios objetivo, 2) la participación de éstos en el desarrollo de la herramienta y 3) la conducción de una prueba piloto de la herramienta en los usuarios objetivo [125]. Kastner y otros encontraron que los factores asociados con la implementación de las guías son los relacionados con la creación del contenido de las guías y la comunicación adecuada de su contenido [126]. En relación con el contenido, consideran que la participación de las partes interesadas y la viabilidad son importantes, entre otros, de manera similar a nuestro estudio. Otro estudio se ejecutó para desarrollar un modelo basado en la evidencia para la implementación de las GPCs. Sobre la base de sus resultados, se creó el GUIDE-M (Guideline Implementability Decision Excellence Model) con la finalidad de ayudar a las organizaciones desarrolladoras de GPCs a crear guías con recomendaciones más fáciles de implementar, facilitar su adopción por los usuarios y motivar a los investigadores para investigaciones más profundas en el tema [127].

Por otro lado, el instrumento AGREE II se ha utilizado más como un instrumento para la evaluación de la calidad de las GPCs, a pesar de que también fue creado para ayudar a cumplir con los requerimientos esenciales para su correcto desarrollo y presentación. En nuestro trabajo reportamos que solo el 23,1% (n=3) de las guías ejecutaron un proceso de autoevaluación o verificación del cumplimiento de los requisitos necesarios para el desarrollo de la guía, lo cual puede haber influenciado en el bajo desarrollo de los dominios “participación de los implicados” y “aplicabilidad”. En 2016 se publicó la lista de verificación de AGREE que busca entre

sus objetivos ayudar a los desarrolladores de GPCs a tener en cuenta cada uno de los requerimientos de calidad planteados en el AGREE II [107]. Con el uso de este instrumento se podrían superar en guías futuras las debilidades encontradas en nuestro trabajo y otros comentados. Además, en la plataforma AGREE se encuentra disponible un nuevo instrumento complementario al AGREE II denominado AGREE-REX (**A**ppraisal of **G**uidelines **RE**search and **E**valuation – **R**ecommendations **EX**cellence), diseñado para apoyar las actividades de desarrollo, reporte y evaluación relacionadas con la optimización de la credibilidad, confiabilidad e implementabilidad de las recomendaciones de la GPCs [128].

Implicaciones para el desarrollo de guías

Teniendo en cuenta las limitaciones observadas en los dominios relacionados con la implementación de las GPCs reportadas por nuestro estudio y la gran mayoría de los estudios comentados y, por otro lado, el alto costo que implica el desarrollo de una nueva guía, una conclusión razonable sería recomendar la adaptación de GPCs de alta calidad enfocadas en el tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la ERC, especialmente en los países de ingreso bajo y mediano, como se ha planteado en la conferencia KDIGO sobre controversias en la implementación de las guías de enfermedad renal [129]. Nuestros resultados permiten recomendar las guías desarrolladas en Escocia, Malasia, Australasia y el Reino Unido (guías NICE) para apoyar a otros grupos de desarrolladores locales para crear sus propias guías o para que sirvan de apoyo para hacer una adaptación a las necesidades en salud de cada país. Para este último propósito, la guía de los EEUU no es recomendada debido a que obtiene una puntuación que la ubica dentro de la categoría “baja” y “muy baja” para los dominios de “participación de los interesados” y “aplicabilidad”, respectivamente. De las guías evaluadas en nuestro estudio que consistieron en una adaptación de guías previas, las de México, Argentina, Chile, Italia y SLANH, todas tienen recomendaciones de utilidad en su contexto, pero requieren una mejora en los dominios “participación de los interesados” y “aplicabilidad” para que realmente puedan contribuir a tener un impacto sobre la incidencia de la ERC.

Fortalezas y debilidades

Hasta donde conocemos, nuestro estudio representa el primer análisis publicado sobre la calidad de los GPCs para la ERC de los últimos años a nivel mundial, sin restricciones en cuanto al lenguaje, centradas en el diagnóstico precoz de la ERC y que incluían recomendaciones basadas en las últimas evidencias científicas publicadas sobre el tema. Entre los puntos fuertes resaltamos los siguientes aspectos: 1) se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de las GPCs publicadas a nivel mundial; 2) hubo un alto grado de acuerdo entre los revisores, los cuales son expertos en metodología de la investigación con experiencia en la evaluación de guías utilizando el instrumento AGREE II; 3) dos de los revisores son, además, especialistas en el área de la nefrología, trabajan en diferentes continentes y son nativos de diferentes países; y 4) los revisores tienen dominio del idioma español, inglés, holandés e italiano.

Aunque la evaluación de la calidad de las guías inevitablemente contiene un componente subjetivo que podría llevar a cuestionar la valoración reportada, el hecho de que las evaluaciones fueran realizadas por especialistas en Nefrología con formación en metodología de la investigación, en compañía de otro revisor experto en metodología, con una “buena” correlación intraclase observada en la evaluación global de las guías, todo lo anterior nos brinda una alta certeza de que son resultados confiables. La recomendación final de cada guía fue unánime por parte de los tres revisores en cinco de las 13 guías, mientras que en las otras ocho la decisión fue basada en la opinión coincidente de dos de los tres revisores (consenso mayoritario). De estas últimas, en cinco el consenso o criterio dominante favoreció rebajar la calificación de la guía y en tres la aumentó con relación a la valoración discrepante. En ningún caso hubo una discrepancia extrema (categorías “recomendada” y “no recomendada”) entre los autores. Por otro lado, los dos revisores nefrólogos coincidieron en la evaluación global de las cinco guías “recomendadas” y en las dos “no recomendadas”. Lo anterior refleja la importancia de incluir en el grupo de revisores a un grupo heterogéneo de expertos para conseguir una evaluación equilibrada entre la visión clínica y metodológica.

Entre las debilidades, mencionamos que nuestros criterios de inclusión sólo admitían GPCs de alta calidad, lo que puede haber introducido un sesgo de selección. Sin embargo, si la inclusión de guías hubiera sido menos restrictiva, cabe esperar que los resultados hubieran probablemente arrojado un mayor número de guías “no recomendadas”, y, por lo tanto, un porcentaje menor de guías de alta calidad al reportado en nuestro estudio. Por otra parte, aunque no se ha establecido ningún umbral de calidad en cada uno de los dominios del instrumento AGREE II, en nuestro trabajo aceptamos como satisfactorio una puntuación media del 60 por ciento o más, como lo han establecido otros autores. Sin embargo, aunque nos pareció que es un criterio exigente para establecer de forma razonable la calidad, este punto de corte podría ser modificado en otros estudios teniendo en cuenta que no es un valor estandarizado.

7.2. Uso de eritropoyetina temprano contra tardío para el tratamiento de la anemia por enfermedad renal crónica avanzada

En nuestro segundo trabajo realizamos una revisión sistemática de estudios primarios de calidad que hubieran investigado esta misma comparación, siguiendo la metodología Cochrane.

Una revisión sistemática (RS) es un estudio epidemiológico donde los datos provienen de estudios originales o primarios sobre un tema específico, con la finalidad de responder una pregunta de investigación [130]. Dentro de la metodología de una RS cabe considerar las estrategias para la búsqueda de los estudios relevantes, la selección de los mismos, su análisis, la síntesis de los hallazgos, y la minimización de los sesgos y errores aleatorios [131,132]. Son precisamente las características anteriores lo que diferencia las RS de las revisiones narrativas donde la metodología habitualmente no es especificada, la búsqueda de estudios no es exhaustiva, no se valora el sesgo y no distinguen entre estudios metodológicamente válidos y no válidos. Dentro de las RS se destacan las revisiones Cochrane las cuales tienen una metodología más específica que incluye: 1) una pregunta clínica de consenso con los editores; 2) un protocolo evaluado por pares y publicado antes de iniciar la revisión; 3) el uso de métodos estandarizados desarrollados por metodólogos expertos; 4) la participación de autores expertos en el tema específico que aborda la revisión y en metodología; 5) la declaración de conflictos de interés; 6) criterios de inclusión claros y preespecificados; 7) la descripción en la revisión de los motivos de los estudios excluidos; 8) métodos estandarizados de búsqueda de la información, incluyendo la base de datos central de Cochrane (CENTRAL); 9) la exploración preespecificada del riesgo de sesgo y de las fuentes de heterogeneidad; 10) una síntesis de datos basado en estudios metodológicamente válidos; 11) la valoración de la calidad de la evidencia disponible con la aplicación del sistema GRADE; 12) la revisión por pares especialistas en revisiones sistemáticas; y 13) una actualización periódica de las revisiones [133].

Las RS son un diseño epidemiológico que permite resolver los vacíos existentes en temas prioritarios para la salud apoyados en estudios de calidad, principalmente, aunque no exclusivamente, del tipo ensayo clínico controlado y aleatorizado. Una herramienta adicional en las RS es la realización de un metaanálisis cuando existen por lo menos dos estudios combinables. El metaanálisis es una técnica estadística que nos permite valorar el tamaño del efecto en una intervención. Si en una RS no es posible realizar un metaanálisis, no se pierde la calidad de la revisión, pero sí disminuye la precisión de la estimación del efecto de una intervención [134]. En síntesis, las RS son la principal fuente de información sobre los efectos de los tratamientos e intervenciones para la toma de decisiones en un problema de salud y sus resultados son utilizados para formulación de recomendaciones terapéuticas de las GPCs.

Varias RS han investigado el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) para la anemia en pacientes con ERC sin diálisis y también en población en diálisis, evaluando el nivel de hemoglobina final alcanzado, el efecto de los AEE sobre la energía y la función física, la fatiga, el índice de masa ventricular izquierda y la mortalidad [34,135-138]. Sin embargo, a la fecha de nuestra revisión, no se había publicado una revisión sistemática que evaluara las ventajas y desventajas del tratamiento temprano con eritropoyetina (hemoglobina < 11 g/dL, pero > 10 g/dL) frente al tardío (hemoglobina \leq 10 g/dL) en pacientes con anemia en tratamiento de diálisis. La importancia de considerar realizar esta RS se centró en la evidencia existente en la literatura donde se ha reportado la anemia como una de las principales comorbilidades asociadas a la alta morbimortalidad de origen cardiovascular en el paciente con ERC, tanto del paciente que no requiere diálisis como del paciente en terapia dialítica. Por ser la RS un diseño epidemiológico que permite resolver los vacíos existentes sobre los efectos de los tratamientos o intervenciones terapéuticas, como el planteado en la pregunta de investigación de nuestro segundo trabajo, se decidió realizar una RS siguiendo la metodología Cochrane para definir si existía evidencia publicada sobre el tema.

Resumen de los principales resultados

Esta revisión de Cochrane no identificó ningún estudio que evaluara los beneficios o perjuicios del uso de la EPO temprana o tardía para tratar la anemia en pacientes con ERC en diálisis, por lo tanto, se desconoce si la EPO usada de manera temprana versus tardía para el tratamiento de la anemia de pacientes con ERC en diálisis produce más beneficios (mejorar calidad de vida, disminuir la fatiga) que perjuicios (mayor tasa de eventos cardiovasculares).

Posibles sesgos en el proceso de revisión

No hemos podido identificar evidencia procedente de ECA que apoye el uso de EPO temprana o tardía para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC que se encuentran en diálisis. Este hecho no constituye una limitación *per se* de la revisión sistemática, sino que pone de manifiesto la existencia de una laguna o vacío en la investigación que necesita ser superado mediante estudios de calidad dirigidos a contestar esta pregunta de interés clínico.

Implicaciones para la práctica

Los beneficios y los perjuicios conocidos con el uso de AEE en pacientes con anemia y ERC avanzada siguen siendo desconocidos con relación al momento óptimo para iniciar la terapia, por lo que hasta la fecha la decisión deberá guiarse de acuerdo con las características de cada paciente en particular, con un elevado grado de incertidumbre.

Implicaciones para la investigación

Esta revisión Cochrane ha puesto de relieve la necesidad de realizar un ECA bien diseñado y de alta calidad para evaluar los beneficios y los perjuicios del uso de la EPO de manera temprana frente a la tardía para el tratamiento de la anemia del paciente con ERC en diálisis. Idealmente, el estudio potencial debería incluir los principales resultados clínicos de interés (resultados orientados a los pacientes) tales como la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular, la calidad de vida, los eventos adversos y los eventos cardiovasculares de acuerdo con su aparición durante el seguimiento del estudio.

Se recomienda que los estudios futuros sean realizados por investigadores independientes y que sean planificados de acuerdo con las directrices de la “Declaración SPIRIT” (elementos estándares de un protocolo: recomendaciones para los ensayos de intervención). Además, para cerrar la brecha entre necesidades del paciente e investigación, debería acogerse a lo planteado por el Instituto de Investigación en Resultados en Salud Centrados en el Paciente (PCORI) [139-142]. Finalmente, el reporte del estudio deberá incluir los ítems de la lista de comprobación para informar un ECA (CONSORT) con el fin de mejorar la transmisión de la información sobre los efectos de la intervención [143-145].

7.3. Diferencias según género en las dosis de eritropoyetina para mantener la hemoglobina objetivo en pacientes en hemodiálisis crónica

El tercer trabajo se basó en un estudio de cohorte retrospectivo. Este tipo de diseño puede tener la desventaja de que los datos se recogen a menudo para otros propósitos y no poseen la suficiente calidad para una investigación rigurosa. Sin embargo, son los mejores sustitutos disponibles cuando no es posible realizar un experimento real. En el caso de nuestro estudio, los datos utilizados se recolectaban consecutivamente en una base de datos electrónica a medida que se obtenían, con criterios estandarizados para su registro, lo que asegura la suficiente confiabilidad de estos datos para la hipótesis de trabajo.

En este estudio, donde incluimos a 199 pacientes en tratamiento de hemodiálisis crónica que utilizaron EPO para mantener un rango de hemoglobina (Hb) de entre 10 y 13 g/dl, encontramos que las mujeres requerían dosis más altas de EPO_s, EPO_m y dosis de EPO_s/peso del paciente en comparación con los hombres. Por el contrario, no encontramos diferencias con los hombres en cuanto a las dosis mensuales de hierro. El índice de resistencia a la EPO (IRE) también fue mayor en las mujeres. También encontramos una mayor proporción de mujeres que requieren dosis altas de EPO (EPO_{da}) y que el riesgo de usar EPO_{da} en mujeres fue cuatro veces mayor que en hombres.

Nuestros hallazgos coinciden con otras publicaciones que observan una relación entre el género y los requerimientos de EPO. Un estudio que evaluó la asociación entre la anemia y la supervivencia de pacientes en tratamiento de hemodiálisis encontró que el género masculino fue uno de los factores predictivos de niveles más altos de Hb, con una relación inversa entre los niveles de Hb y las dosis de EPO. Además, hubo una relación directa entre los niveles de Hb y los niveles de albúmina sérica, índice de saturación de transferrina (ISAT) y dosis de diálisis [146]. Otro estudio que exploró la asociación entre los niveles de hematocrito y los cambios en las dosis prescritas de EPO encontró que los pacientes masculinos lograron mejores niveles de hematocrito con dosis más pequeñas de EPO. Un nivel más alto de

hematocrito también se relacionó con mayor tiempo en diálisis, mayor edad y mayor ISAT [147].

La hiporrespuesta a la EPO en algunos pacientes es una condición que ha sido estudiada. Un estudio sobre la baja respuesta a la EPO encontró que las mujeres reciben dosis más altas de EPO para alcanzar el hematocrito objetivo. También se encontró una mayor proporción de mujeres que recibieron EPO_{da}, pero no hubo asociación entre los niveles de hierro o los niveles altos de hormonas paratiroidea y el uso de EPO_{da} [148]. Otras publicaciones han encontrado que las mujeres requieren dosis más altas de EPO, o incluso que una respuesta baja se asocia con deficiencia de hierro, mal estado nutricional, enfermedad ósea de alto remodelado y acceso vascular con catéter tunelizado [149-151]. A diferencia de los estudios referidos que informaron una asociación entre el género y las dosis de EPO, pero no como su objetivo principal, el objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si las mujeres requerían dosis más altas de EPO para mantener la Hb meta. Con este fin, apareamos a las mujeres y hombres considerando las variables de confusión reportadas, como son los depósitos de hierro, el estado nutricional, el tipo de acceso vascular y la dosis de diálisis.

Otro factor considerado en nuestro estudio fue la variabilidad de la Hb en respuesta a la EPO. Se ha informado que en pacientes sometidos a hemodiálisis con AEE durante 12 meses, solo el 3,8% de los pacientes mantuvieron la Hb meta, otros presentaron fluctuaciones por encima (32,9%) o por debajo (10,5%) del objetivo, y el resto se consideró que tenían una Hb inestable (52,9%) al fluctuar por encima y por debajo del objetivo. Los cambios en las dosis de EPO y los ingresos hospitalarios se identificaron como asociados con la variación de la Hb [152]. Otro estudio más reciente encontró resultados similares [153]. En nuestro trabajo reportamos pacientes seguidos durante 12 meses y, además, se establecieron criterios claros para excluir del seguimiento a pacientes que reunieran criterios para variables modificadoras del efecto de EPO, entre ellas la hemoglobina inestable, de acuerdo con los criterios de exclusión establecidos en la sección "Métodos".

Fisiológicamente, las mujeres tienen niveles de Hb más bajos que los hombres, lo que se atribuye al efecto de los andrógenos y los estrógenos en la eritropoyesis. Esto ocurre principalmente debido al efecto vasodilatador que los estrógenos tienen en la microvasculatura del riñón, lo que provoca una mayor liberación de oxígeno por unidad de masa de glóbulos rojos a nivel de aparato yuxtglomerular [154]. Según la Organización Mundial de la Salud, existen diferencias asociadas al género en los niveles de Hb que se consideran normales, así como en los umbrales de Hb utilizados para definir la anemia, que también se aplica a los pacientes con ERC [3,29]. A pesar de las diferencias entre los niveles normales de Hb y el punto de corte para definir la anemia, las pautas actuales para el manejo de la anemia en pacientes con ERC establecen un objetivo de Hb sin distinción de género. En un estudio realizado en población no en diálisis y sin uso de eritropoyetina, se encontró un nivel de Hb absoluto mayor en los hombres en comparación con las mujeres en diferentes estadios de ERC. Propusieron considerar un nivel de Hb relativo específico de género definido como el porcentaje del valor de Hb medido en relación con el límite inferior de Hb normal para cada género y encontraron que la Hb relativa es más alta en mujeres que en hombres. Consideraron que este hallazgo valía la pena tenerlo en cuenta en futuras recomendaciones y sugirieron el establecimiento de un objetivo de Hb más bajo en las mujeres [155]. Nuestros hallazgos sobre el hecho de que las mujeres necesitaron dosis más altas de EPO para alcanzar el objetivo de Hb podrían ser el resultado de considerar los valores de Hb de las mujeres como similares a los hombres y podría no indicar una diferencia en la capacidad de respuesta a la EPO.

Del mismo modo, el peso de los hombres es fisiológicamente un 15% mayor que en las mujeres, aunque el IMC es similar debido a la menor altura de las mujeres [156]. Al cuantificar las dosis de EPO en función del peso del paciente, las dosis más altas de EPO_s/ kg podrían ser un fenómeno matemático. Las mujeres en nuestro estudio tenían un peso significativamente menor en el rango fisiológico. Sin embargo, realizamos una nueva evaluación aumentando el peso de las mujeres en un 15% para evitar una diferencia fisiológica y se encontró que todavía había una dosis significativamente mayor de EPO_s / kg administrada a las mujeres que a los

hombres (64,8 UI/kg [42,2–91,65] versus 57,3 UI/Kg [36,5– 77,8], respectivamente; $p=0,04$). Este resultado sugiere que la mayor dosis de EPO_s / kg en las mujeres está relacionada con una hipersensibilidad a la EPO y no se trata de un artificio matemático causado por el menor peso de las mujeres. Debido al hecho mencionado anteriormente, las mayores dosis de EPO que requieren las mujeres puede ser el resultado de establecer una Hb objetivo similar a los hombres.

La relevancia de este estudio radica en la demostración de que las mujeres requieren dosis más altas de EPO que los hombres para alcanzar el objetivo de Hb recomendado por las pautas actuales. En pacientes incidentales sometidos a diálisis, se ha informado que un mayor tiempo para alcanzar la meta de Hb se asocia con un riesgo significativamente mayor de hospitalización y mortalidad [157]. La dosis inicial de EPO_s recomendada en pacientes incidentales sometidos a hemodiálisis es de 60 a 150 UI / kg de peso corporal, según la Hb de referencia [3]. Nuestro estudio encontró que la dosis de EPO en mujeres es un 18% más alta que en los hombres; por lo tanto, al no tener en cuenta este porcentaje y aplicar sin distinción de género las mismas dosis iniciales de EPO, esta dosificación puede llevar a un retraso en conseguir la Hb objetivo, lo cual puede ocasionar mayores tasas de hospitalización y mayor mortalidad entre las mujeres.

Algunas de las fortalezas de nuestro estudio incluyen que nuestra población consistió en pacientes prevalentes en hemodiálisis, con niveles de Hb dentro de los objetivos recomendados en las diferentes guías de manejo, tanto al inicio como durante el período de seguimiento de 12 meses. Además, comparamos los requerimientos de EPO dependientes del género, pero, a diferencia de otros estudios, controlamos variables de confusión como la deficiencia de hierro, la deficiencia nutricional, las dosis de diálisis, las grandes fluctuaciones en las dosis de EPO y las hospitalizaciones.

Nuestro estudio también presenta algunas limitaciones: se trata de un estudio observacional y el tamaño de la muestra es pequeño en comparación con otros estudios que abordaron este tema, pero con diferentes objetivos y sin control de las variables de confusión.

7.4. Discusión de los aspectos integrados del trabajo de tesis

Este trabajo de tesis sobre enfermedad renal crónica (ERC) aborda una de las enfermedades que, en conjunto con la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria, tienen el mayor impacto a nivel mundial en la mortalidad por causa cardiovascular. Diferentes países y entidades mundiales como la Organización Mundial de la Salud han propuesto planes para detener la incidencia y prevalencia creciente de estas tres enfermedades. Sin embargo, el paso del tiempo hace vislumbrar que las metas trazadas para el 2030 serán inalcanzables [158-160]. Ante ese panorama, la mirada crítica de todos los que están involucrados en el manejo de estos pacientes consiste en revisar qué, de lo planeado, no está funcionando. Un común denominador en salud es la prevención de la enfermedad, como uno de los elementos fundamentales para realmente impactar en las consecuencias finales de estas enfermedades.

Sobre las guías de práctica clínica

Una de las herramientas principales del médico para impactar en los cuidados de la salud es apoyarse en las recomendaciones de las GPCs. Por esto decidimos indagar sobre la calidad de las guías existentes sobre ERC a nivel mundial que reflejaran una verdadera política de salud para la población global de cada país o región.

Del primer estudio llama la atención la ausencia en muchos países y regiones de guías sobre el tema (por ejemplo, no se encontró ninguna en África). En concreto, de un total de 222 países en el mundo, sólo encontramos guías de ERC en 18 de ellos (8,9%). Este hallazgo habla de la incongruencia entre las políticas mundiales de salud para impactar la incidencia y prevalencia creciente de ERC y los esfuerzos que están realizando cada uno de los países miembros de la comunidad mundial, teniendo en cuenta que las guías son la herramienta que más utilizan los médicos de atención primaria y los especialistas para el abordaje de la población en riesgo o con ERC. Más específicamente, si la prevención y el diagnóstico temprano son el pilar de estas políticas mundiales en salud, observamos que solo hay guías con estas características en 11 países (5%).

Todos estos hallazgos podrían explicar en gran parte por qué no se alcanzan las metas planteadas para disminuir la incidencia creciente de ERC a nivel mundial, sobretodo en poblaciones de ingresos bajos como en el continente africano, donde hay una ausencia total de GPCs que orienten al médico que enfrenta a la población en riesgo. Además, cuando nos centramos en las GPCs existentes que abordan el tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la enfermedad, que eran el objetivo de nuestro estudio, encontramos que solo 5 GPCs (n=13) fueron finalmente recomendadas, o sea, solo aproximadamente un tercio de ellas eran de alta calidad, un hallazgo que reafirma la idea de cómo las políticas de prevención o diagnóstico temprano de la ERC apoyadas en la elaboración de GPCs están siendo poco productivas para los objetivos trazados.

Implementación de las GPCs

En la ERC, al igual que en otras enfermedades de alta prevalencia como la diabetes mellitus [161] y la enfermedad coronaria [162], el efecto de la implementación de las GPCs disponibles ha sido de poco impacto, por lo que se espera que la incidencia y prevalencia de estas tres enfermedades siga en aumento. Se consideró que un factor favorecedor de esta baja efectividad en la implementación pudiera ser la baja calidad observada en la mayoría de las guías en dos dominios que son clave para la implementación, como son la “participación de los interesados” y la “aplicabilidad”. Esta falla repetitiva en la implementación de las guías, observada tanto en ERC como en otras enfermedades [21,22,24,121,122], debido al bajo desarrollo de estos dos importantes dominios, ha impulsado a recomendar, sobre todo en países con ingresos bajos y medios, la adaptación de guías reconocidas por su alta calidad, tal como se ha planteado en la conferencia KDIGO sobre controversias en la implementación de las guías de enfermedad renal crónica [129]. Esta adaptación, debería tener en cuenta las particularidades de cada país o región, pero definitivamente es necesario un buen desarrollo de los dominios “participación de los interesados” y la “aplicabilidad”, buscando un proceso de implementación eficaz de la guía para que realmente tenga un impacto en la disminución de la incidencia creciente de ERC.

A nivel mundial, hoy en día se reconoce que para el correcto desarrollo de una GPC es necesario seguir un proceso de auto verificación del cumplimiento de todos los requisitos que están relacionados con los diferentes dominios clave. Este proceso puede estar apoyado por instrumentos como el AGREE II, la lista de chequeo GIN y la herramienta AGREE-REX [116,118,128]. Sin embargo, contra lo que cabía esperar, en nuestro estudio no encontramos diferencias en la calidad de las guías con relación a si los autores usaron o no una lista de chequeo durante la elaboración de la guía. Tampoco hubo una diferencia en la calidad de las guías de acuerdo a la región o el periodo en que éstas fueron publicadas. La única diferencia se encontró a favor de las guías que fueron elaboradas por parte de un grupo desarrollador de guías en el dominio “aplicabilidad”, al compararlas con las guías elaboradas por “sociedades médicas”. Probablemente este resultado refleje la idea expresada antes con relación a las ventajas de un grupo de perfil heterogéneo (clínicos expertos en el tema de la guía y metodólogos con experiencia previa en guías), ya sea en la evaluación de la calidad de guías como también en su desarrollo, con el fin de contrarrestar los posibles sesgos individuales y asegurar la experticia necesaria que asegure que se toman en consideración todos los aspectos que son clave para el desarrollo e implementación futura de la guía. Esta recomendación generalmente está establecida en las organizaciones elaboradoras de GPCs.

El principal aporte de nuestro estudio es poner a la comunidad mundial en alerta sobre la incongruencia existente entre las políticas de salud y los esfuerzos realizados por cada uno de los países por contribuir de forma efectiva en lograr las metas planteadas. Con el panorama actual de las escasas guías de alta calidad disponibles sobre ERC y las dificultades para su implementación, se requiere desarrollar en cada país o región una estrategia para el abordaje efectivo de la ERC, para lo cual resulta indispensable contar con guías de alta calidad.

Inicio del tratamiento de la anemia con eritropoyetina

La siguiente preocupación que aborda esta tesis es la alta prevalencia de ERC tanto en etapas de prediálisis como en su etapa avanzada donde es necesaria la terapia sustitutiva renal. Como en toda enfermedad crónica, además de las complicaciones a corto plazo, es importante el abordaje temprano de las complicaciones crónicas.

En el caso de la ERC, que es una enfermedad sistémica, por lo que tiene manifestaciones en muchos órganos o sistemas, en esta tesis nos hemos centrado en la “anemia” en el paciente en diálisis, por ser una de las complicaciones crónicas más frecuentes y que impacta en la alta mortalidad cardiovascular en estos pacientes [26]. Para dilucidar la evidencia existente en la literatura, nos centramos en dos aspectos específicos de manejo terapéutico de esta complicación. Por un lado, las ventajas y desventajas del uso de la temprano versus tardío de la eritropoyetina para el manejo de la anemia y, por otro lado, esclarecer si existen diferencias de acuerdo al género del paciente con relación a las dosis de EPO que son necesarias para mantener la hemoglobina meta planteada por las GPCs.

El momento idóneo para iniciar el tratamiento de la anemia con un agente estimulador de la eritropoyesis como la eritropoyetina (EPO) en el paciente con ERC es una pregunta no resuelta. Las GPCs existentes han establecido que la hemoglobina (Hb) ideal en el paciente con ERC en diálisis debe ser entre 10 a 12 gr/dl. Esta recomendación se basa en estudios donde se reporta que conseguir hemoglobinas en rangos normales no otorga beneficios adicionales, pero sí perjuicios como una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares [34]. En general, el consenso es iniciar EPO cuando la cifra de Hb sea menor a 10 gr/dl y no esperar, como se recomendaba antes, iniciar cuando la Hb fuera menor de 9 gr/dl, teniendo en cuenta que se encontró una mayor incidencia de eventos cardiovasculares con esta última conducta. Sin embargo, no existe un consenso en tratar a los pacientes con una Hb entre 10 y 11, teniendo en cuenta que la Hb ideal es de 11,5 gr/dl, motivo que justificó nuestra revisión sistemática.

Una de las dificultades frecuentes con las que se enfrentan numerosas RS es la disponibilidad de ECAs de alta calidad como insumo para la realización de una potencial síntesis cuantitativa (metanálisis) de donde pueda obtenerse una estimación suficientemente precisa del efecto de la intervención y de la que pueda derivarse una conducta de impacto clínico con relación a un tratamiento o intervención, como sería el caso del manejo de la anemia del paciente con ERC con AEE. Este fue el caso de nuestra revisión, donde no se encontró ningún ECA ni tampoco estudio cuasi-experimental que hubiera abordado la pregunta de

investigación. Quizás uno de los factores que expliquen la ausencia de estudios de mayor calidad del tipo ensayo clínico controlado y aleatorizado sobre este tema sean las decisiones terapéuticas comúnmente utilizadas en el manejo individualizado de los pacientes con anemia en terapia dialítica, basadas en un razonamiento fisiopatológico y en la experiencia clínica. Por ejemplo, un valor de Hb de entre 10 y 11 g/dL puede ser apropiado para un determinado grupo de pacientes como los ancianos, pero igualmente puede resultar inapropiado para un paciente joven con alta actividad física que demanda mayores valores de Hb. Además, también juegan un papel importante en la decisión de iniciar terapia con AEE el hecho de que coexistan otras comorbilidades que podrían en algunos casos aplazar la decisión de iniciar el tratamiento por precaución, como por ejemplo en los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular, o por el contrario favorecer el inicio de la terapia, como por ejemplo en pacientes con insuficiencia cardíaca [36]. Como se puede deducir, existen muchas variables de confusión que podrían dificultar alcanzar una conclusión válida sobre las ventajas o desventajas del inicio temprano versus tardío del tratamiento con AEEs para el manejo de la anemia en el paciente en terapia de diálisis. Si, además de los aspectos clínicos ya comentados, consideramos el contexto actual de la industria farmacéutica que ha canalizado sus investigaciones hacia otras alternativas terapéuticas para el manejo de la anemia, como son los estudios con estabilizadores del factor inducible por la hipoxia, existe baja probabilidad de que exista interés por parte de la industria en realizar un ECA que compare el uso temprano versus tardío de la EPO para el tratamiento de la anemia por ERC en la población en diálisis. La inversión de recursos para la investigación con medicamentos novedosos como son los estabilizadores del factor inducible por la hipoxia se ve apoyada en las ventajas que éstos ofrecen al ser de uso por vía oral y, además, porque favorecen la absorción del hierro a nivel intestinal, con lo cual se evitaría el tratamiento actual por vía parenteral tanto de los AEE como del hierro, ofreciendo una mejor calidad de vida en estos pacientes [58-62]. Por esta razón, resulta particularmente importante la investigación independiente sin interés comercial, para afrontar las preguntas clínicas relevantes para los clínicos y pacientes, pero donde no hay un interés

comercial para invertir en investigación. Además, es más probable que esta investigación no comercial se focalice en la evaluación de desenlaces que son más informativos para la toma de decisiones clínicas, en lugar de buscar aquellos que más pueden favorecer los intereses del patrocinador del estudio. Por otro lado, aunque el interés de la industria farmacéutica progresivamente se desplace hacia otros tratamientos más novedosos, igualmente debería requerirse que se realicen ECA que evalúen de forma rigurosa y confiable un aspecto del manejo de la patología tan importante como es el inicio precoz versus tardío con estos nuevos productos.

Sexo y dosis de eritropoyetina

En lo referente a la definición de anemia en el paciente con ERC, existe una incongruencia entre la división que establece la OMS entre hombres y mujeres y los objetivos de hemoglobina (Hb) propuestos que no distingue entre géneros. Este es un tema que todos identifican, pero que no se le ha brindado el interés para resolverlo. Se conoce ampliamente que, en los pacientes incidentes en diálisis, cuanto mayor sea el tiempo desde su ingreso hasta conseguir la meta de Hb, mayor es la tasa de hospitalizaciones y de eventos cardiovasculares. Este hecho es de suma importancia, considerando que existen estudios que han encontrado una asociación entre el género femenino y la necesidad de mayores dosis de EPO para lograr la Hb objetivo. Sin embargo, las recomendaciones de manejo en las diferentes GPCs sugieren o recomiendan una dosis inicial de EPO y su ajuste progresivo, sin distinción de género. Si las mujeres realmente requieren mayores dosis de EPO, el hecho de utilizar dosis similares a los hombres puede ser una conducta clínica inapropiada, lo que ocasionaría un retraso en las mujeres para conseguir la Hb objetivo y con ello quedar expuestas a un mayor riesgo de hospitalizaciones y de eventos cardiovasculares fatales y no fatales.

Para resolver esta pregunta, el mejor diseño posible hubiera sido la realización de un ECA en mujeres donde se compararan la administración de una dosis de EPO sin distinción de género actualmente recomendada versus una dosis mayor a la recomendada (aumentar el 18% de la dosis, como se planteaba en la discusión) teniendo como objetivos primarios desenlaces duros como la mortalidad por todas

las causas, mortalidad de causa cardiovascular y tasas de hospitalizaciones, con criterios preestablecidos para suspender el estudio si se presentaba un mayor número de eventos en las mujeres que recibían la dosis habitual. Sin embargo, por causa de la legislación en Colombia, solo están autorizados para realizar estudios de investigación con medicamentos los Centros de Investigación certificados en Buenas Prácticas Clínicas por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), condición que no reunía nuestro grupo de investigación [163,164]. Por lo anterior, se decidió realizar un estudio observacional aprovechando la existencia de un registro clínico en curso que aseguraba la disponibilidad de datos de suficiente calidad. La existencia de estos registros de calidad y su uso para fines de investigación clínica resulta un poderoso y útil complemento a los estudios experimentales, especialmente cuando la realización de un ECA sin interés comercial escapa de las posibilidades de un equipo de investigación del ámbito académico, ya sea por su complejidad logística, por limitaciones financieras o por los requerimientos legales o normativos existentes para este tipo de investigación.

Este estudio permitió dilucidar que, efectivamente, las mujeres requieren mayores dosis de EPO que los hombres para mantener la Hb objetivo, e incluso mostró que la probabilidad de requerir dosis altas de EPO (>120 UI/kg/semana) es cuatro veces mayor en las mujeres. Con estos hallazgos, se hace necesario impulsar un cambio en los objetivos de Hb de acuerdo al género y, además, proponer una dosificación inicial diferente para lograr el objetivo en corto tiempo y así evitar la alta tasa de hospitalizaciones y eventos cardiovasculares en las mujeres incidentes en hemodiálisis.

En esencia, este trabajo de tesis integra dos vertientes, la metodológica y la clínica. En cuanto al aspecto metodológico, aplicamos la metodología que a la fecha se considera el estándar para dilucidar los beneficios de una intervención, las revisiones sistemáticas (RS). Además, los resultados de las RS son el soporte principal para las recomendaciones que plantean las GPCs, cuya calidad fue analizada minuciosamente en esta tesis. También, para complementar la tesis, ejecutamos un estudio de cohorte retrospectivo, qué, aunque conocemos está en la

escala baja de la evidencia y grado de recomendación, consideramos era el mejor diseño posible para responder la pregunta de investigación de una forma eficiente. Por otro lado, en cuanto al aspecto clínico, esta tesis se ha centrado en algunos de los aspectos más controversiales del manejo de la ERC, desde la importancia de la prevención y de un diagnóstico temprano hasta el manejo adecuado de una de las complicaciones crónicas más implicada en la alta morbimortalidad cardiovascular observada en la población en diálisis como es la anemia. La importancia de hacer un diagnóstico temprano de la ERC y de reconocer que existe una alta prevalencia de anemia en los pacientes que ingresan a terapia dialítica, radica en posibilitar el tratamiento oportuno de la anemia para lograr alcanzar la hemoglobina objetivo desde la etapa previa a la diálisis y, así, disminuir la alta mortalidad registrada en la población incidente en diálisis a causa de la anemia, sobre todo en las mujeres que requieren mayores dosis de EPO para lograr la meta.

8. CONCLUSIONES

8. Conclusiones

Las conclusiones que se derivan del presente trabajo de tesis son las siguientes:

8.1. Conclusiones específicas de los estudios de investigación realizados

-Las GPCs existentes a nivel mundial con un enfoque en el tamizaje y/o el diagnóstico temprano de la ERC son escasas y solo un tercio aproximadamente de ellas son de calidad y fueron “recomendadas”.

-El principal motivo de “recomendar con modificaciones” las GPCs fue la baja puntuación obtenida en los dominios de “participación de los interesados” y en la “aplicabilidad”, lo que dificulta su implementación efectiva.

-Las GPCs con mayor desarrollo del dominio “aplicabilidad” fueron las elaboradas por grupos desarrolladores de guías.

-La utilización de listas de auto chequeo durante la elaboración de la guía, la región donde éstas se elaboraron o el periodo en que fueron publicadas no influyó en la calidad de las guías ni en el desarrollo del dominio “aplicabilidad”.

-No existe evidencia de suficiente calidad disponible a la fecha sobre los beneficios o riesgos del uso temprano versus tardío de EPO en el tratamiento de la anemia de la población con ERC en diálisis.

-Las mujeres en hemodiálisis requieren una mayor dosis de EPO para mantener la hemoglobina objetivo con respecto a los hombres.

8.2. Implicaciones para la práctica clínica

-Tanto si realiza una nueva guía sobre el manejo de la ERC o se adapta una existente, esta debería incluir el tamizaje y/o el diagnóstico temprano y el manejo de la enfermedad.

-Estas GPCs deberían seguir altos estándares de calidad de acuerdo con instrumentos validados como, por ejemplo, el AGREE II. El nivel de evidencia y el grado de recomendación deberían realizarse según metodologías aceptadas universalmente como GRADE.

-Las dimensiones relacionadas con la implementación son cruciales para asegurar un impacto positivo de la guía en la salud de los pacientes y las poblaciones en quienes se aplican sus recomendaciones. Es, por tanto, crucial asegurar el correcto desarrollo de los dominios sobre participación de los implicados y de aplicabilidad recomendados por el AGREE II.

-Por razones de eficiencia, parece razonable recomendar que en los países de ingreso bajo y mediano se adapten a su contexto las GPCs de alta calidad ya existentes.

-En ausencia de evidencias firmes, el momento de inicio del manejo terapéutico de la anemia con EPO del paciente en diálisis debe ser individualizado, teniendo en cuenta las comorbilidades y las expectativas de cada paciente.

-Se deben utilizar en las mujeres incidentes en hemodiálisis con anemia dosis iniciales mayores de EPO para alcanzar la hemoglobina objetivo.

-Se debe considerar aceptar niveles de hemoglobina objetivo más bajos en las mujeres en tratamiento de hemodiálisis.

8.3. Implicaciones para la investigación

-Los estudios que en el futuro evalúen la calidad de las GPCs deberían tener muy en cuenta que las recomendaciones sean creíbles, confiables e implementables, ayudándose para ello con herramientas específicas como AGREE-REX.

-Se hace necesario diseñar un ECA para definir el momento óptimo de inicio de la terapia para la anemia con AEE en la población en diálisis.

-Se deberían realizar estudios de alta calidad, preferiblemente un ECA con una muestra grande y representativa, para validar nuestros hallazgos en mujeres con anemia en tratamiento de hemodiálisis.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Schoolwerth A, Engelgau M and Hostetter T. A Public Health Action Plan Is Needed for Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.*2005 Oct;12(4):418-23.
2. KDOQI, National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Disease.*2002 Feb;39(2 Suppl 1): S1-266.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.*2013;3:1–150.
4. Eknoyan G. A clinical view of simple and complex renal cysts. *J Am Soc Nephrol.*2009 Sep;20(9):1874–6.
5. Hill, N. R. et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.*2016 Jul 6;11(7):e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765
6. Cuenta de Alto Costo. Situación de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia. [Internet]. Bogotá; 2017 [citado el 14 de junio de 2019]. Recuperado a partir de: https://cuentadealtocosto.org/sites/images/Publicaciones/2018/Libro_Situación_ERC_en_Colombia_2017.pdf.
7. Cuenta de Alto Costo. ¿Quiénes somos? ¿Qué es la Cuenta de Alto Costo? [Internet]. [citado el 14 de junio de 2019]. Recuperado a partir de: <https://cuentadealtocosto.org>
8. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.*2017 Mar 25;389(10075):1238-52.
9. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.*2014 Feb;103(2):137–49.

10. Doshi S and Friedman A. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*.2017 Aug 7;12:1366–73.
11. Alicic R, Rooney M and Tuttle K. Diabetic Kidney Disease Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*.2017 Dec 7; 12: 2032–45.
12. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Am J Kidney Dis*.2014 Oct;64(4):510–33.
13. Khunti K, Gavin III J, Boultonc A, Blicksteadd R, McGill M, Ceriello A, et al. The Berlin Declaration: A call to improve early actions related to type 2 diabetes. Why is primary care important? *Prim Care Diabetes*.2018 Oct; 12(5): 383-92.
14. Saran R, Robinson B, Abbott KC, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. *Am J Kidney Dis*.2017 March;69(3) (suppl 1): S261-S300.
15. Hart P and Bakris G. Hypertensive nephropathy: prevention and treatment recommendations. *Expert Opin Pharmacother*.2010 Nov; 11(16):2675-86.
16. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH and Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*.2019 Jan;30(1):127-35.
17. Romagnani P, Remuzzi G, Glasscock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic Kidney Disease. *Nat Rev Dis Primers*.2017 Nov 23;3:17088. doi: 10.1038/nrdp.2017.88.
18. Galbraith L, Ronksley P, Barnieh L, Kappel J, Manns B, Samuel S, et al. The See Kidney Disease Targeted Screening Program for CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*.2016 Jun 6; 11(6):964-72.
19. Health System Republic of South Africa. Guidelines for Chronic Renal Dialysis. [Online]. South Africa; 2009 [cited 2015 July 18]. Available from: <http://www.kznhealth.gov.za/medicine/dialysisguide.pdf>.

20. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. [Online]. Minneapolis; 2018 [cited 2019 January 21]. Available from: <https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>.
21. Arévalo-Rodríguez I, Pedraza O, Rodríguez A, Sánchez E, Gich I, Solá I, et al. Alzheimer's disease dementia Guidelines for diagnostic testing: a systematic review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013 Mar;28:111–9.
22. Chen Y, Hu S, Wu L, Fang X, Xu W, Shen G. Clinical practice guidelines for hypertension in China: a systematic review of the methodological quality. *BMJ Open.* 2015 July 15. 5:e008099. doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008099
23. Brouwers M, Spithoff K, Kerkvliet K, Florez I. Development and validity testing of the AGREE-REX, a tool to evaluate the clinical credibility and implementability of clinical practice guideline recommendations. Abstracts of the Global Evidence Summit, Cape Town, South Africa. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2017 Sep 13;(9 Suppl 1). doi.org/10.1002/14651858.CD201702
24. López-Vargas P, Tong A, Sureshkumar P, Johnson D, Craig J. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology.* 2013 Sep; 18:592–604.
25. Butorovic-Ponikvar J and Visnar-Perovic A. Ultrasonography in chronic renal failure. *Eur J Radiol.* 2003 May;46(2):115-22.
26. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol.* 2017 Jun; 13(6):344-58.
27. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Oct;22(10):2900–8.
28. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol.* 2011 Mar 15;589(6):1251–8.

29. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. [Online]. Geneva; 2008 [cited 2015 July 19]. Available from: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596657/en/
30. Stauffer ME and Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*.2014 Jan 2;9(1):e84943. doi: 10.1371/journal.pone.0084943
31. Del Vecchio L, Locatelli F. Erythropoietin and iron therapy in patients with renal failure. *Transfus Altern Transfus Med*.2010 Apr 4;11(1):20-9.
32. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Inter*.1989 Jan;35(1):134–48.
33. Locatelli F and Del Vecchio L. Erythropoiesis-Stimulating Agents in Renal Medicine. *Oncologist*.2011 Aug; 16(suppl 3): 19-24.
34. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals Intern Med*.2010 Jul 6;153(1):23–33.
35. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board, et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: A position statement by the anaemia working group of European renal best practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant*.2009 Feb; 24:348-54.
36. Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: A position statement by ERBP following publication of the trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant*.2010 Sep;25(9):2846-50.
37. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*.2012 Aug;2(4):288-335.
38. Portolés JM, de Francisco AL, Górriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, et al. Maintenance of target hemoglobin level in stable

- hemodialysis patients constitutes a theoretical task: A historical prospective study. *Kidney Int Suppl.*2008 Dec;74 Suppl 111:S82-7.
39. Kalantar-Zadeh K and Aronoff G. Hemoglobin Variability in Anemia of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.*2009 Mar;20 (3):479–87.
 40. Gilg J, Evans R, Rao A and Williams AJ. UK Renal Registry 17th Annual Report: Chapter 7 Haemoglobin, Ferritin and Erythropoietin amongst UK Adult Dialysis Patients in 2013: National and Centre-specific Analyses. *Nephron.*2015 Jan;129 Suppl 1:143-67.
 41. Handelman G, Kotanko P, Cisternas M, Hoenich N, Usvyat L, Kuhlmann M, et al. Hospitalization and Mortality in Hemodialysis Patients: Association with Hemoglobin Variability. *Blood Purif.*2013 Aug; 35(4):247–57.
 42. Locatelli F, De Francisco A, Deray G, Fliser D, Armstrong G, Dougherty F, et al. Mortality and Cardiovascular Morbidity Associated with Haemoglobin Levels: A Pooled Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nephron Clin Pract.*2014;128(3-4):323–32.
 43. Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs.*2013 Feb;73(2):117–30.
 44. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database System Rev.*2016 Jan 20;1: CD003266. doi: 10.1002/14651858.CD003266.pub3
 45. Collister D, Rigatto C and Tangri N. Anemia management in chronic kidney disease and dialysis: a narrative review. *Curr Opin Nephrol Hypertens.*2017 May;26(3):214-218.
 46. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clin Pharmacol Ther.*1991 Dec;50(6):702–12.

47. Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*.1999 Nov; 10(11):2392–5.
48. Padhi D, Ni L, Cooke B, Marino R, Jang G. An extended terminal half-life for darbepoetin alfa: results from a singledose pharmacokinetic study in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *Clin Pharmacokinet*.2006 May;45(5):503-10.
49. Macdougall IC, Robson R, Opatrna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*.2006 Nov;1(6):1211–5.
50. Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*.2014 Dec 8; 12:CD010590. doi: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
51. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it?. *Clin J Am Soc Nephrol*.2008 Jan; 3(1):174–8.
52. Wilson P and Wood C. Biosimilar ESAs: a comparative review. *J Ren Care*.2015 Mar; 41(1):53-61.
53. Fishbane S and Shah HH. The emerging role of biosimilar epoetins in nephrology in the United States. *Am J Kidney Dis*.2015 Apr; 65(4):537-42.
54. Kalantar-Zadeh K. History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol*.2017 Mar; 45(3):235-47.
55. Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V and Weise M. Interchangeability of Biosimilars: A European Perspective. *BioDrugs*.2017 Apr;31(2):83-91.

56. Fan Q, Leuther KK, Holmes CP, et al. Preclinical evaluation of Hematide, a novel erythropoiesis stimulating agent, for the treatment of anemia. *Exp Hematol.*2006 Oct;34(10):1303-11.
57. Kotarek J, Stuart C, De Paoli SH, Simak J, Lin TL, Gao Y, et al. Subvisible Particle Content, Formulation, and Dose of an Erythropoietin Peptide Mimetic Product Are Associated With Severe Adverse Postmarketing Events. *J Pharm Sci.*2016 Mar; 105(3):1023-7.
58. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.*2010 Jul;299: F1–F13.
59. Del Vecchio L and Locatelli F. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia. *Expert Opin Biol Ther.*2014 May;14(5):687-96.
60. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus S, Tyson Lee, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant.*2015 Oct;30: 1665–73.
61. Gupta N and Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis.*2017 Jun;69(6):815-26.
62. Coyne DW, Goldsmith D and Macdougall IC. New options for the anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.*2017 Dec; 7(3):157-63.
63. Nakanishi T, Kimura T, Kuragano T. The Heparin-Anemia Axis: Pathogenesis of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.*2019 Apr; 198:124-34. doi: 10.1159/000496636
64. Malyszko J, Malyszko JS, Matuszkiewicz-Rowinska J. Heparin as a therapeutic target for anemia and inflammation associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Ther Targets.*2019 May; 23(5):407-421.

65. Jelkmann W. The ESA scenario gets complex: from biosimilar epoetins to activin traps. *Nephrol Dial Transplant*.2015 Apr;30(4):553-9.
66. Jelkmann W. Activin receptor ligand traps in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*.2018 Sep; 27(5):351-7.
67. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
68. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*.2003 Sep 6;327(7414):557-60.
69. Hays RD, Kallich JD, Mapes D, Coons SL, Amin N, Carter WB, et al. *Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFT M), Version 1.3: A manual for use and scoring*. 1997 [2015 December 9]. Available from: www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2006/P7994.pdf.
70. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?. *BMJ*.2008 May 3;336(7651):995–8.
71. UMHS. *Management of Chronic Kidney Disease*. [Online]. Michigan; 2014 [cited 2014 July 19]. Available from: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/kidney/CKD.pdf>.
72. *Chronic Kidney Disease - Identification, Evaluation and Management of Adult Patients*. [Online]. British Columbia; 2014 [cited 2015 July 22]. Available from: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/chronic-kidney-disease>
73. U.S. Department of Veterans affair. *Management of Chronic Kidney Disease (CKD) in Primary Care* [Online]. EEUU; 2014. [cited 2015 July 27]. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/CKD/>

74. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*. 2008 Nov 18;179(11):1154–62.
75. Japanese Society of Nephrology. Evidence-based practice guideline for the treatment of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2009 Dec;13(6):537–66.
76. Indian CKD Guideline Workgroup. Indian Chronic Kidney Disease Guidelines. [Online]. Indian; 2013 [cited 2016 June 20]. Available from: http://isn-india.org/images/CKD_1.pdf.
77. Sistema General de Seguridad Social. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. [Internet]. Colombia; 2016 [citado 28 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Otros_conv/GPC_e_renal/gpc_e_renal.aspx.
78. Sociedad Peruana de Nefrología. Guía clínica para identificación, evaluación y manejo inicial del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención. [Internet]. Perú; 2010 [citado 25 de mayo de 2015]. Disponible en: <https://www.spn.pe/guias.php>.
79. Guide du parcours de soins – Maladie Rénale Chronique de l’adulte. [Online]. France; 2012 [cited 2015 June 25]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241102/fr/guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique-de-l-adulte.
80. Northern Ireland Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease (CKD). [Online]. Belfast; 2015 [cited 2015 September 28]. Available from: <https://rqia.org.uk/what-we-do/rqia-s-funding-programme/guidelines/2015-16/>
81. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. [Online]. Scotland; 2008 [2015 May 19]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/archived-guidelines.html>.

82. Alcázar R, Orte L, González E, Gorriz J, Navarro J, Martín de Francisco A y Otros. Documento de consenso SENsemFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*.2008 Julio;28(3):273–82.
83. Nederlandse Federatie voor Nefrologie. Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade. [Online]. Nederland; 2009 [cited 2015 May 18]. Available from: <http://docplayer.nl/629519-Richtlijnvoor-de-behandeling-van-patienten-met-chronische-nierschade-cns.html>.
84. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana. [Internet]. México; 2009 [citado 15 de mayo de 2015]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/335_IMSS_09_Enfermedad_Renal_Cronica_Temprana/EyR_IMSS_335_09.pdf.
85. Guía de práctica clínica sobre prevención y detección precoz de la enfermedad renal crónica en adultos en el primer nivel de atención. [Internet]. Buenos Aires; 2010 [citado 25 de mayo de 2015]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica>.
86. Prevención de enfermedad renal crónica. [Internet]. Santiago; 2010 [citado 25 de mayo de 2015]. Disponible en: <http://diprece.minsal.cl/leinformamos/auge/acceso-guias-clinicas/>
87. Management of chronic kidney disease in adults. [Online]. Malaysia; 2011 [cited 2015 June 20]. Available from: <http://www.msn.org.my>.
88. MacGregor MS, Taal MW. Renal association clinical practice guideline on detection, monitoring and management of patients with CKD. *Nephron Clin Pract*.2011 May;118 Suppl 1:c71–100.
89. Ministero della Salute. Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale crónica nell'adulto. [Online]. Italia; 2012 [cited 2015 May 25]. Available from: <http://documenti.sinitaly.org/malattia-renale-cronica>.
90. Qaseem A, Hopkins RH Jr, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening Monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical

- practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17;159(12):835–47.
91. NICE. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. [Online]. London; 2014 [cited 2015 June 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>.
 92. SLANH. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención Diagnóstico y Tratamiento de los Estados 1–5 de la Enfermedad Renal Crónica. [Internet]. México; 2012 [citado 21 de Junio de 2015]. Disponible en: https://slanh.net/category/documentos/guias_slanh/.
 93. KHA-CARI Guidelines: Chronic Kidney Disease. [Online]. Australia; 2013 [cited 2015 May 25]. Available from: <http://www.cari.org.au>.
 94. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, 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 Aug 27;339(9):584-90.
 95. Linde T, Ekberg H, Forslund T, Furuland H, Holdaas H, Nyberg G, et al. The use of pretransplant erythropoietin to normalize hemoglobin levels has no deleterious effects on renal transplantation outcome. *Transplantation.* 2001 Jan 15;71(1):79-82.
 96. Tareeva IE, Nikolaev AI, Klepikov PV, Lashutin SV, Riabov SI, Shostka GD, et al. A multicenter trial of Recormon within the framework of international controlled research. *Ter Arkh.* 1992;64(8):59–62.
 97. Krivoshiev S, Todorov VV, Manitius J, Czekalski S, Scigalla P, Koytchev R, et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. *Curr Med Res Opin.* 2008 May; 24(5):1407–15.
 98. Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Pljesa S, Wolf-Pflugmann M, et al. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered

- subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Adv Ther.* 2010 Feb;27(2):105–17.
99. Wizemann V, Rutkowski B, Baldamus C, Scigalla P, Koytchev R, Epoetin Zeta Study Group. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment. *Curr Med Res Opin.* 2008 Mar;24(3): 625–37.
 100. Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, et al. Dose-finding, double-blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin (Chugai) in Japanese patients with end-stage renal disease. Research Group for Clinical Assessment of rhEPO. *Contrib Nephrol.* 1989;76:179–92.
 101. Teehan BP, Benz RL, Sigler MH, Brown JM. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy. *Sem Nephrol.* 1990 Mar;10(2 Suppl 1):28–34.
 102. Bahlmann J, Schoter KH, Scigalla P, Gurland HJ, Hilfenhaus M, Koch KM, et al. Morbidity and mortality in hemodialysis patients with and without erythropoietin treatment: a controlled study. *Contrib Nephrol.* 1991;88:90–106.
 103. Bennett WM. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 1991 Jan;1(7):990–8.
 104. Anonymous. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ.* 1990 Mar 3;300(6724):573–8.
 105. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000 Sep;58(3):1325–35.
 106. Morris KP, Sharp J, Watson S, Coulthard MG. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Arch Dis Child.* 1993 Nov;69(5):580–6.
 107. Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human

- erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *Am J Nephrol.*1992;12(5):303–10.
108. Nissenson AR, Korbet S, Faber M, Burkart J, Gentile D, Hamburger R, et al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.*1995 Jan;5(7):1517–29.
 109. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol.*2005 Jul;16(7):2180–9.
 110. Park GS, Pollock A. Reduction of transfusions in dialysis patients taking epoetin alfa in a placebo-controlled randomized clinical trial [abstract]. *Am J Kidney Dis.*2014 May;63(5): A88.
 111. Trembecki J, Kokot F, Wiecek A, Marcinkowski W, Rudka R. Improvement of sexual function in hemodialyzed male patients with chronic renal failure treated with erythropoietin (rHuEPO). *Przegl Lek.*1995;52(9):462–6.
 112. Institute of Medicine (US) Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al., editors. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/doi:10.17226/13058>
 113. Greenfield S. Clinical Practice Guidelines Expanded Use and Misuse. *JAMA.*2017 Feb 14;317(6):594-5.
 114. Murad MH. Clinical Practice Guidelines: A Primer on Development and Dissemination. *Mayo Clin Proc.* 2017 Mar;92(3):423-33.
 115. Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet].* Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto; 2016 [citado en

- febrero de 2018]. Disponible en: http://www.iacs.es/wp-content/uploads/2019/07/manual_gpc_completo.pdf.
116. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*.2010 Dec 14;182:E839–42.
 117. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. AGREE next steps consortium. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*.2016 Marzo 8. doi:10.1136/bmj.i4852
 118. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, Falavigna M, Santesso N, Mustafa R, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ*.2014 Feb 18;186(3):E123–E42.
 119. Chen Y, Yang K, Marušić A, Qaseem A, Meerpohl JJ, Flottorp S, et al. A Reporting Tool for Practice Guidelines in Health Care: The RIGHT Statement. *Ann Intern Med*.2017 Jan 17;166(2):128-32.
 120. United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. [Online]. EEUU; 2016 [cited 2016 September 19]. Available from: <https://www.usrds.org/2016/view>.
 121. Sekercioglu N, Al-Khalifah R, Ewusie J, Elias R, Thabane L, Busse J, et al. A critical appraisal of chronic kidney disease mineral and bone disorders clinical practice guidelines using the AGREE II instrument. *Int Urol Nephrol*.2017 Feb;49:273–84.
 122. Gagliardi A, Brouwers M. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open*.2015. e007047. doi:10.1136/bmjopen-2014-007047.

123. Patel V, Arocha J, Diermeier M, Greenes R, Shortliffe E. Methods of cognitive analysis to support the design and evaluation of biomedical systems. *J Biomed Inform.* 2001 Feb;34(1):52–66.
124. Gagliardi A, Brouwers M, Palda V, Lemieux-Charles L, Grimshaw J. How can we improve guideline use? A conceptual framework of implementability. *Implement Sci.* 2011 Mar 22;6:26. doi: 10.1186/1748-5908-6-26
125. Gagliardi A, Brouwers M, Bhattacharyya O, et al. A framework of the desirable features of guideline implementation tools (GIttools): Delphi survey and assessment of GIttools. *Implement Sci.* 2014 Aug 5;9:98. doi: 10.1186/s13012-014-0098-8
126. Kastner M, Bhattacharyya O, Hayden L, et al. Guideline uptake is influenced by six implementability domains for creating and communicating guidelines: a realist review. *J Clin Epidemiol.* 2015 May;68(5):498–509.
127. Brouwers M, Makarski J, Kastner M, et al. The guideline Implementability decision Excellence model (GUIDE-M): a mixed methods approach to create an international resource to advance the practice guideline field. *Implement Sci.* 2015 Mar 15;10:36. doi: 10.1186/s13012-015-0225-1
128. AGREE-REX Research Team (2019). The Appraisal of Guidelines Research & Evaluation—Recommendation EXcellence (AGREE-REX) [Online]. 2019 [2019 June 16]. Available from: <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-rex-recommendation-excellence/>
129. Jha V, Arici M, Collins AJ, et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a “kidney disease: improving global outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2016 Dec;90(6):1164–74.
130. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH and Tugwell P. *Clinical epidemiology: how to do clinical practice research*. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

131. Lefebvre C, Glanville J, Wieland S, Coles B and Weightman A. Methodological developments in searching for studies for systematic reviews: past, present and future? *Syst Rev.*2013 Sep 25;2:78. doi:10.1186/2046-4053-2-78
132. Li T, Vedula SS, Hadar N, Parkin C, Lau J, Dickersin K. Innovations in data collection, management, and archiving for systematic reviews. *Ann Intern Med.*2015 Feb 17;162(4):287-94.
133. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
134. Delgado-Rodríguez M and Sillero-Arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva.*2018 Oct;42(7):444-53.
135. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *CJASN.*2009 Apr;4(4):755–62.
136. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Gitlin M, Evans C, Mayne TJ. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis.*2010 Mar;55(3):535–48.
137. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.*2012 Jun;27(6):2418–25.
138. Vinhas J, Barreto C, Assunção J, Parreira L, Vaz A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Cli Pract.*2012 Feb;121(3-4): c95-101.
139. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013 Jan 9;346: e7586. doi: 10.1136/bmj.e7586

140. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gotzsche PC, Krleza-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of Internal Medicine*.2013 Feb 5;158(3):200–7.
141. Gabriel SE, Normand SL. Getting the methods right the Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. *N Engl J Med*.2012 Aug 30;367(9):787–90.
142. Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective. *JAMA*.2012 Apr 18;307(15):1636–40.
143. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Annals of Internal Medicine*.2004 Nov 16;141(10):781–8.
144. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*.2010 Mar 24;340:c869. doi: 10.1136/bmj.c869
145. Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database of System Rev*.2012 Nov 14;11. doi: 10.1002/14651858.MR000030.pub2
146. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, et al. Anemia in hemodialysis patients: Variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol*.1997 Dec;8:1921-9.
147. Coladonato JA, Frankenfield DL, Reddan DN, Klassen PS, Szczech LA, Johnson CA, et al. Trends in anemia management among US hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*.2002 May;13(5):1288-95.

148. Eschbach JW, Varma A, Stivelman JC. Is it time for a paradigm shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? *Nephrol Dial Transplant*.2002;17 Suppl 5:2-7.
149. Gascón A, Virto R, Lou LM, Pernaute R, Moreno R, Pérez J, et al. Study of immutable variables determining rHuEPO dose requirements on hemodialysis patients. *Nefrología*.2005;25(5):535-42.
150. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*.2008 Dec;74 Suppl 111:S75-81.
151. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*.2009 May;53:823-34.
152. Portolés JM, de Francisco AL, Górriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, et al. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: A historical prospective study. *Kidney Int Suppl*.2008 Dec;74 Suppl 111:S82-7.
153. Gilbertson DT, Hu Y, Peng Y, Maroni BJ, Wetmore JB. Variability in hemoglobin levels in hemodialysis patients in the current era: A retrospective cohort study. *Clin Nephrol*2017 Nov;88:254-65.
154. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults – Mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev*.2014 Mar;28:41-7.
155. Duncan JA, Levin A. Sex, haemoglobin and kidney disease: New perspectives. *Eur J Clin Invest*.2005 Dec;35 Suppl 3:52-7.
156. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. *Adv Data*.2004 Oct 27;347:1-7.
157. Ishani A, Guo H, Gilbertson DT, Liu J, Dunning S, Collins AJ, et al. Time to target haemoglobin concentration (11 g/dl) – Risk of hospitalization and mortality among incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*.2007 Aug;22:2247-55.

158. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. [Internet]. 2013 [citado 15 de Septiembre de 2015]. Disponible en: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_spanish.pdf?ua=1.
159. Levin A, Tonelli M, Bonventre J, Coresh J, Donner JA, Fogo AB, et al. Global kidney health 2017 and beyond: a roadmap for closing gaps in care, research, and policy. *Lancet*. 2017 Oct 21;390(10105):1888-1917. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30788-2.
160. McCullough KP, Morgenstern H, Saran R, Herman WH, Robinson BM. Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*. 2019 Jan;30(1):127-135.
161. Koc EM, Aksoy H, Ayhan Başer D, Baydar Artantaş A, Kahveci R. Quality assessment of clinical practice guidelines for management of type 2 diabetes mellitus: Assessment of type 2 diabetes mellitus guidelines. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 June;152:119-124.
162. Sabharwal S, Patel V, Nijjer S, Kirresh A, Darzi A, Chambers J, et al. Guidelines in cardiac clinical practice: evaluation of their methodological quality using the AGREE II instrument. *J R Soc Med*. 2013 Aug;106(8):315–22.
163. Ministerio de la Protección Social. Resolución N° 2378 de 2008 «Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos». *Diario Oficial N° 47.033 del 27 de junio de 2008*. p. 6-25
164. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Resolución 20764. Por la cual se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de eventos adversos en la fase de investigación clínica con medicamentos en humanos de que trata el artículo 146 del Decreto 677 de 1995. *Diario Oficial No. 48.109. Bogotá, D.C.:INVIMA; 2011*. p. 1-4.

10. APÉNDICE I

10.1. *Publicación I:* *Quality assessment of clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a systematic review.*

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Quality assessment of clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a systematic review



Jorge Coronado Daza^{1,2*} , Robin W. M. Vernooij^{3,4†}, Karla Salas^{5†}, Dimelza Osorio^{6†} and Gerard Urrútia Cuchi^{3,4,7†}

Abstract

Background: Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide public health problem. Clinical practice guidelines (CPGs) are being developed and implemented in order to improve clinical practice related to the detection and treatment of CKD. The objective of our study was to evaluate the quality of CPGs regarding the CKD and to examine whether there are factors which influence their quality.

Methods: A systematic search was conducted to identify all CPGs regarding the early diagnosis and treatment of CKD. The CPGs quality were evaluated by three reviewers using the AGREE II instrument to decide if the guidelines are recommended for their use in clinical practice.

Results: In total, 13 CPGs were identified: five from America, six from Europe, one from Asia, and one from Oceania. Five CPGs were recommended for their use in clinical practice; since all their domains achieved the medium or high category. Furthermore, six CPGs were recommended with modifications, as the stakeholders' involvement, applicability, and editorial independence domains were evaluated as low category. These domains, as well as the rigor of the development domain, reached the very low category in those CPGs that were not recommended for its use in clinical practice. In all CPGs, the domains with the lowest average were the stakeholder involvement and the applicability. When comparing the domains of the CPGs according to the origin, type of developer group, the checklist used during the development and the publication period, a significantly higher average in the domain stakeholder involvement was found in the CPGs from Asia and Oceania compared to the ones in Latin America. Additionally, a significantly higher average in the applicability domain was found in the CPGs developed by CPGs developer organizations compared to those developed by medical societies.

Conclusions: In total, 85% of the CPGs regarding CKD were recommended or recommended with modifications. The stakeholder involvement and applicability domains are assessed in the low category, which might affect the CPGs implementation. In order to save resources in low- and middle-income countries, an adaptation of the recommended CPGs should be considered.

Keywords: Chronic kidney disease, Clinical practice guidelines, Quality assessment, Early diagnosis

* Correspondence: jocodada@yahoo.es

†Robin W. M. Vernooij, Karla Salas, Dimelza Osorio and Gerard Urrútia Cuchi contributed equally to this work.

¹Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena 130014, Colombia

²Nefrología y Diálisis SAS, Cartagena 130001, Colombia

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Chronic kidney disease (CKD) is considered since 2005 a worldwide public health problem. Furthermore, since 2007, all countries have been urged to adopt actions for the control of CKD [1, 2]. The interest in establishing CKD as a public health issue was crucial to establish control measures and stopping the increase of CKD incidence. However, to date, there is no evidence stating that the use of control strategies has contributed to a decrease in the incidence of CKD. For instance, in the United States of America (USA), the incidence of CKD increased from 353 per million population (pmp) in 2005 to 370 pmp in 2014 [3].

One strategy to tackle the problem has been the development of CPGs for use of the stakeholders (physicians, patients, educators, health care providers, and government regulatory agencies). The main objectives of CPGs are the identification of the population at risk of CKD, early detection, and strategies to avoid the progression of the disease. To achieve these objectives, appropriate stakeholders must get involved in the development process of CPGs, as recommended by the AGREE (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) and its updated version, AGREE II [4, 5]. The AGREE II instrument was also created to help achieving adequate reporting of the development process and presentation of CPGs.

In two recent systematic reviews the quality of CPGs addressing CKD has been analysed. The AGREE II domains with the lowest scores are stakeholder's involvement and applicability [6, 7]. This is similar to CPGs evaluations in other diseases [8–10].

In this study, we present a quality assessment of CPGs regarding the early detection and management of CKD. Additionally, we evaluated whether there was a difference in the quality according to the region where the CPGs were developed, type of developer organization, self-assessment process in its development, and publication period.

Methods

We included national and regional CPGs for the early detection and management of CKD. We included CPGs which included: 1) recommendations based on systematic evidence synthesis; 2) employing a grading system to rate the quality of evidence, 3) published in English, Spanish or languages that were feasible to translate for the authors; and 4) published between 2008 and 2016.

CPGs identification

A systematic search was conducted in the main databases of organisations that develop or compile CPGs including: the Turning Research Into Practice (TRIP)

database, National Guideline Clearinghouse (via <https://www.ahrq.gov/topics/national-guideline-clearinghouse-ngc.html>), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Guidelines International Network (G-I-N), and the National Health System library of Spain. An additional search was conducted in the international nephrology societies or associations webpages of each country or region. Additionally, a systematic search was performed in MEDLINE and EMBASE, investigating the medical terms headers related to CKD, applying CPG filters.

Clinical practice guidelines assessment

Three authors independently (JC, RV, KS) assessed the quality of each CPG, under the guidance of an expert in Investigation Methodology (DO). The AGREE II instrument [5], which consists of 23 items organized in six domains, followed by 2 items of global score (overall assessment), was used. Each domain embraces a unique dimension in the CPG quality: scope and purpose, stakeholder(s) involvement, clarity of presentation, rigour of development, applicability, and editorial independence. The overall assessment includes a score for the general quality of the CPG and an assessment whether it is recommended for use in clinical practice. Each item was assessed using a 7-point scale (from 1 “strongly disagree” to 7 “strongly agree”), even if it was not applicable. The domain scores was expressed as a percentage over the highest possible score using the following formula:

$$\frac{\text{Obtained score} - \text{Minimum possible score}}{\text{Maximum possible score} - \text{Minimum possible score}}$$

The final score is the sum of the total scores assigned to each domain by each reviewer. The maximum possible score is 7 (strongly agree), multiplied by the number of items in the domain and the number of reviewers. The minimum possible score is 1 (strongly disagree) multiplied by the number of items in the domain and the number of reviewers. For the overall assessment, a score from 1 to 7 was consigned, as well as a recommendation regarding the use of the CPG in clinical practice classified as: recommended, recommended with modifications, and not recommended.

Data analysis

Descriptive statistics were applied to analyse every domain (percentage; mean and standard deviation; median and interquartile range). The mean of the domains score was categorized as high ($\geq 80\%$), medium (60–79%), low (40–59%), or very low ($\leq 40\%$). The overall mean of each of the CPGs domains were compared using Student's t-tests for independent samples (the test was two-tailed,

and statistical significance was considered for *P*-values of less than 0.05), according to: CPG region, developer group, use of a self-assessment instrument, and publication period (2008–2011 versus 2012–2016).

The degree of agreement between reviewers was determined by the measurement of intraclass correlation coefficient (ICC) and its 95% confidence interval. An ICC of > 0.9 was considered “very good”, between 0.71 and 0.9 “good”, between 0.51 and 0.7 “moderate”, between 0.31 and 0.5 “fair”, and < 0.31 “poor” or “non-existent”.

Results

The systematic search retrieved 893 records. After deleting duplicates and reviewing titles and abstracts, we identified 24 CPGs that were potentially eligible (Fig. 1). Consequently, after the full-text evaluation, 11 CPGs were excluded because they did not concern national CPGs, did not include recommendations regarding screening or early diagnosis of CKD, or did not present recommendations based on the evidence (Additional file 1). Finally, 11 national CPGs and two regional CPGs were included. The

CPGs included were from Scotland [11], Spain [12], Netherlands [13], Mexico [14], Argentina [15], Chile [16], Malaysia [17], England [18], Italy [19], Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) [20], Australasia [21], USA [22] and United Kingdom (NICE guideline) [23].

General characteristics of the 13 included CPGs are presented in Table 1. Six CPGs were developed in Europe (46.2%), four in Latin America (30.7%), one in Asia (7.7%), one in Oceania (7.7%), and one in the USA (7.7%). Eight CPGs (61.5%) were published between 2008 and 2011 and five between 2012 and 2016 (38.5%). Regarding the language, five CPGs were written in Spanish (38.4%), six in English (46.2%), one in Italian (7.7%), and one in Dutch (7.7%). Eight CPGs (61.5%) were issued by organizations that develop CPGs, three (23.1%) by medical societies, and two (15.4%) by medical societies with an organization dedicated to developing CPGs (15.4%). Concerning the CPG developer panel, 12 (92%) included nephrologists, four (30.7%) experts in methodology, and four (30.7%) the target population. During

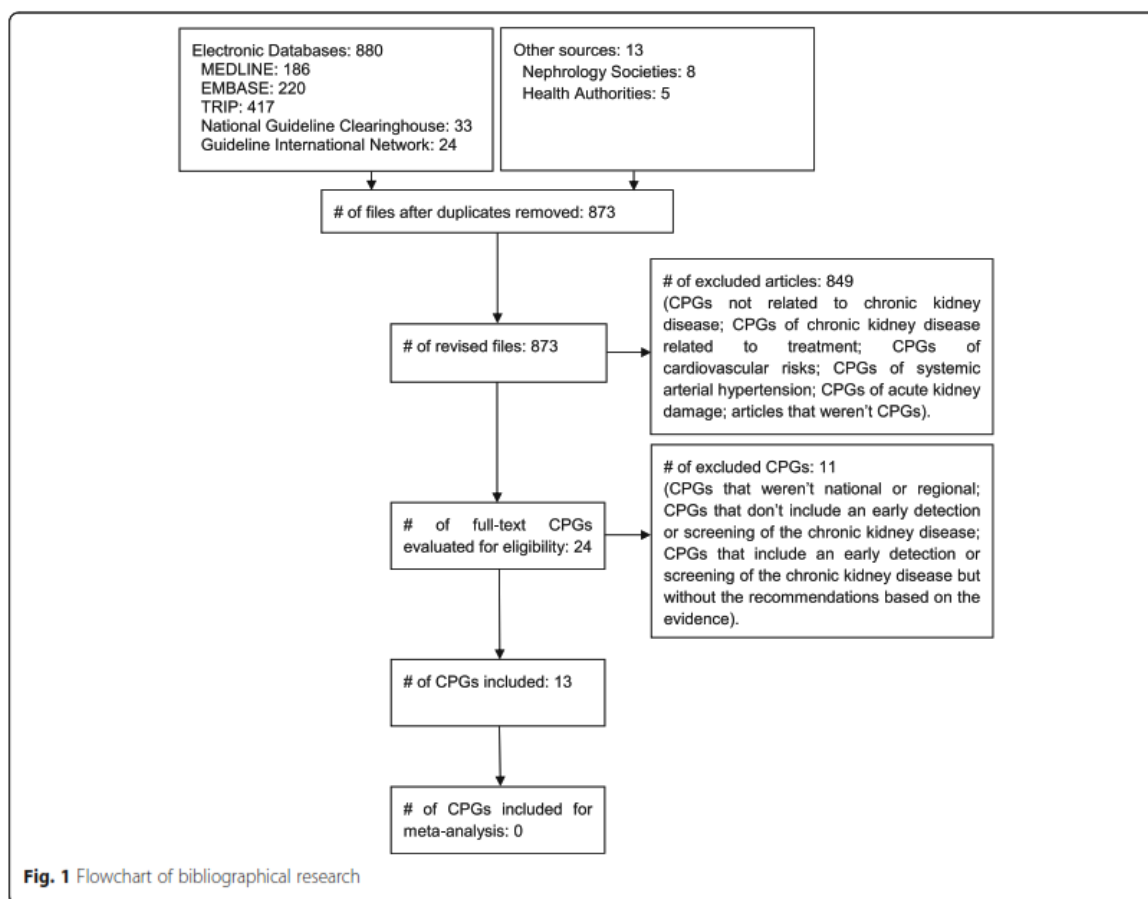


Table 1 General characteristics of the included guidelines

Guidelines name	Country	Year of publication	Language of publication	Type of Guideline Developers	The GDG include nephrologists	The GDG include methodologists	The GDG include target population	Checklist	Grading system	Adapted
Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. A National Clinical Guideline	Scotland	2008	English	^a Organization	YES	NO	YES	NO	SIGN	NO
Guías SEN para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) Avanzada y Pre-Diálisis	España	2008	Spanish	^b Medical society	YES	NO	NO	NO	Adapted of CTFPHC	NO
Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS)	Netherlands	2009	Dutch	Medical society	YES	NO	NO	NO	Not specified	NO
Prevenición Diagnóstico y Tratamiento de la ERC Tempriana	México	2009	Spanish	Organization	YES	YES	NO	NO	Several	YES
Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la ERC en Adultos en el Primer Nivel de Atención	Argentina	2010	Spanish	Medical society and organization	YES	NO	NO	NO	SIGN	YES
Guía Clínica Prevención de ERC	Chile	2010	Spanish	Organization	YES	NO	NO	NO	Ministry of Health	YES
Management of chronic kidney disease in adults	Malaysia	2011	English	Organization	YES	YES	NO	NO	Modified SIGN, CTFPHC	NO
Renal Association Clinical Practice Guideline on Detection Monitoring and Management of Patients with CKD	England	2011	English	Organization	YES	NO	NO	AGREE	GRADE	NO
Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto	Italy	2012	Italian	Organization	YES	YES	YES	Checklist: SNLG-ISS	Several	YES
Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1–5 de la ERC	Latino América	2012	Spanish	Medical society and organization	YES	NO	NO	NO	GRADE	YES
KHA-CARI Guidelines: Chronic Kidney Disease	Australasia	2013	English	Organization	YES	NO	YES	NO	GRADE	NO
Screening, Monitoring, and Treatment of stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians	United States	2013	English	Medical society	NO	YES	NO	NO	ACP	NO
Chronic kidney disease	United Kingdom	2014	English	Organization	YES	NO	YES	NICE	NICE	NO

^aGovernment agencies, disease-specific organizations, non-profit health delivery systems, guidelines development agencies; ^bProfessional associations; GDG Guideline Development Group, AGREE Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation, SNLG-ISS Sistema nazionale linee guida (National Guideline System), SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, CTFPHC Canadian Task Force on Preventive Health Care, GRADE Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation, KHA-CARI Kidney Health Australia – Caring for Australasians with Renal Impairment, ACP American College of Physicians, NICE National Institute for Health and Clinical, ERC Enfermedad renal crónica (Chronic kidney disease)

the CPGs development process, only three CPGs (23.1%) used a checklist to verify if they were fulfilling the requirements that a CPG should have. The system used to classify the quality of evidence and the strength of the recommendations differed among the included CPGs; three (23.1%) used the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) system, three used the CPG developers' own system (23.1%), three used mixed systems (23.1%), two (15.4%) the SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) tool, one (7.7%) used CTFPHC (Canadian Task Force on Preventive Health Care) system, and one did not specify the used system (7.7%). Five CPGs (38.5%) were adapted from international CPGs: all four Latin America and one European.

CPGs quality general assessment

The degree of agreement between the three reviewers was good, with an ICC of 0.88 (95% CI: 0.67–0.96) for the overall score. The CPG quality score varied from 3 to 7 and the reviewers recommended five CPGs (38.5%; CPG scores between 5 and 7: Scotland, Malaysia, Australasia, USA and United Kingdom). Six CPGs were recommended with modification (46.1%; CPG scores between 4 to 5: Mexico, Argentina, Chile, England, Italy and SLANH), and two CPGs were not recommended (15.4%; CPG scores between 3 to 4: Spain and Netherlands). The average score of each domain of all included CPGs and their respective recommendation can be observed in Table 2, and Fig. 2.

Domain 1: scope and purpose

This domain refers to the CPG general objective, the specific health aspects, and the population to whom this CPG is intended (items 1–3). The overall average score was 80.1% (median = 88.9%; interquartile range (IQR), 50 to 98.2%). Furthermore, 61.5% of the included CPGs had an average score of 80% or higher, which is considered high category. The average score of the recommended CPGs was 93, 77.5% for the CPGs recommended with modifications, and 62% for the CPGs that were not recommended.

Domain 2: stakeholder involvement

This domain refers to the degree to which stakeholders have developed the CPG and the representation of the points of view of the intended users (items 4–6). The overall average was 58.2% (median = 59.3%; IQR, 27.8 to 94.4%). Furthermore, 15.3% of the CPGs were evaluated as high category, 15.3% as medium category, and 69.4% as low or very low category. The CPGs that were recommended had an average score of 74.4%, the CPGs recommended with modifications scored 53.4%, and the CPGs that were not recommended scored 39.8%.

Domain 3: rigour of development

The rigour of development domain considers the process used to gather and synthesize the evidence, the methods to formulate the recommendations, and the updating process (items 7–14). The overall average score was 64.9% (median = 68.4%; IQR, 22.9 to 93.1%). Furthermore, 38.4% of the CPGs were considered within the high category, 23% within the medium category, and 38.6% within the low or very low category. The average score of the CPGs that were recommended for use in clinical practice was 85.3%, for CPGs recommended with modifications was 61.7%, and for those not recommended 31.9%.

Domain 4: clarity of presentation

The clarity of presentation domain refers to the language, structure, and the CPGs format (items 15–17). The overall average was 88.9% (median = 92.59%; IQR, 62.96 to 96.3%). In total, 92.3% of the CPGs were considered within the high category. The average score of the CPGs recommended for use in clinical practice was 93.3%, for those recommended with modifications 91%, and for those not recommended 72.2%.

Domain 5: applicability

This domain is related to the barriers and facilitators to its implementation, strategies to improve uptake, and resource implications when applying the CPGs (items 18–21). The overall average score was 47.9% (median = 43.75; IQR, 2.78 to 87.5%). In total, 23% of the CPGs were assessed as the high category, 15.3% as the medium category, and 61.7% as the low or very low category. The average score of the recommended CPGs was 69.4%, for those recommended with modifications 45.8%, and for those not recommended 6.9%.

Domain 6: editorial independence

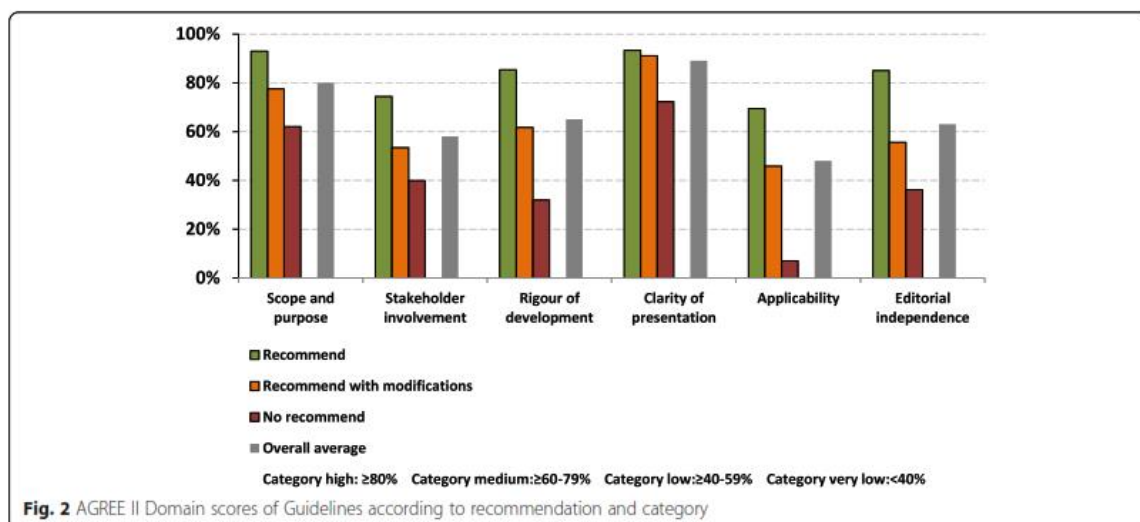
Finally, the editorial independence domain refers to the conflicts of interest of the panel members and the role of the funding body (items 22–23). The overall average was 62.7% (median = 59.72%; IQR, 19.44 to 94.44%). In total, 23% of the CPGs were in the high category, 30.7% in the medium category, and 46.3% in the low or very low category. The average score of the recommended CPGs was 85%, those recommended with modifications scored 55.6%, and those not recommended scored 36.1%.

CPGs assessment according to recommendation

When comparing the AGREE II domains between the recommended CPGs and the CPGs recommended with modifications, we found a significant difference in the stakeholder involvement (74.4 ± 14.3 vs. 53.4 ± 8.2 respectively; $p = 0.013$), rigor of development (85.3 ± 5

Table 2 Domain-standardized scores of each clinical practice guidelines, as assessed using the Appraisal of Guidelines Research Instrument

Guideline / Country or Region	Scope and Purpose (%)	Stakeholder Involvement (%)	Rigor of Development (%)	Clarity and Presentation (%)	Applicability (%)	Editorial Independence (%)	Overall Mean (%)	Recommendation
Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease. A National Clinical Guideline: Scotland	94.44	94.44	87.50	92.59	79.17	86.11	89.04	Recommended
Guías SEN para el manejo de la Enfermedad Renal Crónica Avanzada y Pre-Diálisis: España	64.81	27.78	22.92	81.48	11.11	19.44	37.92	Not recommended
Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS): Netherlands	59.26	51.85	40.97	62.96	2.78	52.78	45.10	Not recommended
Prevenção Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica: Temprana: México	98.15	59.26	76.39	92.59	40.28	58.33	70.83	Recommended with modifications
Guía de Práctica Clínica sobre Prevención y Detección Precoz de la Enfermedad Renal Crónica en Adultos en el Primer Nivel de Atención: Argentina	90.74	59.26	73.61	88.89	52.78	66.67	71.99	Recommended with modifications
Guía Clínica Prevención de Enfermedad Renal Crónica: Chile	88.89	57.41	49.31	92.59	84.72	55.56	71.41	Recommended with modifications
Management of chronic kidney disease in adults: Malaysia	94.44	62.96	81.25	94.44	87.50	72.22	82.14	Recommended
Renal Association Clinical Practice Guideline on Detection, Monitoring and Management of Patients with CKD: England	59.26	38.89	50.69	90.74	47.22	61.11	57.99	Recommended with modifications
Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto: Italy	50.00	48.15	63.19	88.89	30.56	55.56	59.06	Recommended with modifications
Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención Diagnóstico y Tratamiento de los Estados 1–5 de la Enfermedad Renal Crónica 2012: Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión Arterial (SLANH)	77.78	57.41	56.94	92.59	19.44	36.11	56.71	Recommended with modifications
KHA-CARI Guidelines: Chronic Kidney Disease: Australasia	92.59	74.07	81.94	90.74	61.11	77.68	79.69	Recommended
Screening, Monitoring and Treatment of stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians: United States of America (USA)	88.89	59.26	82.64	96.30	33.33	94.44	75.81	Recommended
Chronic kidney Disease: United Kingdom	94.44	81.48	93.06	92.59	86.11	94.44	90.35	Recommended
Mean (SD)	80.09 (17.12)	58.18 (17.38)	64.87 (21.19)	88.89 (8.97)	47.92 (30.39)	62.73 (22.3)		
Median (range)	88.89 (50–98.15)	59.26 (27.78–94.44)	73.61 (62.96–96.30)	92.59 (27.78–94.44)	45.83 (2.78–87.50)	61.11 (19.44–94.44)		



vs. 61.7 ± 11.5 respectively; $p = 0.002$), and the editorial independence domains (85.0 ± 10 vs. 55.6 ± 10.4 respectively; $p = 0.001$). Between the recommended CPGs and the CPGs that were not recommended there was a statistically significant difference in all domains. A statistically significant difference was found between the CPGs recommended with modifications compared to those not recommended in the rigor of development (61.7 ± 11.5 vs.

31.9 ± 12.3 respectively; $p = 0.02$) and clarity of presentation domains (91.1 ± 1.8 vs. 72.2 ± 13.1 respectively; $p = 0.006$).

CPGs assessment according to subgroups

The overall averages and the domain score of the included CPGs according to each subgroup are described as follows and resumed in Table 3.

Table 3 AGREE II domain scores of Guidelines according to different subgroups

Subgroup	Scope and Purpose Mean ± SD	Stakeholder Involvement Mean ± SD	Rigor of Development Mean ± SD	Clarity and Presentation Mean ± SD	Applicability Mean ± SD	Editorial Independence Mean ± SD	Overall Mean ± SD
Region							
Latinoamérica	88.89 ± 8.42	58.34 ± 1.07	64.06 ± 13.06	91.67 ± 1.85	49.31 ± 27.32	54.17 ± 12.93	67.74 ± 7.36
Europe	70.37 ± 19.24	57.10 ± 25.64	59.72 ± 27.14	84.88 ± 11.5	42.83 ± 34.57	61.57 ± 26.73	62.74 ± 22.13
Asia+Oceania	93.52 ± 1.31	68.52 ± 7.85	81.60 ± 0.49	92.59 ± 2.62	74.31 ± 18.66	74.95 ± 3.86	80.91 ± 1.73
Developers							
Medical societies	70.99 ± 15.75	46.30 ± 16.46	48.84 ± 30.63	80.25 ± 16.7	15.74 ± 15.8	55.56 ± 37.58	52.94 ± 20.12
Organization	84.03 ± 18.49	64.58 ± 18.05	72.92 ± 16.59	91.90 ± 1.7	64.58 ± 22.89	70.13 ± 14.9	74.69 ± 13.00
Medical societies and organization	84.26 ± 9.17	58.33 ± 1.31	65.28 ± 11.79	90.74 ± 2.62	36.11 ± 23.57	51.39 ± 21.61	64.35 ± 10.80
Self-assessment							
Yes	67.90 ± 23.45	56.17 ± 22.4	68.98 ± 21.77	90.74 ± 1.85	54.63 ± 28.51	70.37 ± 21.03	68.13 ± 19.27
No	85.00 ± 13.31	60.37 ± 16.71	65.35 ± 21.68	88.52 ± 9.83	47.22 ± 30.85	61.93 ± 22.67	68.07 ± 16.44
Year of publication							
2008–2011	81.25 ± 16.98	56.48 ± 19.47	60.33 ± 22.67	87.04 ± 10.52	50.70 ± 32.32	59.03 ± 19.23	65.80 ± 17.60
2012–2016	80.74 ± 18.36	64.07 ± 13.46	75.55 ± 14.97	92.22 ± 2.75	46.11 ± 27.12	71.65 ± 25.48	71.72 ± 14.98
Recommendation							
Recommended	92.96 ± 2.41	74.44 ± 14.25	85.28 ± 4.99	93.33 ± 2.11	69.44 ± 22.76	84.98 ± 9.96	83.41 ± 6.19
Recommended with modifications	77.47 ± 19.08	53.40 ± 8.23	61.69 ± 11.46	91.05 ± 1.82	45.83 ± 22.46	55.56 ± 10.39	64.17 ± 7.97
Not recommended	62.04 ± 3.93	39.81 ± 17.02	31.94 ± 12.77	72.22 ± 13.09	6.94 ± 5.89	36.11 ± 23.57	41.51 ± 5.07

CPGs assessment according to the region

Out of the six CPGs developed in Europe, two were recommended (Scotland and United Kingdom), two recommended with modifications (England and Italy), and two were not recommended (Spain and Netherlands). The four Latin American CPGs (Mexico, Argentina, Chile and SLANH) were all recommended with modifications. The CPGs from Asia (Malaysia), Oceania (Australasia) and USA were all recommended. When comparing the domain scores of the CPGs from Asia and Oceania with the Latin American CPGs, we found a statistically significant difference in the stakeholder involvement domain (68.5 ± 7.9 vs. 58.3 ± 1 respectively; $p = 0.04$), however, when comparing with the European CPGs, no difference was found (68.5 ± 7.9 vs. 57.1 ± 25.6 respectively; $p = 0.57$).

In Latin American CPGs, the domains with the lowest scores were stakeholder involvement, applicability, and editorial independence. Similarly, in European CPGs, the domains with the lowest scores were stakeholder involvement and applicability. When comparing Latin American and European CPGs, we found no significant difference in the AGREE II domains.

CPGs assessment according to the types of development groups

In total, three CPGs were developed by medical societies (Spain, Netherlands and USA), two were developed jointly by medical societies and organizations that develop CPGs (Argentina and SLANH) and the remaining eight CPGs by organizations responsible for developing CPGs.

For the organizations that develop CPGs and medical societies, the domains with the lowest scores were stakeholder involvement and applicability. When comparing these domains between the organizations that develop CPGs and medical societies, no statistically significant difference was found in the stakeholder involvement (64.6 ± 18.1 vs. 46.3 ± 16.5 respectively; $p = 0.16$) domain, however, we found a difference in the applicability domain (64.58 ± 22.9 vs. 15.74 ± 15.8 respectively; $p = 0.009$).

CPGs assessment according to the self-assessment during the process of development

Three CPGs (23%) used a checklist during the development process to verify if they were fulfilling reporting requirements (England, Italy and United Kingdom). The overall score of the CPGs that self-assessed the fulfillment of the requirements was 68.1 ± 19.3 compared to the overall score of 68.1 ± 16.4 for the CPGs that did not self-assess their reporting ($p = 0.10$). In both groups, the domains with the lowest scores were stakeholder involvement and applicability with no significant statistical difference between them.

CPGs assessment according to the time period of publication

For the period between 2008 and 2011, eight CPGs (61.5%) were published, out of which two were recommended, four were recommended with modifications, and two were not recommended. In the time frame between 2012 and 2016, five CPGs (38.5%) were published, out of which three were recommended and two were recommended with modifications.

The overall average score of the CPGs published in the period between 2008 and 2011 was 65.8 ± 17.6 and for the CPGs published in the period between 2012 and 2016 it was 71.7 ± 15 ($p = 0.55$). In both periods, the domains with the lowest scores were stakeholder involvement and applicability with no significant statistical difference between them.

Synthesis of recommendations for chronic kidney disease

We identified general recommendations for CKD in the included CPGs: early diagnosis, investigations or diagnostic test, interventions for slowing the progression and criteria for referral to the nephrologist (Table 4). For the early diagnosis of CKD, all CPGs recommended to study CKD in patients with diabetes mellitus and systemic arterial hypertension. Furthermore, the majority of the CPGs stated that patients with cardiovascular diseases, systemic diseases that affect the kidney and family history of end-stage kidney disease must be investigated.

To evaluate the presence of CKD, all CPGs recommended estimating the glomerular filtration with the formulas based in the serum creatinine and to measure the albuminuria. The formula most used to estimate the glomerular filtration is MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

To avoid the progression of CKD, all CPGs recommended stabilizing the arterial pressure and using angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptors blockers. The majority of the CPGs recommended controlling proteinuria, stabilize weight, avoid smoking, and controlling lipids.

Eleven (85%) included CPGs reported criteria to obtain a referral to the nephrology department, this concerns especially patients with a low estimated glomerular filtration and proteinuria or albuminuria. The majority of the CPGs (73%) recommend a referral to a nephrologist when the estimated glomerular filtration is below $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$.

Discussion

The 13 CPGs focused on the early detection of the CKD and included in this study represent the current scenario worldwide, since we included CPGs published between 2008 and 2016 in different languages, with a geographical variation over all continents.

Table 4 General guidelines recommendations for chronic kidney disease

	Number	Percent
Screening for Chronic Kidney Disease (CKD)		
Diabetes mellitus	13	100
Hypertension	13	100
Cardiovascular disease	11	85
Family history of end-stage kidney disease	10	77
Multisystem diseases with potential kidney involvement	8	62
Structural renal tract disease	8	62
Chronic use of nephrotoxic drugs	6	46
Proteinuria	6	46
Aged over 60 years	4	31
Isolated Hematuria	3	23
Low socioeconomic status	3	23
Cigarette smoking	3	23
Obesity	1	8
Investigations for CKD		
Creatinine-based equations for estimation renal function	13	100
^a MDRD	11	85
Cockcroft Gault	6	46
^b CKD-EPI	4	31
Albuminuria	13	100
Proteinuria	10	77
Hematuria	5	39
Renal ultrasound	2	15
Interventions for slowing the rate of progression of CKD		
Optimal blood pressure range	13	100
Use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers	13	100
Optimal proteinuria reduction	12	92
Optimal weight	12	92
Smoking cessation	12	92
Lipid lowering with statin therapy	12	92
Sodium restriction	10	77
Exercise	10	77
Optimal glycemic control	9	69
Patient education	5	39
Moderate intake of alcohol	4	31
Referral to the nephrologist		
Statement of criteria for referral	11	85
Reduced glomerular filtration rate or creatinine clearance	11	100
< 30 mL/min/1.73m ²	8	73
< 60 mL/min/1.73m ²	2	18

Table 4 General guidelines recommendations for chronic kidney disease (Continued)

	Number	Percent
< 45 mL/min/1.73m ²	1	9
Proteinuria or albuminuria	11	100
Glomerular hematuria	8	73

^aModification of Diet in Renal Disease^bChronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Our review shows that the majority of CPGs focused on the early diagnosis of the CKD are of good quality and developed by organizations that develop CPGs. The recommended CPGs have a medium to high score in all the domains. The CPGs recommended with modifications only have a medium to high score on scope and purpose, rigor of development and clarity of presentation domains. However, the domains on the stakeholder involvement, applicability and editorial independence did not reach a score of medium category.

Comparison with the existing literature

In general, all CPGs have their lowest averages in the stakeholder involvement, applicability and editorial independence domains, which could partly explain why the incidence of the CKD hasn't decreased [3]. In the review by López-Vargas et al., regarding the CPGs published between 2002 and 2011, similar results have been found [6]. The domains with the lowest average were stakeholder involvement, applicability, and editorial independence. The review of Sekercioglu et al., regarding CPGs published between 2003 and 2015 that focused in the alterations in the bone mineral metabolism in CKD, reported as well that the domains with the lowest averages (all being in the category very low) were stakeholder involvement, applicability, and editorial independence [7]. Our results are similar to those found by Gagliardi and Brouwers; they analyzed systematic reviews regarding different pathologies, which included CPGs published since 2008, finding that the three domains with the lowest scores were stakeholder involvement, applicability, and editorial independence. Among the factors associated with the applicability, there was a significantly higher average in the CPGs elaborated by groups that develop CPGs. Unlike our study, they found a significantly higher average in the CPGs that were published between 2010 and 2012. In their conclusions, they state that the applicability of the CPGs has not increased in relation to the those published before 2008 and that the cost to elaborate CPGs is not being rewarded by their applicability [24].

Strategies for implementation the CPGs

The findings of our review and those of others point to the same weakness in the current CPGs. Due to the

weaknesses in the implementation, the recommendations with the best evidence are not being used fully in the daily practice. This, as we mentioned before, can be one of the determining factors in the increasing incidence of CKD, despite the existing recommendations in the CPGs regarding prevention. To enhance the applicability of the CPGs, it has been recommended, among other strategies, to endow clinics with instruments that facilitate the implementation of these CPGs. The idea is to simplify the recommendations to be executed and to achieve the facilitation of the application and understanding of the patients and the healthcare providers [25, 26]. In a recent study, all ideal characteristics for a CPGs' implementation instrument were explored, and identified 12 items. Among these items, the following were highlighted: identification of target users; involvement of target users were in the tool development; and conduction of pilot-test of the tool in target users [27]. Kastner et al. found that the factors associated with the implementation of the CPGs are the ones related to the creation of the content of the CPG and the proper communication of its content [28]. In relation to the content, they consider the stakeholder involvement and the feasibility important among others, similarly to our study. Another study was executed to develop a model based in the evidence for the implementation of the CPGs of clinical practice. Based on their results, the GUIDE-M (Guideline Implementability Decision Excellence Model) was created with the purpose of helping organizations that developed CPGs to create CPGs with recommendations easier to implement, facilitate the users' adoption and to motivate researchers for deeper investigations in the topic [29].

On the other hand, the AGREE II instrument has been used more as an instrument for assessing CPGs' quality despite the fact that it was also created to help achieve the requirements of the development and presentation of the CPGs. In our study, we reported that only 23.1% (3/13) of the CPGs, performed a process of self-assessment or compliance verification of the requisites needed for the development of the CPG, hence this could have influence the low scores of the stakeholder involvement and applicability domains. In 2016 the AGREE Reporting Checklist was published, which seeks, among its objectives, to help the CPGs' developers take into account each of the quality requirements proposed in AGREE II [30]; with the use of this instrument, it would be possible in future CPGs to overcome the weaknesses found in our study and in the other ones aforementioned. Within the AGREE platform, a research project is registered to create a new instrument that complements AGREE II, which has been named AGREE-REX (Appraisal of CPGs REsearch and Evaluation – Recommendations EXcellence) [31]. The purpose of this project is to create an instrument that

is useful for the development, report and evaluation activities related to the credibility, optimization, reliability and implementability of the CPGs recommendations. It is expected to be ready for publication in the following years.

Implications for clinical practice

The general recommendation especially in low- and middle-incomes countries, is the adaptation of high quality CPGs to their context by using recommendations based in the best evidence available and focused in the early diagnosis of the CKD [32]. Ours results allow the endorsement of the CPGs developed in Scotland, Malaysia, Australasia and the United Kingdom (NICE guideline) to support other developer groups to create their own CPGs or adapt them to their context. For this last purpose, the CPG from the USA is not endorsed due to a low and very low score on the stakeholder involvement and applicability domains, respectively.

We considered that the adapted CPGs from Mexico, Argentina, Chile, Italy and SLANH have recommendations of utility in their context but they require an improvement in the domains stakeholder involvement and applicability in future updates so they can truly contribute to make an impact over the incidence of the CKD.

Strengths and weaknesses

As far as we know, our study represents the first analysis published on CPGs quality over the last 8 years worldwide, with no restriction regarding language, focused on the early diagnosis of the CKD including recommendations based on the latest evidence. Among the strengths, we included a systematic search of the published CPGs, a high degree of agreement among reviewers, a great expertise of methodological experts in the evaluation of CPGs using the AGREE II instrument. Additionally, two of the reviewers are specialists in the area of nephrology. We highlight as a strength the fact that the nephrologist reviewers work in different continents and are native from different countries.

Among the weaknesses, we mentioned that our inclusion criteria only admitted potentially high quality CPGs, which can be a selection bias. Although no quality threshold has been established in the AGREE II instrument, we accepted as satisfactory an average score of 60% or more in the domains, which may be argued by other authors.

Conclusions

The majority of the CPGs focused on the early diagnosis of the CKD are recommended for their use in clinical practice. However, in clinical practice we notice an increase in incidence of CKD, which suggests that the recommendations probably are not being properly

applied. We found that the AGREE II domains with the lowest average in all CPGs are the stakeholder involvement and the applicability, which may be factors influencing implementation. The cost to elaborate CPGs is not being rewarded by their implementation, for this reason, the general recommendation especially in low- and middle-income countries, is the adaptation of high quality CPGs to their context.

Additional file

Additional file 1: Summary of the excluded guidelines and exclusion criteria. We reported the titles of the guidelines that were excluded and the inclusion criteria they failed to meet. (DOCX 19 kb)

Abbreviations

AGREE: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation; CKD: Chronic kidney disease; CPG: Clinical practice guideline; NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Acknowledgements

The authors thank Pablo Alonso-Coello, Iberoamerican Cochrane Centre, for his support in the literature search and his thoughtful comments.

Funding

No sources of support supplied.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

JC, GU conceptualized the study. JC, RV, KS, DO analyzed the data. JC, RV, DO, GU contributed to interpretation and manuscript preparation. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

JC is a physician specialized in Internal Medicine and Nephrology, with a Master degree in Clinical Epidemiology. He is a teacher in the Faculty of Medicine of the Universidad de Cartagena, Colombia and leader of the Alta Tension research group; also, is a PhD candidate in Methodology of Biomedical Research, Universidad Autónoma de Barcelona, Spain.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena 130014, Colombia. ²Nefrología y Diálisis SAS, Cartagena 130001, Colombia. ³Iberoamerican Cochrane Centre, 08041 Barcelona, Spain. ⁴Biomedical Research Institute Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain. ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain. ⁶University Hospital Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain. ⁷CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain.

Received: 30 August 2017 Accepted: 15 May 2019

Published online: 28 May 2019

References

- Schoolwerth A, Engelgau M, Hostetter T. A public health action plan is needed for chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:418–23.
- Levey AS, Andreoli SP, DuBose T, Provenzano R, Collins AJ. CKD: common, harmful, and treatable—world kidney day 2007. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:175–9.
- United States Renal Data System. 2016 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2016. <https://www.usrds.org/2016/view>. Accessed 19 Sept 2016
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care.* 2003;12:18–23.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182:E839–42.
- López-Vargas P, Tong A, Sureshkumar P, Johnson D, Craig J. Prevention, detection and management of early chronic kidney disease: a systematic review of clinical practice guidelines. *Nephrology.* 2013;18:592–604.
- Sekercioglu N, Al-Khalifah R, Ewusie J, Elias R, Thabane L, Busse J, et al. A critical appraisal of chronic kidney disease mineral and bone disorders clinical practice guidelines using the AGREE II instrument. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:273–84.
- Alonso-Coello P, Irfan A, Sola I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, et al. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guidelines appraisal studies. *Qual Saf Health Care.* 2010;19:e58. <https://doi.org/10.1136/qshc.2010.042077>.
- Arévalo-Rodríguez I, Pedraza O, Rodríguez A, Sánchez E, Gich I, Solá I, et al. Alzheimer's disease dementia Guidelines for diagnostic testing: a systematic review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2013;28:111–9.
- Chen Y, Hu S, Wu L, Fang X, Xu W, Shen G. Clinical practice guidelines for hypertension in China: a systematic review of the methodological quality. *BMJ Open.* 2015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008099>.
- Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease: a National Clinical Guideline. <https://www.sign.ac.uk/archived-guidelines.html>. Accessed 19 May 2015.
- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrología.* 2008;28:273–82 PMID: 18590493.
- Rensma PL, Hagen EC, van Bommel EFH et al. Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade [directive for the treatment of patients with chronic kidney damage]. <http://docplayer.nl/629519-Richtlijn-voor-de-behandeling-van-patiënten-met-chronische-nierschade-cns.html>. Accessed 18 May 2015.
- Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana [clinical practice guideline. Prevention, diagnosis and treatment of early chronic kidney disease]. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/335_IMSS_09_Enfermedad_Renal_Cronica_Temprana/EyR_IMSS_335_09.pdf. Accessed 18 May 2015.
- Guía de práctica clínica sobre prevención y detección precoz de la enfermedad renal crónica en adultos en el primer nivel de atención. [Clinical practice guideline on prevention and early detection of chronic kidney disease in adults in the first level of care]. <https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica>. Accessed 25 May 2015.
- Guía clínica. Prevención de enfermedad renal crónica [Clinical Guide. Prevention of chronic kidney disease]. <http://diprece.minsal.cl/le-informamos/auge/acceso-guias-clinicas/>. Accessed 25 May 2015.
- Clinical Practice Guidelines. Management of chronic kidney disease in adults. Malaysia; 2011. <http://www.msn.org.my>. Accessed 20 June 2015
- MacGregor MS, Taal MW. Renal association clinical practice guideline on detection, monitoring and management of patients with CKD. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(5):c71–100.
- Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto [Identification, prevention and management of chronic kidney

- disease in adults]. <http://documenti.sinitaly.org/malattia-renale-cronica>. Accessed 25 May 2015.
20. Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención Diagnóstico y Tratamiento de los Estados 1–5 de la Enfermedad Renal Crónica [Latin American Guidelines on Clinical Practice on the Prevention and Diagnosis of Chronic Kidney Disease 1–5]. <http://www.slanh.net/?p=1471>. Accessed 21 June 2015.
 21. KHA-CARI Guidelines: Chronic Kidney Disease. <http://www.cari.org.au>. Accessed 25 May 2015.
 22. Screening, Monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:835–47. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726>.
 23. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182>. Accessed 20 June 2015.
 24. Gagliardi A, Brouwers M. Do guidelines offer implementation advice to target users? A systematic review of guideline applicability. *BMJ Open.* 2015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007047>.
 25. Patel V, Arocha J, Diermeier M, Greenes R, Shortliffe E. Methods of cognitive analysis to support the design and evaluation of biomedical systems. *J Biomed Inform.* 2001;34:52–66.
 26. Gagliardi A, Brouwers M, Palda V, Lemieux-Charles L, Grimshaw J. How can we improve guideline use? A conceptual framework of implementability. *Implement Sci.* 2011;6:26.
 27. Gagliardi A, Brouwers M, Bhattacharyya O, et al. A framework of the desirable features of guideline implementation tools (Gitools): Delphi survey and assessment of Gitools. *Implement Sci.* 2014;9:98.
 28. Kastner M, Bhattacharyya O, Hayden L, et al. Guideline uptake is influenced by six implementability domains for creating and communicating guidelines: a realist review. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(5):498–509.
 29. Brouwers M, Makarski J, Kastner M, et al. The guideline Implementability decision Excellence model (GUIDE-M): a mixed methods approach to create an international resource to advance the practice guideline field. *Implement Sci.* 2015;10:36.
 30. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. AGREE next steps consortium. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ.* 2016. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4852>.
 31. AGREE: Innovations to enhance the capacity of practice guidelines to improve health and health care systems: Recommendation EXcellence (AGREE-REX). <https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-rex-recommendation-excellence/>. Accessed 6 June 2016.
 32. Jha V, Arici M, Collins AJ, et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a “kidney disease: improving global outcomes” (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int.* 2016;90(6):1164–74.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



11. APÉNDICE II

11.1. *Publicación II: Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of endstage kidney disease.*

Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease (Review)

Coronado Daza J, Martí-Carvajal AJ, Ariza García A, Rodelo Ceballos J, Yomayusa González N, Páez-Canro C, Loza Munárriz C, Urrútia G



This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2015, Issue 12

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease (Review)
Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
BACKGROUND	2
OBJECTIVES	4
METHODS	4
RESULTS	6
Figure 1.	6
DISCUSSION	7
AUTHORS' CONCLUSIONS	7
ACKNOWLEDGEMENTS	7
REFERENCES	8
CHARACTERISTICS OF STUDIES	14
DATA AND ANALYSES	16
APPENDICES	16
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	21
DECLARATIONS OF INTEREST	21
SOURCES OF SUPPORT	22
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW	22

[Intervention Review]

Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease

Jorge Coronado Daza¹, Arturo J Martí-Carvajal², Amaury Ariza García¹, Joaquín Rodelo Ceballos³, Nancy Yomayusa González⁴, Carol Páez-Canro⁵, César Loza Munárriz⁶, Gerard Urrútia⁷

¹Facultad de Medicina, Departamento Médico, Grupo de Investigación Alta Tensión, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia.

²Iberoamerican Cochrane Network, Valencia, Venezuela. ³Hospital Universitario San Vicente Fundación, Servicio de Nefrología, University of Antioquia, Medellín, Colombia. ⁴Clínica Colsanitas. Grupo de Investigación Traslacional, Universidad Sanitas, Bogotá, Bogota, Colombia. ⁵Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁶Departamento de Nefrología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru. ⁷Iberoamerican Cochrane Centre, Biomedical Research Institute Sant Pau (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Barcelona, Spain

Contact address: Jorge Coronado Daza, Facultad de Medicina, Departamento Médico, Grupo de Investigación Alta Tensión, Universidad de Cartagena, Sede Zaragoza, Campus de la Salud, Cartagena, Bolívar, 130015, Colombia. jocodada@yahoo.es.

Editorial group: Cochrane Kidney and Transplant Group.

Publication status and date: New, published in Issue 12, 2015.

Review content assessed as up-to-date: 8 July 2015.

Citation: Coronado Daza J, Martí-Carvajal AJ, Ariza García A, Rodelo Ceballos J, Yomayusa González N, Páez-Canro C, Loza Munárriz C, Urrútia G. Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD011122. DOI: 10.1002/14651858.CD011122.pub2.

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

Anaemia is a common complication in people with chronic kidney disease (CKD) and mainly develops as a consequence of relative erythropoietin (EPO) deficiency. Anaemia develops early in the course of disease and peaks among people with end-stage kidney disease (ESKD). Many types of EPO - also called erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) - are used to treat anaemia in people with ESKD.

ESAs have changed treatment of severe anaemia among people with CKD by relieving symptoms and avoiding complications associated with blood transfusion. However, no benefits have been found in relation to mortality rates and non-cardiac fatal events, except quality of life. Moreover, a relationship between ESA use and increased cardiovascular morbidity and mortality in patients with CKD has been reported in studies with fully correcting anaemia comparing with partial anaemia correction. Until 2012, guidelines recommended commencing ESA treatment when haemoglobin was less than 11 g/dL; the current recommendation is EPO commencement when haemoglobin is between 9 and 10 g/dL. However, advantages in commencing therapy when haemoglobin levels are greater than 10 g/dL but less than 11 g/dL remain unknown, especially among older people whose life expectancy is limited, but in whom EPO therapy may improve quality of life.

Objectives

To assess the clinical benefits and harms of early versus delayed EPO for anaemia in patients with ESKD undergoing haemodialysis or peritoneal dialysis

Search methods

We searched the Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register to 8 July 2015 through contact with the Trials' Search Co-ordinator using search terms relevant to this review.

Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease (Review)

Copyright © 2015 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

1

Selection criteria

We planned to include randomised controlled trials (RCTs) and quasi-RCTs evaluating at the clinical benefits and harms of early versus delayed EPO for anaemia in patients with ESKD undergoing haemodialysis or peritoneal dialysis. Studies comparing EPO with another EPO, placebo or no treatment were eligible for inclusion.

Data collection and analysis

It was planned that two authors would independently extract data from included studies and assess risk of bias using the Cochrane risk of bias tool. For dichotomous outcomes (all-cause mortality, cardiovascular mortality, overall myocardial infarction, overall stroke, vascular access thrombosis, adverse effects of treatment, transfusion), we planned to use the risk ratio (RR) with 95% confidence intervals (CI). We planned to calculate the mean difference (MD) and CI 95% for continuous data (haemoglobin level) and the standardised mean difference (SMD) with CI 95% for quality of life if different scales had been used.

Main results

Literature searches yielded 1910 records, of these 1534 were screened after duplicates removed, of which 1376 were excluded following title and abstract assessment. We assessed 158 full text records and identified 18 studies (66 records) that were potentially eligible for inclusion. However, none matched our inclusion criteria and were excluded.

Authors' conclusions

We found no evidence to assess the benefits and harms of early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY**Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease**

Anaemia (low haemoglobin) is a common complication among people with end-stage kidney disease (ESKD) receiving dialysis treatment. Dialysis treatment removes toxic waste products from the blood when kidneys no longer function. Anaemia treatment is based on the use of manufactured erythropoietin (EPO, a hormone that increases haemoglobin), to improve fatigue and breathlessness which are common symptoms of severe anaemia. It is widely accepted that EPO treatment should be initiated when haemoglobin levels are less than or equal to 10 g/dL (delayed onset). However, it remains unknown if there are clinical benefits or harms when EPO treatment is commenced when haemoglobin levels are greater than 10 g/dL but less than 11 g/dL (early onset).

We conducted this review to try to determine if there are clinical benefits and harms associated with early versus delayed EPO.

We searched the literature to 8 July 2015 but found no studies that investigated early versus delayed EPO for ESKD-related anaemia. Benefits and harms of early versus delayed EPO remain unknown.

BACKGROUND**Description of the condition**

Anaemia has been defined by the World Health Organization (WHO) as a haemoglobin concentration less than 13.0 g/dL and 12.0 g/dL respectively for males and non-pregnant females aged 15 years or over (WHO 2008). This definition is widely accepted for people with anaemia caused by CKD (KDIGO 2012).

Anaemia is a common complication in people with CKD and develops early in the course of the disease. Anaemia increases in frequency with a corresponding decline in kidney function, and peaks in incidence among people with ESKD (Astor 2002). Kidney-related anaemia develops mainly as a consequence of relative EPO deficiency in relation to haemoglobin levels; EPO levels are 10 to 100 times higher among anaemic patients with normal kidney function (Artunc 2007; Ly 2004; McGonigle 1984).

Description of the intervention

EPO is an essential growth factor for the recruitment, differentiation, maintenance and survival of erythroid progenitor cells. EPO is produced by hepatocytes in the foetal stage, and after birth is synthesised mainly by the kidneys in response to hypoxia (Glaspy 2009; Jelkmann 2011). After cloning the EPO gene in 1983, recombinant human technology enabled development and production of the first erythropoietin - epoetin- α - which was approved for clinical use in 1989 (Eschbach 1988; Eschbach 1989). Since then, many EPO types - also called erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) - have been produced. According to their action time, they are classified as short-acting and long-acting (Horl 2013).

Short-acting ESAs have a half-life from six to eight hours intravenously and from 19 to 24 hours subcutaneously; most are administered two to three times weekly (Halstenson 1991). Short-acting ESAs are more effective when administered subcutaneously. Alfa and beta are the most widely used short-acting ESAs. Epoetin- α biosimilars are used in Europe (Schellekens 2008).

Long-acting ESAs have improved pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Dose requirements do not differ according to the route of administration. The combination of a significantly increased half-life and lower binding affinity for the EPO receptor explains why long-acting ESAs stimulate erythropoiesis for longer periods. Long-acting ESAs used for the treatment of kidney-related anaemia are darbepoetin- α and the continuous EPO receptor activator (CERA). One darbepoetin dose is given every one or two weeks (Macdougall 1999; Padhi 2006) and CERA is administered biweekly or monthly (Macdougall 2006). EPO therapy improves cognitive function and quality of life (Astor 2002; Druke 2006; Pfeffer 2009; Ross 2002) and helps regression of left ventricular hypertrophy (Levin 2002; Parfrey 2009). However, EPO is not free of complications which are mainly hypertensive reactions, thrombosis of arteriovenous fistula in patients on haemodialysis, increased risk of stroke and faster tumour growth; appearance of severe anaemia as part of pure red cell aplasia, and seizures (Del Vecchio 2010; Rizzo 2010; Zhu 2006).

How the intervention might work

EPO acts as an essential growth factor. It regulates erythropoiesis, maintaining the survival of erythroid progenitors, stimulating their proliferation and differentiation in the bone marrow (Jelkmann 2011). EPO production is markedly up-regulated by hypoxia via a negative feedback loop; hypoxia induces an increase in EPO hormone production in the kidneys, increasing the mass of circulating red blood cells, thereby increasing the oxygen-carrying capacity of blood and suppressing further expression of EPO (Bunn 2013). Specifically, EPO binds to the EPO receptor through the high affinity isoform EPO, which is responsible for the erythropoietic effects by activation of several pathways (hypoxia-inducible factor 1, 2 and 3, Janus kinase-2, phosphatidyli-

nositol 3-kinase, protein kinase C, anti-apoptotic protein) stimulating differentiation of erythroid precursor cells and inhibiting apoptosis of erythroid progenitors (Elliott 2008; Sinclair 2013). Recombinant human EPO and human EPO have similar biological activity. Increase in red blood cell mass is dependent on the exposure time of the level of EPO; therefore, subcutaneous administration of short-acting ESAs is more effective (Kaufman 1998). The response to administration of EPO may vary from patient to patient. The dose should be adjusted to reach a haemoglobin monthly increase between 1 and 2 g/dL. If the increase is less than expected, the dose is increased by 25%; if higher, it is decreased by 25%. After reaching the target haemoglobin level, the maintenance dose of EPO is adjusted according to monthly haemoglobin readings (Del Vecchio 2010; KDOQI 2006; KDIGO 2012).

Why it is important to do this review

The importance of this systematic review is based on the following premises.

1. Many of the clinical manifestations of CKD may be epiphenomena of anaemia, which is associated with the worsening of cognitive functions, exercise capacity, mental acuity, quality of life; depression and fatigue (Finkelstein 2009; Gerson 2004; Weisbord 2008). Increased risk of cardiovascular morbidity and mortality may also be present (Astor 2006; Glasscock 2009; Locatelli 2004).

2. ESAs have changed treatment of kidney-related anaemia by improving the signs and symptoms of severe anaemia, avoiding the complications of iron overload, transmission of viral diseases and sensitisation for future kidney transplants (Del Vecchio 2010). However, no benefits have been found in RCTs and meta-analyses when correcting anaemia with regard to patients' mortality and non-cardiac fatal events, except for quality of life (Druke 2006; Johansen 2010; Johansen 2012; Pfeffer 2009). Notwithstanding, a relationship between the use of ESAs and an increased cardiovascular morbidity and mortality in patients with CKD has been reported in studies with fully correcting anaemia comparing with partial anaemia correction (Palmer 2010; Phrommintikul 2007; Singh 2006). Patients with cancer also experience increased cardiovascular morbidity and mortality associated with ESA use (Rizzo 2010; Tonia 2012).

3. From 2000 to 2009 clinical guidelines from the United States and Europe recommended commencing ESA treatment when haemoglobin was less than 11 g/dL (EBPG 2004; ERBP 2009; ERBP 2010; KDOQI 2000; KDOQI 2006; KDOQI 2007; KDIGO 2008). The 2012 Anaemia Work Group of Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines suggested starting treatment in dialysis patients when haemoglobin is between 9 to 10 g/dL (Grade 2B), and in some cases, starting treatment when haemoglobin is greater than 10 g/dL (not graded), primarily in older people among whom life expectancy is limited, being more relevant to improve quality of

life (KDIGO 2012). The European Renal Best Practice (ERBP) Advisory Board and Canadian Society of Nephrology guidelines agree with KDIGO about whether and when to start ESA therapy in dialysis patients (ERBP 2013; Moist 2013).

Several systematic reviews have investigated ESA treatment for anaemia in patients with CKD and ESKD evaluating haemoglobin level, energy and physical function, fatigue, left ventricular mass index and mortality (Johansen 2010; Johansen 2012; Palmer 2010; Parfrey 2009; Vinhas 2012), but to date, a systematic review on the benefits and harms of early (haemoglobin < 11 g/dL but > 10 g/dL) versus delayed (haemoglobin \leq 10 g/dL) ESA treatment for anaemia in dialysis patients with ESKD has not been published.

OBJECTIVES

To assess the clinical benefits and harms of early versus delayed EPO for anaemia in patients with ESKD undergoing haemodialysis or peritoneal dialysis.

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

This review included all RCTs and quasi-RCTs (RCTs in which allocation to treatment was obtained by alternation, the use of alternate medical records, date of birth or other predictable methods) looking at EPO in people with ESKD on dialysis with anaemia. Studies were considered without language restriction. Studies of at least 12 weeks follow-up were to be included.

Types of participants

Inclusion criteria

Dialysis patients with anaemia due to ESKD irrespective of gender or age were eligible for inclusion. We planned to accept any definition of anaemia provided in individual studies.

Exclusion criteria

We excluded studies involving patients with functional or absolute iron deficiency.

Types of interventions

This review included studies of early (haemoglobin between 10 and 11 g/dL) versus delayed (haemoglobin \leq 10 g/dL) treatment with any EPO or EPO against placebo/no treatment, by any route (subcutaneous or intravenous) or dose. The following comparisons were considered for inclusion.

- EPO versus placebo/no treatment
- EPO versus EPO

Types of outcome measures

We planned to evaluate all-cause mortality and cardiovascular mortality according to end-of-study reports. We also planned to assess outcomes on mortality at the short (< 6 months), medium (from 6 to 12 months) and long term (> 12 months). We planned to evaluate numbers of adverse and cardiovascular events according to their occurrence during study follow-up.

Primary outcomes

1. All-cause mortality
2. Cardiovascular mortality
3. Quality of life (end of treatment scores obtained using validated tools such as the Kidney Disease Quality of Life tool or others as mentioned in the studies).

Secondary outcomes

1. Adverse events: hypertension (one or more hypertensive events requiring additional antihypertensive medication or as defined by the investigators); seizure \geq 1 event)
2. Myocardial infarction (fatal or non-fatal)
3. Stroke (ischaemic or haemorrhagic, either fatal or non-fatal)
4. Thrombotic events (deep venous thrombosis, peripheral arterial thrombotic events, and dialysis vascular access thrombosis)
5. Blood transfusions requirements (number of individuals requiring one or more packed red blood cell transfusion)
6. Haemoglobin level reached at end of study.

Search methods for identification of studies

Electronic searches

We searched the Cochrane Kidney and Transplant Specialised Register to 8 July 2015 through contact with the Trials' Search Co-ordinator using search terms relevant to this review. The Specialised Register contains studies identified from several sources.

1. Monthly searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
2. Weekly searches of MEDLINE OVID SP

3. Handsearching of kidney-related journals and the proceedings of major kidney conferences
4. Searching of the current year of EMBASE OVID SP
5. Weekly current awareness alerts for selected kidney journals
6. Searches of the International Clinical Trials Register (ICTRP) Search Portal and ClinicalTrials.gov.

Studies contained in the Specialised Register are identified through search strategies for CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE based on the scope of Cochrane Kidney and Transplant. Details of these strategies, as well as a list of handsearched journals, conference proceedings and current awareness alerts, are available in the Specialised Register section of information about the [Cochrane Kidney and Transplant](#).

See [Appendix 1](#) for search terms used in the strategies for this review.

Searching other resources

1. Reference lists of review articles, relevant studies and clinical practice guidelines.
2. Letters seeking information about unpublished or incomplete studies to investigators known to be involved in previous studies.

Data collection and analysis

Selection of studies

Titles and abstracts were screened independently by two authors who discarded studies that were clearly not eligible and assessed the full text of potentially eligible studies to determine which satisfied inclusion criteria. Disagreements were to be resolved through discussion, with a third author if necessary.

Data extraction and management

Data extraction was to be carried out independently by two authors using standard forms. Studies reported in non-English language journals were to be translated before assessment. Where more than one publication of one study existed, reports were to be grouped together and the publication with the most complete data used in the analyses. Where relevant outcomes were only published in earlier versions these data were to be used. Any discrepancies between published versions were to be highlighted.

Assessment of risk of bias in included studies

We planned to assess risk of bias using the Cochrane risk of bias assessment tool ([Higgins 2011](#)) ([Appendix 2](#)).

- Was there adequate sequence generation (selection bias)?
- Was allocation adequately concealed (selection bias)?

- Was knowledge of the allocated interventions adequately prevented during the study?
 - Participants and personnel (performance bias)
 - Outcome assessors (detection bias)
- Were incomplete outcome data adequately addressed (attrition bias)?
 - Are reports of the study free of suggestion of selective outcome reporting (reporting bias)?
- Was the study apparently free of other problems that could put it at a risk of bias?

Measures of treatment effect

For dichotomous outcomes (all-cause mortality, cardiovascular mortality, overall myocardial infarction, overall stroke, vascular access thrombosis, adverse effects of treatment, transfusion), we planned to use the risk ratio (RR) with 95% confidence intervals (CI). We planned to calculate the mean difference (MD) and CI 95% for continuous data (haemoglobin level) and the standardised mean difference (SMD) with CI 95% for quality of life if different scales had been used.

Dealing with missing data

We planned to request any further information required from the original author in writing and to include any relevant information obtained in the review.

Assessment of heterogeneity

We planned to analyse heterogeneity using a Chi² test on N-1 degrees of freedom, with an alpha of 0.05 used for statistical significance, and the I² statistic ([Higgins 2003](#)).

Assessment of reporting biases

We planned to construct funnel plots to provide visual assessment of whether treatment estimates were associated with study size.

Data synthesis

We planned to pool data using the random-effects model and to use the fixed-effect model to ensure the robustness of the model chosen and the susceptibility to outliers.

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

Subgroup analysis was planned to explore possible sources of heterogeneity (e.g. participants, interventions and study quality). Heterogeneity among participants could be related to age and dialysis modality. Heterogeneity in treatments could be related to dose, type (short versus long acting) and duration of ESA treatment. Quality of life parameters were to be assessed based on the Kidney

Disease Quality of Life tool, or as reported in studies (Hays 1997). We planned to perform the following subgroup analyses:

- Patients on haemodialysis versus peritoneal dialysis
- Paediatric versus adult participants
- Use of EPO higher doses versus lower dose
- EPO short-acting versus long-acting
- Use the Kidney Disease Quality of Life tool versus others as mentioned in the studies.

Sensitivity analysis

We planned to perform sensitivity analysis to explore the influence of the following factors on the effect on size.

- Repeating the analysis excluding unpublished studies
- Repeating the analysis taking into account risk of bias
- Repeating the analysis excluding any very long or large studies to establish how much they dominate the results
- Repeating the analysis excluding quasi-RCTs.

'Summary of findings' tables

We were not able to assess quality evidence associated with primary outcomes (all-cause mortality, cardiovascular mortality, quality of life, cardiovascular events, adverse events, haemoglobin level reached at the end of the study, and blood transfusions requirements) with the GRADE system (Guyatt 2008).

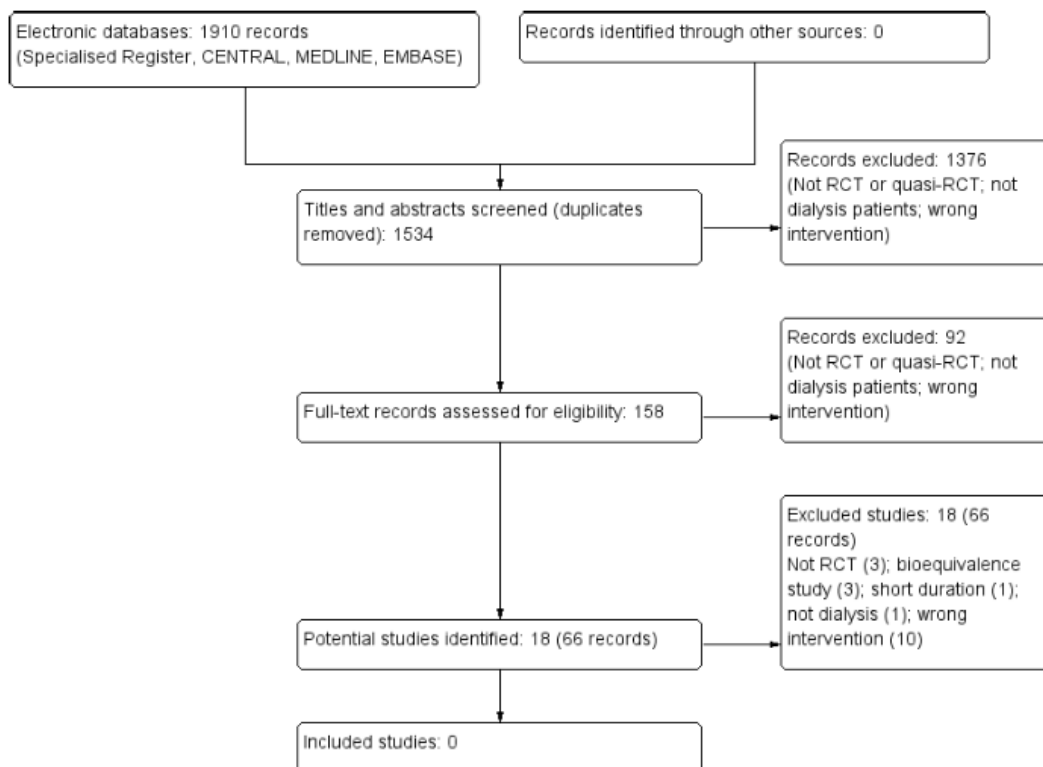
RESULTS

Description of studies

Results of the search

We searched the literature to 8 July 2015 and identified 1910 potentially relevant records (Figure 1). We excluded duplicate records, and assessed titles and abstracts of 1534 records. Of these, 1376 were excluded (not RCT or quasi-RCT; wrong population; wrong intervention). We obtained the full text of 158 papers for assessment, and excluded 92. We identified 18 potential studies (66 records) none of which met our inclusion criteria.

Figure 1. Study flow diagram



Excluded studies

We excluded 18 studies (66 records)

- Three studies were not randomised (Besarab 1998; Linde 2001; Tareeva 1992)
- Three were bioequivalence studies (Krivoshiev 2008; Krivoshiev 2010; Wizemann 2008).
- Suzuki 1989 was short duration (8 weeks)
- Teehan 1990 studied pre-dialysis patients
- Ten studies did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD (Bahlmann 1991; Bennett 1991; Canadian EPO Study 1990; Foley 2000; Morris 1993; Muirhead 1992; Nissenon 1995; Parfrey 2005; Park 2014; Trembecki 1995a).

See Characteristics of excluded studies.

Risk of bias in included studies

Risk of bias assessment could not be conducted.

Effects of interventions

No studies met our inclusion criteria.

DISCUSSION

Summary of main results

This Cochrane Review identified no studies assessing benefits or harms of early or delayed EPO to treat anaemia in patients on dialysis. Early versus delayed EPO for the treatment of anaemia among people with ESKD has unknown either benefits or harms.

Potential biases in the review process

We have been unable to identify evidence from RCTs supporting the use of early or delayed erythropoietin for treating anaemia of ESKD. The main limitation of this Cochrane Review is the paucity of evidence of the use of early or delayed erythropoietin for treating anaemia of ESKD.

Agreements and disagreements with other studies or reviews

We found no studies assessing early versus delayed EPO for anaemia associated with ESKD.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

We found no studies assessing early versus delayed EPO for ESKD-related anaemia. Benefits and harms remain unknown.

Implications for research

This Cochrane Review has highlighted a need for well-designed, high-quality RCTs to assess the benefits and harms of early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease. The potential study should include main clinical outcomes (patients-oriented outcomes) such as all-cause mortality, cardiovascular mortality, quality of life, adverse events and cardiovascular events according to their occurrence during study follow-up.

The study should be reported according to the Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) statement for improving the quality of reporting of efficacy and to get better reports of harms in clinical research (Ioannidis 2004; Moher 2010; Turner 2012). Future studies should be planned according to the recommendations of Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) (Chan 2013a; Chan 2013b) and the Foundation of Patient-Centered Outcomes Research (Gabriel 2012; PCORI 2012).

Future studies should be conducted by independent researchers and reported according to the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines (Ioannidis 2004; Moher 2010) and using the Foundation of Patient-Centered Outcomes Research recommendations (Gabriel 2012; PCORI 2012).

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the assistance of the Cochrane Kidney and Transplant and the Iberoamerican Cochrane Centre during the development of this review. We would also like to thank the referees for their kind feedback and advice during the preparation of this review.

REFERENCES

References to studies excluded from this review

Bahlmann 1991 *[published data only]*

Bahlmann J, Schoter KH, Scigalla P, Gurland HJ, Hilfenhaus M, Koch KM, et al. Morbidity and mortality in hemodialysis patients with and without erythropoietin treatment: a controlled study. *Contributions to Nephrology* 1991;**88**:90–106. [MEDLINE: 2040200]

Bennett 1991 *[published data only]*

Bennett WM. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 1991;**1**(7):990–8. [MEDLINE: 1883969]

Besarab 1998 *[published data only]*

Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, Bower JD, Wood BC. Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney International* 1999;**56**(1):253–60. [MEDLINE: 10411700]

Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, Maloney A. Effect of normal v. anemic hematocrit on ambulatory blood pressure (ABP) in erythropoietin-treated hemodialysis (HD) patients [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995;**6**(3):520. [CENTRAL: CN-00483215]

* Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *New England Journal of Medicine* 1998;**339**(9):584–90. [MEDLINE: 9718377]

Besarab A, Goodkin DA, Nissenson AR, Normal Hematocrit Cardiac Trial Authors. The normal hematocrit study—follow-up. *New England Journal of Medicine* 2008;**358**(4):433–4. [MEDLINE: 18216370]

Conlon P, Kovalik E, Minda SN, Schumm D, Gutman R, Schwab SJ. Normalizing hematocrit in hemodialysis patients does not increase blood pressure [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995;**6**(3):526. [CENTRAL: CN-00483579]

Conlon PJ, Kovalik E, Schumm D, Minda S, Schwab SJ. Normalization of hematocrit in hemodialysis patients does not affect silent ischemia. *Renal Failure* 2000;**22**(2):205–11. [MEDLINE: 10803764]

Conlon PJ, Kovalik E, Schumm D, Minda S, Schwab SJ. Normalization of hematocrit in hemodialysis patients with cardiac disease does not increase blood pressure. *Renal Failure* 2000;**22**(4):435–44. [MEDLINE: 10901181]

Coyne DW. The health-related quality of life was not improved by targeting higher hemoglobin in the Normal Hematocrit Trial. *Kidney International* 2012;**82**(2):235–41. [MEDLINE: 22437411]

Goodkin DA. The Normal Hematocrit Cardiac Trial revisited. *Seminars in Dialysis* 2009;**22**(5):495–502. [MEDLINE: 19650856]

Kilpatrick R, Critchlow C, Besarab A, Fishbane S,

Stehman-Breen C, Krishnan M, et al. Epoetin alfa (EPO) responsiveness predicts survival in the normal hematocrit study (NHS) [abstract no: TH-PO382]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2006;**17**(Abstracts):188A. [CENTRAL: CN-00615892]

Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, Besarab A, Stehman-Breen C, Krishnan M, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2008;**3**(4):1077–83. [MEDLINE: 18417744]

Canadian EPO Study 1990 *[published data only]*

Anonymous. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group. *BMJ* 1990;**300**(6724):573–8. [MEDLINE: 2108751]

Anonymous. Effect of recombinant human erythropoietin therapy on blood pressure in hemodialysis patients. Canadian Erythropoietin Study Group. *American Journal of Nephrology* 1991;**11**(1):23–6. [MEDLINE: 2048574]

Canadian Erythropoietin Study Group. The clinical effects and side-effects of recombinant human erythropoietin (EPO) in anaemic patients on chronic hemodialysis [abstract]. *Kidney International* 1990;**37**(1):278. [CENTRAL: CN-00583134]

Canadian Erythropoietin Study Group. The effect of recombinant human erythropoietin (EPO) upon quality of life and exercise capacity of anemic patients on chronic hemodialysis [abstract]. *Kidney International* 1990;**37**(1):278. [CENTRAL: CN-00583135]

Keown PA. Quality of life in end-stage renal disease patients during recombinant human erythropoietin therapy. The Canadian Erythropoietin Study Group. *Contributions to Nephrology* 1991;**88**:81–9. [MEDLINE: 2040199]

Keown PA, Canadian Erythropoietin Study Group. The effect of recombinant human erythropoietin (EPO) upon quality of life (QL) and functional capacity (FC) of anemic patients on chronic hemodialysis [abstract]. *Kidney International* 1989;**35**(1):195. [CENTRAL: CN-00583136]

Keown PA, Churchill DN, Poulin-Costello M, Lei L, Gantotti S, Agodoa I, et al. Dialysis patients treated with Epoetin alfa show improved anemia symptoms: A new analysis of the Canadian Erythropoietin Study Group trial. *Hemodialysis International* 2010;**14**(2):168–73. [MEDLINE: 20345390]

Laupacis A. A randomized double-blind study of recombinant human erythropoietin in anaemic hemodialysis patients. Canadian Erythropoietin Study Group. *Transplantation Proceedings* 1991;**23**(2):1825–6. [MEDLINE: 2053167]

Laupacis A. Changes in quality of life and functional capacity in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. The Canadian Erythropoietin Study

- Group. *Seminars in Nephrology* 1990;**10**(2 Suppl 1):11–9. [MEDLINE: 2192412]
- Laupacis A, Wong C, Churchill D. The use of generic and specific quality-of-life measures in hemodialysis patients treated with erythropoietin. The Canadian Erythropoietin Study Group. *Controlled Clinical Trials* 1991;**12**(4 Suppl): 168S–79S. [MEDLINE: 1663853]
- Muirhead N, Keown P, Churchill DN, Lei L, Gitlin M, Mayne TJ. An intent-to-treat (ITT) analysis of anemia symptoms in the Canadian Erythropoietin Study Group (CESG) [abstract no: PUB537]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008;**19**(Abstracts Issue):932A. [CENTRAL: CN-00790629]
- Muirhead N, Keown P, Gitlin M, Mayne TJ, Churchill DN. A reanalysis of the Canadian Erythropoietin Study Group (CESG) patient-reported outcomes (PRO) trial [abstract no: 177]. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;**51**(4): A72. [CENTRAL: CN-00790972]
- Muirhead N, Keown P, Lei L, Gitlin M, Mayne TJ, Churchill D. The relationship between achieved hemoglobin (HB) & exercise tolerance [abstract no: 161]. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;**51**(4):A68. [CENTRAL: CN-00796608]
- Muirhead N, Keown PA, Churchill DN, Poulin-Costello M, Gantotti S, Lei L, et al. Dialysis patients treated with Epoetin alpha show improved exercise tolerance and physical function: a new analysis of the Canadian Erythropoietin Study Group trial. *Hemodialysis International* 2011;**15**(1): 87–94. [MEDLINE: 21138518]
- Muirhead N, Laupacis A, Wong C. Erythropoietin for anaemia in haemodialysis patients: results of a maintenance study (the Canadian Erythropoietin Study Group). *Nephrology Dialysis Transplantation* 1992;**7**(8):811–6. [MEDLINE: 1325613]
- Foley 2000** *(published data only)*
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre P, Campbell P, Cartier P, et al. A randomized controlled trial of complete vs partial correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilation [abstract no: A1064]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;**9**(Program & Abstracts):208A. [CENTRAL: CN-00445361]
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre P, Campbell P, Cartier P, et al. Diastolic dysfunction in hemodialysis patients: the Canadian Normalization of Hemoglobin Study Group [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;**10**(Program & Abstracts):261A. [CENTRAL: CN-00550674]
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney International* 2000;**58**(3):1325–35. [MEDLINE: 10972697]
- Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, et al. Hemoglobin levels and hospitalization in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease [abstract no: SA-PO818]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;**13**(September, Program & Abstracts): 432A. [CENTRAL: CN-00445362]
- Wells GA, Coyne D, Lee KM, Foley RN, Parfrey PS, et al. Quality of life effects of normalization of hemoglobin in asymptomatic hemodialysis patients [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;**9**(Program & Abstracts):230A. [CENTRAL: CN-00448336]
- Krivoshiev 2008** *(published data only)*
- Baldamus C, Krivoshiev S, Wolf-Pflugmann M, Siebert-Weigel M, Koytchev R, Bronn A. Long-term safety and tolerability of epoetin zeta, administered intravenously, for maintenance treatment of renal anemia. *Advances in Therapy* 2008;**25**(11):1215–28. [MEDLINE: 18931828]
- * Krivoshiev S, Todorov VV, Manitius J, Czekalski S, Scigalla P, Koytchev R, et al. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta and epoetin alpha in the correction of renal anaemia. *Current Medical Research & Opinion* 2008; **24**(5):1407–15. [MEDLINE: 18394266]
- Krivoshiev 2010** *(published data only)*
- Krivoshiev S, Wizemann V, Czekalski S, Schiller A, Pljesa S, Wolf-Pflugmann M, et al. Therapeutic equivalence of epoetin zeta and alfa, administered subcutaneously, for maintenance treatment of renal anemia. *Advances in Therapy* 2010;**27**(2):105–17. [MEDLINE: 20369312]
- Linde 2001** *(published data only)*
- Danielson BG, Furuland H, Ahlmen J, Christensson A, Linde T, Strombom U. Scandinavian study of normalizing hemoglobin with rHu-EPO in end stage renal failure [abstract no: A0822]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;**10**(Program & Abstracts):160A. [CENTRAL: CN-00550642]
- Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2003;**18**(2):353–61. [MEDLINE: 12543892]
- Furuland H, Linde T, Danielson BG. Cardiac function in patients with end-stage renal disease after normalization of hemoglobin with erythropoietin (EPO) [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;**9**(Program & Abstracts):337A. [CENTRAL: CN-00445402]
- Furuland H, Linde T, Danielson BG. Dialysis adequacy after normalization of hemoglobin with erythropoietin (EPO) [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;**9**(Program & Abstracts):296A. [CENTRAL: CN-00445403]
- Furuland H, Linde T, Danielson BG. Physical exercise capacity in patients with end-stage renal disease after normalization of hemoglobin with erythropoietin (EPO) [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;**9**(Program & Abstracts):337A. [CENTRAL: CN-00445404]
- Furuland H, Linde T, Sandhagen B, Andren B, Wikstrom B, Danielson BG. Hemorrhological and hemodynamic changes in predialysis patients after normalization of hemoglobin with epoetin-alpha. *Scandinavian Journal of*

- Urology & Nephrology* 2005;**39**(5):399–404. [MEDLINE: 16257842]
- Furuland H, Linde T, Wikstrom B, Danielson BG. Reduced hemodialysis adequacy after hemoglobin normalization with epoetin. *Journal of Nephrology* 2005;**18**(1):80–5. [MEDLINE: 15772927]
- * Linde T, Ekberg H, Forslund T, Furuland H, Holdaas H, Nyberg G, et al. The use of pretransplant erythropoietin to normalize hemoglobin levels has no deleterious effects on renal transplantation outcome. *Transplantation* 2001;**71**(1): 79–82. [MEDLINE: 11211199]
- Linde T, Wahlberg J, Furuland H, Danielson BG. Results of renal transplantation in patients randomized to EPO treatment aimed to reach a subnormal or normal Hb [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1998;**9**(Program & Abstracts):684A. [CENTRAL: CN-00446408]
- Strombom U, Ahlmen J, Danielsson B. The Scandinavian erythropoietin study: effects on quality of life of normalizing hemoglobin levels in uremic patients [abstract]. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;**10**(Program & Abstracts):269A.
- Morris 1993** *[published data only]*
- Morris KP, Sharp J, Watson S, Coulthard MG. Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia. *Archives of Disease in Childhood* 1993;**69**(5):580–6. [MEDLINE: 8257180]
- Morris KP, Skinner JR, Hunter S, Coulthard MG. Short term correction of anaemia with recombinant human erythropoietin and reduction of cardiac output in end stage renal failure. *Archives of Disease in Childhood* 1993;**68**(5): 644–8. [MEDLINE: 8323333]
- Muirhead 1992** *[published data only]*
- Muirhead N, Churchill DN, Goldstein M, Nadler SP, Posen G, Wong C, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous recombinant human erythropoietin for anemia in hemodialysis patients with significant comorbid disease. *American Journal of Nephrology* 1992;**12**(5):303–10. [MEDLINE: 1488998]
- Nissenson 1995** *[published data only]*
- Nissenson AR, Korbet S, Faber M, Burkart J, Gentile D, Hamburger R, et al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995;**5**(7):1517–29. [MEDLINE: 7703390]
- Parfrey 2005** *[published data only]*
- Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2009;**4**(4): 726–33. [MEDLINE: 19339412]
- Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2008;**3**(6):1669–75. [MEDLINE: 18922988]
- Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin targets, blood transfusions and quality of life in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease [abstract no: SA-PO2745]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008;**19**(Abstracts Issue):730A. [CENTRAL: CN-00756852]
- Foley RN, Curtis BM, Randell EW, Parfrey PS. Left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2010;**5**(5):805–13. [MEDLINE: 20378644]
- Foley RN, Parfrey PS, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D, et al. The effect of higher haemoglobin levels on left ventricular cavity volume in patients starting haemodialysis: a blinded, randomised, controlled trial in 596 patients without symptomatic cardiac disease [abstract]. 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15–18; Lisbon, Portugal. 2004:217.
- * Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;**16**(7):2180–9. [MEDLINE: 15901766]
- Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction with erythropoietin in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease [abstract no: PUB002]. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;**15**(Oct):762A. [CENTRAL: CN-00583759]
- Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D, et al. The effect of higher haemoglobin levels on quality of life in patients starting haemodialysis: a blinded, randomised, controlled trial in 596 patients without symptomatic cardiac disease [abstract]. 41st Congress. European Renal Association. European Dialysis and Transplantation Association; 2004 May 15–18; Lisbon, Portugal. 2004:229.
- Park 2014** *[published data only]*
- Park GS, Pollock A. Reduction of transfusions in dialysis patients taking epoetin alfa in a placebo-controlled randomized clinical trial [abstract]. *American Journal of Kidney Diseases* 2014;**63**(5):A88. [EMBASE: 71448547]
- Suzuki 1989** *[published data only]*
- Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K. Comparative dose study of recombinant human erythropoietin therapy in renal anaemia [abstract]. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1988;**3**(4):503. [CENTRAL: CN-00260383]
- Suzuki M, Hirasawa Y, Hirashima K, Arakawa M, Odaka M, Ogura Y, et al. Dose-finding, double-blind, clinical trial of recombinant human erythropoietin (Chugai) in Japanese patients with end-stage renal disease. Research Group for Clinical Assessment of rhEPO. *Contributions to Nephrology* 1989;**76**:179–92. [MEDLINE: 2684520]

- Tareeva 1992** *[published data only]*
Tareeva IE, Nikolaev AI, Klepikov PV, Lashutin SV, Riabov SI, Shostka GD, et al. A multicenter trial of Recormon within the framework of international controlled research [Mnogotsentrovoc ispytanie rekormoa v ramkakh mezhdunarodnogo kontrolirovannogo issledovaniia]. *Terapevticheski Arkhiv* 1992;**64**(8):59–62. [MEDLINE: 1440400]
- Teehan 1990** *[published data only]*
Teehan BP, Benz RL, Sigler MH, Brown JM. Early intervention with recombinant human erythropoietin therapy. *Seminars in Nephrology* 1990;**10**(2 Suppl 1):28–34. [MEDLINE: 2192414]
- Trembecki 1995a** *[published data only]*
Trembecki J, Kokot F, Wiecek A, Marcinkowski W, Rudka R. Improvement of sexual function in hemodialyzed male patients with chronic renal failure treated with erythropoietin (rHuEPO) [Poprawa czynności seksualnych u hemodializowanych mężczyzn chorych na przewlekłą niewydolność nerek leczonych erytropoetyną (rHuEPO)]. *Przegląd Lekarski* 1995;**52**(9):462–6. [MEDLINE: 8834648]
- Wizemann 2008** *[published data only]*
Baldamus C, Krivoshiev S, Wolf-Pflugmann M, Siebert-Weigel M, Koytchev R, Bronn A. Long-term safety and tolerability of epoetin zeta, administered intravenously, for maintenance treatment of renal anemia. *Advances in Therapy* 2008;**25**(11):1215–28. [MEDLINE: 18931828]
Wizemann V, Rutkowski B, Baldamus C, Scigalla P, Koytchev R, Epoetin Zeta Study Group. Comparison of the therapeutic effects of epoetin zeta to epoetin alfa in the maintenance phase of renal anaemia treatment.[Erratum appears in *Curr Med Res Opin.* 2008 Oct;**24**(10):3007], [Erratum appears in *Curr Med Res Opin.* 2008 Apr;**24**(4):1155]. *Current Medical Research & Opinion* 2008;**24**(3):625–37. [MEDLINE: 18208642]
- Additional references**
- Artunc 2007**
Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007;**22**(10):2900–8. [MEDLINE: 17556407]
- Astor 2002**
Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). *Archives of Internal Medicine* 2002;**162**(12):1401–8. [MEDLINE: 12076240]
- Astor 2006**
Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal* 2006;**151**(2):492–500. [MEDLINE: 16442920]
- Bunn 2013**
Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harbor Perspective in Medicine* 2013;**3**(3):a011619. [MEDLINE: 23457296]
- Chan 2013a**
Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;**346**:e7586. [MEDLINE: 23303884]
- Chan 2013b**
Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jeric K, et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of Internal Medicine* 2013;**158**(3):200–7. [MEDLINE: 23295957]
- Del Vecchio 2010**
Del Vecchio L, Locatelli F. Erythropoietin and iron therapy in patients with renal failure. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine* 2010;**11**(1):20–9. [EMBASE: 2010285321]
- Druke 2006**
Druke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *New England Journal of Medicine* 2006;**355**(20):2071–84. [MEDLINE: 17108342]
- EBPG 2004**
Locatelli F, Aljama PA, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;**19** Suppl 2:ii1–47. [MEDLINE: 15206425]
- Elliott 2008**
Elliott S, Pham E, Macdougall IC. Erythropoietins: a common mechanism of action. *Experimental Hematology* 2008;**36**(12):1573–84. [MEDLINE: 18922615]
- ERBP 2009**
Locatelli F, Covic A, Eckardt K, Wiecek A, Vanholder R, ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2009;**24**(2):348–54. [MEDLINE: 19037082]
- ERBP 2010**
Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, et al. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;**25**(9):2846–50. [MEDLINE: 20591813]
- ERBP 2013**
Locatelli F, Bárány P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013;**28**(6):1346–59. [MEDLINE: 23585588]

- Eschbach 1988**
Eschbach JW, Adamson JW. Recombinant human erythropoietin: implications for nephrology. *American Journal of Kidney Diseases* 1988;**11**(3):203–9. [MEDLINE: 3278599]
- Eschbach 1989**
Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney International* 1989;**35**(1):134–48. [MEDLINE: 2651751]
- Finkelstein 2009**
Finkelstein FO, Story K, Firanek C, Mendelssohn D, Barre P, Takano T, et al. Health-related quality of life and hemoglobin levels in chronic kidney disease patients. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* 2009;**4**(1):33–8. [MEDLINE: 18987300]
- Gabriel 2012**
Gabriel SE, Normand SL. Getting the methods right - the Foundation of Patient-Centered Outcomes Research. *New England Journal of Medicine* 2012;**367**(9):787–90. [MEDLINE: 22830434]
- Gerson 2004**
Gerson A, Hwang W, Fiorenza J, Barth K, Kaskel F, Weiss L, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;**44**(6):1017–23. [MEDLINE: 15558522]
- Glaspy 2009**
Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. *Annual Review of Medicine* 2009;**60**:181–92. [MEDLINE: 18980468]
- Glasscock 2009**
Glasscock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* 2009;**4** Suppl 1:S79–91. [MEDLINE: 19996010]
- Guyatt 2008**
Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ, et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians?. *BMJ* 2008;**336**(7651):995–8. [MEDLINE: 18456631]
- Halstenson 1991**
Halstenson CE, Macres M, Katz SA, Schnieders JR, Watanabe M, Sobota JT, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin alfa and epoetin beta. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1991;**50**(6):702–12. [MEDLINE: 1752115]
- Hays 1997**
Hays RD, Kallich JD, Mapes D, Coons SL, Amin N, Carter WB, et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™), Version 1.3: A manual for use and scoring. 1997. www.rand.org/content/dam/rand/pubs/papers/2006/P7994.pdf (accessed 9 December 2015).
- Higgins 2011**
Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Horl 2013**
Hörl WH. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anaemia of chronic kidney disease. *Drugs* 2013;**73**(2):117–30. [MEDLINE: 23338536]
- Ioannidis 2004**
Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O’Neill RT, Altman DG, Schulz K, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Annals of Internal Medicine* 2004;**141**(10):781–8. [MEDLINE: 15545678]
- Jelkmann 2011**
Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *Journal of Physiology* 2011;**589**(Pt 6):1251–8. [MEDLINE: 21078592]
- Johansen 2010**
Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Gitlin M, Evans C, Mayne TJ. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;**55**(3):535–48. [MEDLINE: 20133033]
- Johansen 2012**
Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2012;**27**(6):2418–25. [MEDLINE: 22187314]
- Kainz 2010**
Kainz A, Mayer B, Kramar R, Oberbauer R. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2010;**25**(11):3701–6. [MEDLINE: 20507852]
- Kaufman 1998**
Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, Goldfarb DS, Henderson WG, Kleinman JG, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *New England Journal of Medicine* 1998;**339**(9):578–83. [MEDLINE: 9718376]
- KDIGO 2003**
KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. kdigo.org/home/about-us/ (accessed 9 December 2015).
- KDIGO 2008**
Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* 2008;**74**(10):1237–40. [MEDLINE: 18596731]
- KDIGO 2012**
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*

- *Supplement* 2012;**2**(4):279–335. [DOI: 10.1038/kisup.2012.37]

KDOQI 2000

Anonymous. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. [Erratum appears in *Am J Kidney Dis* 2001 Aug;**38**(2):442]. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;**37**(1 Suppl 1):S182–238. [MEDLINE: 11229970]

KDOQI 2006

KDOQI, National Kidney Foundation. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *American Journal of Kidney Diseases* 2006;**47**(5 Suppl 3):S16–85. [MEDLINE: 16678661]

KDOQI 2007

KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *American Journal of Kidney Diseases* 2007;**50**(3):471–530. [MEDLINE: 17720528]

KDOQI 2014

National Kidney Foundation. KDOQI history. www.kidney.org/professionals/kdoqi/about/history.cfm (accessed 9 December 2015).

Levin 2002

Levin A. Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney International - Supplement* 2002;**61**(Suppl 80):S35–8. [MEDLINE: 11982810]

Locatelli 2004

Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). [Erratum appears in *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;**19**(6):1666]. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004;**19**(1):121–32. [MEDLINE: 14671047]

Ly 2004

Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;**44**(4):715–9. [MEDLINE: 15384023]

Macdougall 1999

Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology* 1999;**10**(11):2392–5. [MEDLINE: 10541299]

Macdougall 2006

Macdougall IC, Robson R, Opatna S, Liogier X, Pannier A, Jordan P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C.E.R.A.) in patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2006;**1**(6):1211–5. [MEDLINE: 17699350]

McGonigle 1984

McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney International* 1984;**25**(2):437–44. [MEDLINE: 6727139]

Moher 2010

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010;**340**:c869. [MEDLINE: 20332511]

Moist 2013

Moist LM, Troyanov S, White CT, Wazny LD, Wilson JA, McFarlane P, et al. Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2013;**62**(5):860–73. [MEDLINE: 24054466]

Padhi 2006

Padhi D, Ni L, Cooke B, Marino R, Jang G. An extended terminal half-life for darbepoetin alfa: results from a single-dose pharmacokinetic study in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *Clinical Pharmacokinetics* 2006;**45**(5):503–10. [MEDLINE: 16640455]

Palmer 2010

Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine* 2010;**153**(1):23–33. [MEDLINE: 20439566]

Parfrey 2009

Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2009;**4**(4):755–62. [MEDLINE: 19339417]

PCORI 2012

Methodology Committee of the Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI). Methodological standards and patient-centeredness in comparative effectiveness research: the PCORI perspective. *JAMA* 2012;**307**(15):1636–40. [MEDLINE: 22511692]

Pfeffer 2009

Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 2009;**361**(21):2019–32. [MEDLINE: 19880844]

Phrommintikul 2007

Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;**369**(9559):381–8. [MEDLINE: 17276778]

Rizzo 2010

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/

- American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;**28**(33):4996–5010. [MEDLINE: 20975064]
- Ross 2002**
Ross SD, Fahrbach K, Frame D, Scheye R, Connelly JE, Glaspy J. The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clinical Therapeutics* 2002;**25**(6):1786–805. [MEDLINE: 12860499]
- Schellekens 2008**
Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it?. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* 2008;**3**(1):174–8. [MEDLINE: 18057303]
- Sinclair 2013**
Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity. *Biologics* 2013;**7**:161–74. [MEDLINE: 23847411]
- Singh 2006**
Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine* 2006;**355**(20):2085–98. [MEDLINE: 17108343]
- Tolman 2005**
Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E. Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005;**16**(5):1463–70. [MEDLINE: 15788469]
- Tonia 2012**
Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. [DOI: 10.1002/14651858.CD003407.pub5]
- Turner 2012**
Turner L, Shamseer L, Altman DG, Weeks L, Peters J, Kober T, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) and the completeness of reporting of randomised controlled trials (RCTs) published in medical journals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. [DOI: 10.1002/14651858.MR000030.pub2]
- Vinhas 2012**
Vinhas J, Barreto C, Assunção J, Parreira L, Vaz A. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clinical Practice* 2012;**121**(3-4):c95–101. [MEDLINE: 23182871]
- Weisbord 2008**
Weisbord SD, Kimmel PL. Health-related quality of life in the era of erythropoietin. *Hemodialysis International* 2008;**12**(1):6–15. [MEDLINE: 18271834]
- WHO 2008**
Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia*. Geneva: World Health Organization, 2008. [ISBN: 978 92 4 159665 7]
- Zhu 2006**
Zhu X, Perazella MA. Nonhematologic complications of erythropoietin therapy. *Seminars in Dialysis* 2006;**19**(4):279–84. [MEDLINE: 16893404]
- Zoccali 2008**
Zoccali C, Abramowicz D, Cannata-Andia JB, Cochat P, Covic A, Eckardt KU, et al. European best practice quo vadis? From European Best Practice Guidelines (EBPG) to European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008;**23**(7):2162–6. [MEDLINE: 18469309]
- References to other published versions of this review**
- Coronado Daza 2014**
Coronado Daza J, Ariza García A, Rodelo Ceballos J, Yomayusa González N, Urrútia G, Loza Munárriz C, et al. Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 5. [DOI: 10.1002/14651858.CD011122]
- * Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of excluded studies *[ordered by study ID]*

Study	Reason for exclusion
Bahlmann 1991	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Bennett 1991	Quasi-RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Besarab 1998	Open-label study investigating EPO alfa to achieve normal or low haematocrit
Canadian EPO Study 1990	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Foley 2000	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Krivoshiev 2008	RCT. Bioequivalence study comparing IV EPO zeta and EPO alfa
Krivoshiev 2010	RCT. Bioequivalence study comparing SC EPO zeta and EPO alfa
Linde 2001	Open-label study investigated EPO alfa to reach normal haemoglobin or subnormal haemoglobin
Morris 1993	Did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Muirhead 1992	Quasi-RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Nissenson 1995	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Parfrey 2005	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Park 2014	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Suzuki 1989	RCT; was short duration (8 weeks).
Tareeva 1992	Not RCT
Teehan 1990	Wrong population (pre-dialysis)
Trembecki 1995a	RCT; did not compare early versus delayed EPO for the anaemia of ESKD
Wizemann 2008	Bioequivalence study of IV erythropoietin zeta and erythropoietin alfa

DATA AND ANALYSES

This review has no analyses.

APPENDICES

Appendix I. Electronic search strategies

Database	Search terms
CENTRAL	<ol style="list-style-type: none"> 1. "renal replacement therapy":ti,ab,kw 2. h*emodialysis:ti,ab,kw 3. h*emodiafiltration:ti,ab,kw 4. dialysis:ti,ab,kw 5. (CAPD or CCPD or APD):ti,ab,kw 6. ("endstage kidney" or "endstage renal" or "end-stage kidney" or "end-stage renal"):ti,ab,kw 7. (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF):ti,ab,kw 8. ("chronic kidney" or "chronic renal"):ti,ab,kw 9. {or #1-#8} 10. an*emi*:ti,ab,kw 11. {and #9-#10} 12. erythropoic*:ti,ab,kw 13. epo?ctin:ti,ab,kw 14. darbepoetin:ti,ab,kw 15. EPO:ti,ab,kw 16. rhEPO:ti,ab,kw 17. CERA:ti,ab,kw 18. Mirrcera:ti,ab,kw 19. (Epogen or Eprex or Procrit or Epopet):ti,ab,kw 20. (Binacrit or Retacrit or Eporatio):ti,ab,kw 21. Aranesp:ti,ab,kw 22. {or #12-#21} 23. {and #11, #22} 24. (early or delay* or defer* or late):ti,ab,kw 25. {and #11, #24} 26. {or #23, #25}
MEDLINE	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Renal Dialysis/ 2. exp Hemofiltration/ 3. Kidney Failure, Chronic/ 4. dialysis.tw. 5. (hemodialysis or haemodialysis).tw. 6. (hemodiafiltration or haemodiafiltration).tw. 7. (CAPD or CCPD or APD).tw. 8. (end-stage kidney or end-stage renal or endstage kidney or endstage renal).tw. 9. (ESKD or ESKF or ESRD or ESRF).tw.

(Continued)

	<ol style="list-style-type: none"> 10. or/1-9 11. Anemia/ 12. exp Anemia, Hypochromic/ 13. an?emi*.tw. 14. or/11-13 15. and/10,14 16. exp Erythropoietin/ 17. erythroipoic*.tw. 18. epo?etin.tw. 19. darbepoetin.tw. 20. EPO.tw. 21. rhEPO.tw. 22. CERA.tw. 23. Mirccera.tw. 24. (Epogen or Eprex or Procrit or Epopet).tw. 25. (Binacrit or Retacrit or Eporatio).tw. 26. Aranesp.tw. 27. or/16-26 28. and/15,27 29. (early or delay* or defer* or late).tw. 30. and/15,29 31. or/28,30
EMBASE	<ol style="list-style-type: none"> 1. exp Renal Replacement Therapy/ 2. (hemodialysis or haemodialysis).tw. 3. (hemodiafiltration or haemodiafiltration).tw. 4. dialysis.tw. 5. (CAPD or CCPD or APD).tw. 6. Chronic Kidney Disease/ 7. Kidney Failure/ 8. Chronic Kidney Failure/ 9. (end-stage renal or end-stage kidney or endstage renal or endstage kidney).tw. 10. (ESRF or ESKF or ESRD or ESKD).tw. 11. or/1-10 12. Anemia/ 13. Iron deficiency anemia/ 14. an?emi*.tw. 15. or/12-14 16. and/11,15 17. erythropoietin/ 18. recombinant erythropoietin/ 19. novel erythropoiesis stimulating protein/ 20. erythroipoic*.tw. 21. epo?etin.tw. 22. darbepoetin.tw. 23. EPO.tw. 24. rhEPO.tw. 25. CERA.tw. 26. Mirccera.tw.

(Continued)

- 27. (Epogen or Eprex or Procrit or Epoyet).tw.
- 28. (Binacrit or Retacrit or Eporatio).tw.
- 29. Aranesp.tw.
- 30. or/17-29
- 31. and/16,30
- 32. Early intervention/
- 33. (early or delay* or defer* or late).tw.
- 34. or/32-33
- 35. and/16,34
- 36. or/31,35

Appendix 2. Risk of bias assessment tool

Potential source of bias	Assessment criteria
<p>Random sequence generation Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> Random number table; computer random number generator; coin tossing; shuffling cards or envelopes; throwing dice; drawing of lots; minimization (minimization may be implemented without a random element, and this is considered to be equivalent to being random)</p> <hr/> <p><i>High risk of bias:</i> Sequence generated by odd or even date of birth; date (or day) of admission; sequence generated by hospital or clinic record number; allocation by judgement of the clinician; by preference of the participant; based on the results of a laboratory test or a series of tests; by availability of the intervention</p> <hr/> <p><i>Unclear:</i> Insufficient information about the sequence generation process to permit judgement</p>
<p>Allocation concealment Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> Randomisation method described that would not allow investigator/participant to know or influence intervention group before eligible participant entered in the study (e.g. central allocation, including telephone, web-based, and pharmacy-controlled, randomisation; sequentially numbered drug containers of identical appearance; sequentially numbered, opaque, sealed envelopes)</p> <hr/> <p><i>High risk of bias:</i> Using an open random allocation schedule (e.g. a list of random numbers); assignment envelopes were used without appropriate safeguards (e.g. if envelopes were unsealed or non-opaque or not sequentially numbered); alternation or rotation; date of birth; case record number; any other explicitly unconcealed procedure</p>

(Continued)

	<i>Unclear:</i> Randomisation stated but no information on method used is available
Blinding of participants and personnel Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study	<i>Low risk of bias:</i> No blinding or incomplete blinding, but the review authors judge that the outcome is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of participants and key study personnel ensured, and unlikely that the blinding could have been broken
	<i>High risk of bias:</i> No blinding or incomplete blinding, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of key study participants and personnel attempted, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome is likely to be influenced by lack of blinding
	<i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement
Blinding of outcome assessment Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors	<i>Low risk of bias:</i> No blinding of outcome assessment, but the review authors judge that the outcome measurement is not likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment ensured, and unlikely that the blinding could have been broken
	<i>High risk of bias:</i> No blinding of outcome assessment, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding; blinding of outcome assessment, but likely that the blinding could have been broken, and the outcome measurement is likely to be influenced by lack of blinding
	<i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement
Incomplete outcome data Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data	<i>Low risk of bias:</i> No missing outcome data; reasons for missing outcome data unlikely to be related to true outcome (for survival data, censoring unlikely to be introducing bias); missing outcome data balanced in numbers across intervention groups, with similar reasons for missing data across groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk not enough to have a clinically relevant impact on the intervention effect estimate; for continuous outcome data, plausible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes not enough to have a clinically relevant impact on observed effect size; missing data have been imputed using appropriate methods
	<i>High risk of bias:</i> Reason for missing outcome data likely to be related to true outcome, with either imbalance in numbers or reasons for missing data across intervention groups; for dichotomous outcome data, the proportion of missing outcomes compared with observed event risk enough to induce clinically relevant bias in intervention effect estimate; for continuous outcome data, plau-

(Continued)

	<p>sible effect size (difference in means or standardized difference in means) among missing outcomes enough to induce clinically relevant bias in observed effect size; 'as-treated' analysis done with substantial departure of the intervention received from that assigned at randomisation; potentially inappropriate application of simple imputation</p> <hr/> <p><i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement</p>
<p>Selective reporting Reporting bias due to selective outcome reporting</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> The study protocol is available and all of the study's pre-specified (primary and secondary) outcomes that are of interest in the review have been reported in the pre-specified way; the study protocol is not available but it is clear that the published reports include all expected outcomes, including those that were pre-specified (convincing text of this nature may be uncommon)</p> <hr/> <p><i>High risk of bias:</i> Not all of the study's pre-specified primary outcomes have been reported; one or more primary outcomes is reported using measurements, analysis methods or subsets of the data (e.g. subscales) that were not pre-specified; one or more reported primary outcomes were not pre-specified (unless clear justification for their reporting is provided, such as an unexpected adverse effect); one or more outcomes of interest in the review are reported incompletely so that they cannot be entered in a meta-analysis; the study report fails to include results for a key outcome that would be expected to have been reported for such a study</p> <hr/> <p><i>Unclear:</i> Insufficient information to permit judgement</p>
<p>Other bias Bias due to problems not covered elsewhere in the table</p>	<p><i>Low risk of bias:</i> The study appears to be free of other sources of bias.</p> <hr/> <p><i>High risk of bias:</i> Had a potential source of bias related to the specific study design used; stopped early due to some data-dependent process (including a formal-stopping rule); had extreme baseline imbalance; has been claimed to have been fraudulent; had some other problem</p> <hr/> <p><i>Unclear:</i> Insufficient information to assess whether an important risk of bias exists; insufficient rationale or evidence that an identified problem will introduce bias</p>

Appendix 3. Glossary

Epoetin Biosimilars: a biological medicinal product referring to an existing one and submitted to regulatory authorities for marketing authorization by an independent applicant after the existing agents' protection expires. Biosimilars can resemble the agents on which they are modelled but cannot fully copy their properties (Horl 2013; Schellekens 2008).

Erythropoiesis-stimulating agents: an agent similar to the cytokine (erythropoietin) that stimulates red blood cell production, commonly abbreviated ESAs (Horl 2013).

Erythropoietin high dose: subcutaneous doses > 120 UI/kg/wk, or intravenous doses > 240 UI/kg/wk of epoetin alfa or beta or biosimilars; darbepoetin alfa corrected weekly ESAs doses can be calculated multiplying by 200; and the continuous erythropoietin receptor activator can be calculated as per the pharmacological equivalence (Kainz 2010; Tolman 2005).

European Best Practice Guidelines (EBPG): The first EBPG for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure were created to fulfil the need for recommendations that reflected current European clinical practice and experience. They were presented at the ERA-EDTA Congress in Madrid in 1999. They were prompted from the need to analyse the huge volume of published data on anaemia management (Zoccali 2008).

European Renal Best Practice (ERBP): The ERA-EDTA in 2008 opted to change the name EBPG to European Renal Best Practice (ERBP) as a means of acknowledging that, especially in nephrology, it is difficult to generate real 'guidelines' because of the lack of sufficient evidence (Zoccali 2008).

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) was established in 2003 as an independently incorporated non-profit foundation governed by an international Board. The Mission is to improve the care and outcomes of kidney disease patients worldwide through the development and implementation of global clinical practice guidelines. KDIGO is led by an international Board comprised of approximately 50 members. The majority of the Board members are practicing nephrologists, but it also includes patient representatives, professionals from other medical specialties and disciplines - nephrology nurses, dieticians and social workers (KDIGO 2003).

KDOQI: In 1995, the National Kidney Foundation (NKF) began the development of what would become the first broadly accepted clinical practice guidelines in nephrology, now known as KDOQI-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. The first guidelines were published in 1997, and today there are 13 guidelines, which have made a major difference in the quality of care for kidney patients in the United States and worldwide (KDOQI 2014).

Long-acting erythropoiesis-stimulating agent: an agent with a half-life from 24 to 134 hours when given intravenously and from 54 to 134 hours when given subcutaneously. It is administered once every two to four weeks to maintain haemoglobin levels (Horl 2013).

Short-acting erythropoiesis-stimulating agent: an agent with a half-life from six to eight hours when given intravenously and from 19 to 24 hours when given subcutaneously. It is administered twice or three times weekly to maintain haemoglobin levels (Horl 2013).

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

1. Draft the review: JC, AMC, JR, NY, GU, AA, CL, CP
2. Study selection: JC, AA
3. Extract data from studies: JC, AA
4. Enter data into RevMan: JC, AMC, GU, CL
5. Carry out the analysis: JC, AA, JR, CL, NY, CP
6. Interpret the analysis: JC, AA, JR, CL, NY, CP
7. Draft the final review: JC, AMC, GU, CL
8. Disagreement resolution: JR
9. Update the review: JC, AMC

DECLARATIONS OF INTEREST

- Jorge Coronado Daza: none known
- Arturo Martí-Carvajal: none known
- Amaury Ariza García: none known
- Joaquín Rodelo Ceballos: none known
- Nancy Yomayusa González: none known
- Carol Páez-Canro: none known
- César Loza Munárriz: none known
- Gerard Urrútia: none known

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- No sources of support supplied

External sources

- Cartagena, University, Colombia.
Full time professor salary

DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

There were no differences between the protocol and the review.

12. APÉNDICE III

12.1. *Publicación III: Gender Differences in Dose of Erythropoietin to Maintain Hemoglobin Target in Hemodialysis Patients.*

Gender Differences in Dose of Erythropoietin to Maintain Hemoglobin Target in Hemodialysis Patients

Abstract

Dialysis patients receiving erythropoietin (EPO) for anemia management are a challenge due to the significant interindividual variability in erythropoietic response. Our objective was to determine if there is a gender-dependent difference in the EPO doses required to maintain the hemoglobin (Hb) targets in adult patients undergoing hemodialysis. We conducted a historic cohort study with a 12-month follow-up. We include patients with the Hb target, normal serum albumin, and normal transferrin saturation index. Monthly data were gathered for the following: Hb level, EPO doses, and intravenous iron doses. In the 11 hemodialysis facilities included, 1844 patients were on hemodialysis. We considered 389 patients for follow-up, 190 of which were excluded mainly for failing to keep the Hb level in the established range. The final cohort for analysis included 141 men (70.9%) and 58 women (29.1%). At baseline, men weighed more than women ($P < 0.001$). At the end of the follow-up period, the EPO required to maintain Hb level between 10 and 13 g/dl was significantly higher in women in the monthly dose, weekly dose, and weekly EPO dose/patient weight, with no difference in the monthly iron dose. There was a significant association between female gender and the use of high EPO doses (odds ratio, 4.1; 95% confidence interval, 1.4–12.2; $P = 0.01$). Our study demonstrates that women require higher doses of EPO to achieve Hb targets.

Keywords: Erythropoietin, gender, hemodialysis, hemoglobin target

Introduction

Anemia is a frequent complication of the chronic kidney disease (CKD). The origin of anemia is multifactorial but is mainly due to a deficient erythropoietin (EPO) production at a renal level. Anemia is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality, kidney disease progression, and less quality of life.^[1-3] Since 1989, recombinant human EPO has transformed the treatment of renal anemia, aimed at reducing transfusions and enhancing quality of life and survival.^[4-6] Currently, anemia guidelines on hemoglobin (Hb) targets have recommended an Hb level of 11–12 g/dl in patients with CKD, 13 g/dl being the maximum level, based mainly on the TREAT study.^[7-10]

The requirements of higher doses of EPO are mainly associated to iron deficiency and chronic inflammation; other causes are malnutrition, secondary hyperparathyroidism, type of vascular access, age, time in dialysis, and gender.^[11,12] Most studies assessing

the response to EPO and other erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) have focused on modifiable factors such as iron deficiency and dialysis doses. Nonmodifiable factors such as gender, CKD etiology, and age have not been sufficiently studied.^[13] In medical literature, several reports found that women receive higher doses of ESAs for the treatment of anemia.^[14-19] Our objective was to determine if there is a gender-dependent difference in the EPO doses required to maintain Hb target in adult patients with CKD undergoing hemodialysis.

Methods

We conducted a historic cohort study in patients undergoing chronic hemodialysis treatment in Northern Colombia from March 01, 2013 to May 31, 2014. The study was approved by the Institution Research Ethics Committee, and due to the noninvasive nature of the research, a written consent form was not required. Data were obtained from the electronic medical records, which include a complete register of demographic, clinical, and paraclinical characteristics.

How to cite this article: Coronado Daza JA, Cuchi GU. Gender differences in dose of erythropoietin to maintain hemoglobin target in hemodialysis patients. *Indian J Nephrol* 2019;29:160-5.

**J. A. Coronado Daza,
G. Urrútia Cuchi¹**

Faculty of Medicine, Medical Department, University of Cartagena, Cartagena, Colombia, ¹Sant Pau Biomedical Research Institute, Barcelona, Spain

Address for correspondence:

*Dr. J. A. Coronado Daza,
Barrio Castillogrande
Calle 6 No. 12-66, Edificio
Sofía, Apartamento 502,
Cartagena, Colombia.
E-mail: jocodada@yahoo.es*

Access this article online

Website: www.indianjnephrol.org

DOI: 10.4103/ijn.IJN_124_18

Quick Response Code:



This is an open access journal, and articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as appropriate credit is given and the new creations are licensed under the identical terms.

For reprints contact: reprints@medknow.com

The study was conducted in two stages: the initial stage lasted 3 months, during which information was gathered. This information included age, gender, weight, body mass index (BMI), hemodialysis vintage, number of hemodialysis sessions in a week, hemodialysis modality, type of filter, use of EPO for anemia treatment, serum albumin level, transferrin saturation index (TSI), and monthly Hb, considering the mean Hb as baseline value. Based on these data, inclusion criteria were adult patients on conventional chronic hemodialysis (≥ 3 months), with arteriovenous native fistulae, three sessions per week, using high-flow filters according to body surface, undergoing treatment with EPO, with baseline Hb ≥ 10 g/dl and ≤ 13 g/dl (Hb target), TSI $\geq 25\%$, and serum albumin ≥ 4 g/dl. Patients with viral hepatitis, autoimmune hepatitis, neoplasia, arteriovenous synthetic graft, and tunneled-catheter or temporary catheter as vascular access were excluded.^[20] The second stage of the study lasted 12 months and was named the follow-up stage. During this stage, monthly data were gathered on the following: Hb level, EPO doses, and intravenous iron doses. In addition, data on serum albumin and TSI were gathered at the end of the follow-up. The average monthly measurements of Hb, EPO doses, and iron doses were used to determine the final Hb, monthly iron doses, monthly EPO (mEPO) doses, weekly EPO (wEPO) doses, patient's weight-adjusted wEPO, and EPO resistance index (ERI). In the follow-up, the following patients were excluded: those who required hospitalization for over 7 days for any cause, or hospitalization for up to 7 days due to melena episodes, hematemesis, or acute hemorrhagic events; patients with melena episodes, hematemesis, or acute hemorrhagic events that did not require hospitalization; patients with infectious process of ambulatory care that required an increase higher than 25% of the EPO doses; and patients that failed to maintain their Hb target for more than 2 months during follow-up.

The outcomes of interest were the wEPO dose divided by patient weight (in kg) (wEPO/kg), the mEPO dose, the wEPO dose, the use of wEPO/kg dose ≥ 120 IU/kg – considered as a high EPO (hEPO) dose, and the ERI (wEPO/kg divided by patient mean Hb level). Blood samples were collected before the beginning of hemodialysis. Hb level was measured monthly; TSI and serum albumin were determined at baseline and at the end of follow-up. The lab tests were completed by external providers using standardized techniques for sample extraction and transportation. Samples were processed using automatic and standardized methods.

Statistical analysis

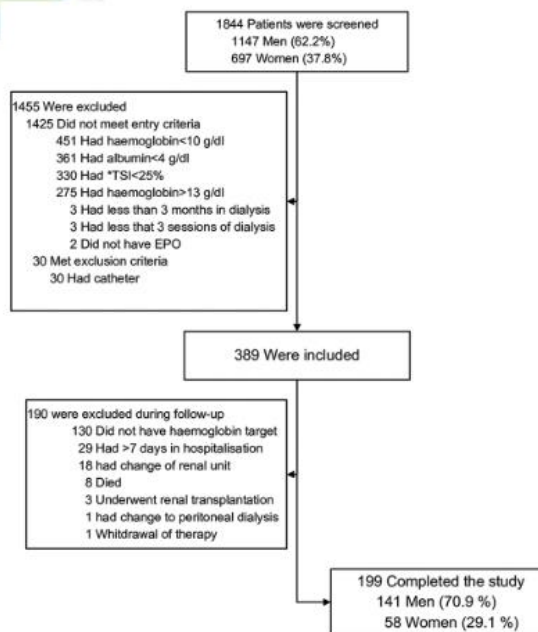
We applied descriptive statistics for categorical variables, expressing them as frequency, percentage, mean, and median in accordance to each of the variables. To establish the differences in the continuous variable, we used Student's *t*-test or Mann–Whitney *U* test according to the type of

data. We used the Chi-square or the Fisher test to establish hEPO dose associated according to gender. Confidence intervals were expressed at 95% and a *P* value < 0.05 was considered significant.

Results

The 11 hemodialysis facilities in Northern Colombia had 1844 patients on chronic intermittent hemodialysis. After applying our inclusion and exclusion criteria, 389 of them were included for follow-up: 268 men (68.9%) and 121 women (31.1%). During 12 months of follow-up, 190 patients (48.8%) were excluded, mainly for failing to maintain the Hb target. The final cohort for analysis was of 199 patients [Figure 1].

Table 1 shows the baseline characteristics of the studied population, laboratory results at baseline and at the end of the follow-up period, the iron doses, and the EPO doses. The mean age was 55.8 years for men and 55.9 years for women (*P* = 0.96). When comparing the variables at baseline according to the patients' gender, we found that men had a significantly higher weight (68 vs. 58 kg; *P* < 0.001) and TSI (34% vs. 32%; *P* = 0.02) than women. At the end of the follow-up stage, the EPO required to maintain the Hb target was significantly higher in women than men in mEPO doses (19,168 vs. 15,667 IU, respectively; *P* = 0.005), wEPO doses (4472 vs. 3656 IU, respectively; *P* = 0.02), and wEPO/kg (74.6 vs. 55.2 IU/kg, respectively; *P* < 0.001). The ERI was significantly higher in women, and there were no differences in the monthly iron dose.



EPO: erythropoietin, *: transferrin saturation index

Figure 1: Screening and follow-up

Table 1: Baseline demographic, baseline laboratory data, laboratory data, and erythropoietin dose at the end of follow-up

Variables	Gender			≥120 IU/kg/week ¹			<120 IU/kg/week ²		
	Men	Women	P	Men	Women	P	Men	Women	P
Patients, n (%)	14 (70.9)	58 (29.1)	<0.001	6 (4.3)	9 (15.5)	0.02	13 (95.7)	49 (84.5)	0.02
Age (years)	55.8±14.6	55.9±14.1	0.96	63.3±13.4	51.7±15.2	0.14	55.5±14.6	56.7±13.9	0.60
Weight (IQR) (kg)	68 (61-75)	58 (50-68)	<0.001	62.5±8.6*	50.8±9.3*	0.02	68 (61-76)	62 (50-69)	<0.001
Body mass index (IQR) (kg/m ²)	25.5 (21.5-26.5)	23.7 (20.7-26.6)	0.22	23.5±4.2*	20.7±3.9*	0.20	24.4 (21.7-26.7)	23.7 (20.7-26.6)	0.88
Hemodialysis vintage (IQR) (years)	3.3 (2.0-6.4)	5.4 (3.5-7.9)	0.06	4.0±2.9*	6.4±3.4*	0.18	3.3 (2.0-6.4)	5.4 (3.5-7.9)	0.004
Baseline Hb (g/dl)	11.7±0.6	11.7±0.8	0.82	11.2±0.9	11.4±0.9	0.66	11.7±0.6	11.7±0.8	0.98
Baseline TSI (IQR) (%)	34 (30-43)	32 (25-41)	0.02	30.0±3.4*	32.6±8.1*	0.48	34 (30-45)	32 (29-36)	0.03
Baseline albumin (IQR) (g/dl)	4.4 (4.2-4.6)	4.3 (4.2-4.5)	0.56	4.7±0.2*	4.3±0.2*	0.01	4.4 (4.2-4.6)	4.3 (4.2-4.4)	0.16
Final Hb (g/dl)	11.6±0.5	11.4±0.5	0.08	11.0±0.4	11.2±0.5	0.42	11.6±0.5	11.5±0.5	0.12
Final TSI (IQR) (%)	32 (28-36)	30.5 (25-38)	0.44	27.8±7.8*	28.8±7.6*	0.82	32 (25-41)	31 (26-38)	0.58
Final albumin (g/dl)	4.3±0.3	4.2±0.3	0.26	4.2±0.4	4.2±0.2	0.72	4.3±0.3	4.2±0.3	0.42
Monthly EPO dose (IQR) (IU)	15,667 (11,000-21,500)	19,168 (12,833-25,000)	0.005	36,722±7393*	29,648±6544*	0.03	15,500 (10,833-21,167)	17,167 (11,833-23,167)	0.12
Weekly EPO dose (IQR) (IU)	3656 (2567-5017)	4472 (2994-5833)	0.02	8569±1725*	6918±1527*	0.03	3617 (2528-4939)	4006 (2761-5406)	0.12
EPO dose week/kg (IQR) (IU/kg/week)	57.3 (36.5-77.8)	74.6 (48.5-105.4)	<0.001	137.3±19.9*	136.4±17.4*	0.46	54.9 (36.3-73.2)	68.7 (45.8-91.1)	0.01
Monthly iron dose (IQR) (mg)	75 (33-117)	75 (17-117)	0.78	80.6±53.1*	58.3±53.9*	0.44	75 (33-113)	75 (25-117)	0.92
ERI (IQR) (week/kg/g per 100 ml Hb) (IU)	5 (3.3-6.9)	6.7 (4.1-9.2)	0.004	12.5±2.0*	12.1±1.7*	0.36	4.9 (3-6.5)	5.9 (3.9-8.4)	0.01

*Mean; ¹high EPO dose; ²usual EPO dose. IQR: Interquartile range; Hb: Hemoglobin; TSI: Transferrin saturation index; EPO: Erythropoietin; ERI: Resistance to EPO index

High erythropoietin doses according to gender

Data of patients that required hEPO doses are summarized in Table 1. Those who required hEPO doses were 15.5% women and 4.3% men ($P = 0.02$). There was a significant association between female gender and the use of hEPO doses (odds ratio, 4.1; 95% confidence interval, 1.4–12.2; $P = 0.01$). When comparing the variables at baseline, the only differences that could be found in favor of men versus women were weight (62.5 vs. 50.8 kg; $P = 0.02$) and serum albumin (4.7 vs. 4.3 g/dl; $P = 0.01$). At the end of the follow-up stage, there were no differences in Hb, TSI, or serum albumin. Doses of mEPO and wEPO were significantly higher in men. There were no differences in wEPO/kg doses, monthly iron doses, or the ERI.

Usual erythropoietin doses according to gender

Data of patients that required uEPO doses (<120 IU/kg/week) are summarized in Table 1. We found that men had a significantly higher weight (68 vs. 62 kg, respectively; $P < 0.001$) and TSI than women at baseline (34% vs. 32%, respectively; $P = 0.03$). We also found that women had a

significantly higher hemodialysis vintage (5.4 vs. 3.3 years, respectively; $P = 0.004$), wEPO/kg dose (68.7 vs. 54.9 IU/kg/week, respectively; $P = 0.01$), and ERI (5.9 vs. 4.9 IU week/kg/g per 100 ml Hb, respectively; $P = 0.01$) than men.

When comparing all patients without gender distinction that required uEPO doses versus those who required hEPO doses, we found that patients with uEPO doses had a significantly higher weight (66 vs. 57 kg, respectively; $P = 0.002$), BMI (24.46 vs. 21.64 kg/m², respectively; $P = 0.02$), baseline Hb (11.73 vs. 11.34 g/dl, respectively; $P = 0.03$), baseline TSI (33% vs. 30%, respectively; $P = 0.36$), and final Hb (11.56 vs. 11.15 g/dl, respectively; $P = 0.004$) than those with hEPO doses. There were no differences in age, hemodialysis vintage, basal albumin, final TSI, final albumin, and iron doses.

Women receiving uEPO doses had a significantly higher weight (62 vs. 50 kg, respectively; $P = 0.034$) and BMI (24.62 vs. 20.69 kg/m², respectively; $P = 0.01$) than women that required hEPO doses. There were no differences in age, hemodialysis vintage, baseline, and final levels of Hb, TSI, and serum albumin. The monthly iron

dose was similar: 75 mg for women with uEPO doses and 50 mg for women with hEPO doses ($P = 0.48$).

Discussion

In this study, including 199 patients undergoing chronic hemodialysis, using EPO to maintain a range of Hb between 10 and 13 g/dl, we found that women required higher doses of mEPO, wEPO, and uEPO dose/patient weight. On the contrary, we found no differences with men in monthly iron doses. The ERI was higher in women as well. We also found a larger proportion of women requiring hEPO doses and that the risk of using hEPO doses in women was four times higher than in men.

Our findings concur with other publications observing a relation between gender and EPO requirements. A study assessing the association of anemia and survival found that the masculine gender was one of the predictors of higher levels of Hb, with an inverse relationship between Hb levels and EPO doses. Additionally, there was a direct relationship between Hb levels and levels of serum albumin, TSI, and dialysis doses.^[14] Another study exploring the association between hematocrit levels and changes in the prescribed doses of EPO found that male patients achieved better hematocrit levels with smaller doses of EPO. Higher hematocrit level was also associated with longer dialysis, older age, and higher TSI.^[15]

The hyporesponsiveness to EPO in some patients is a condition that has been studied. A study on low response to EPO found that women receive higher EPO doses to achieve the hematocrit target. It also found a higher proportion of women receiving hEPO doses, but no association between iron levels or high levels of parathyroid hormones and the use of hEPO doses.^[16] Other publications have found that women require higher doses of EPO, or even that low response is associated with iron deficiency, poor nutritional state, high-turnover bone disease, and tunneled-catheter vascular access.^[17-19] Unlike the referred studies that reported an association between gender and EPO doses but not as their main objective, our study's main objective was to determine if women required higher doses of EPO to maintain the Hb target. In order to do so, we paired women and men with the reported confounding variables such as iron deposits, nutritional state, type of vascular access, and dialysis doses.

Another factor considered in our study was the Hb variability in response to EPO. It has been reported that, in patients undergoing hemodialysis with ESAs for 12 months, only 3.8% of the patients maintained the Hb target, others presented brief fluctuations above (32.9%) or below (10.5%) the target, and the rest were considered to have unstable Hb (52.9%) for fluctuating above and below the target. Changes in EPO doses and hospital admissions were identified to be associated with Hb variation.^[21] Another more recent study found similar results.^[22] We

reported patients followed up for 12 months, excluding during this period patients with unstable Hb, according to the exclusion criteria stated in the "Methods" section. By only selecting for the final report patients that maintained their Hb in the desired target and patients with brief fluctuations above or below the Hb target, we avoided the potential confusion due to the frequent adjustments in EPO doses, considering that our objective was to determine if women required higher doses of EPO.

Physiologically, women have lower Hb levels than men, which is attributed to the effect of androgens and estrogens on erythropoiesis. This occurs mainly because of the vasodilator effect that estrogens have on the kidney microvasculature, which causes a higher oxygen liberation per red blood cells mass unit at a juxtaglomerular apparatus level.^[23] According to the World Health Organization, there are gender-associated differences in the Hb levels that are considered normal, as well as in the Hb thresholds used to define anemia, which is also applicable to patients with CKD.^[9,24] Despite the differences between normal levels of Hb and the anemia cut-off, the current guidelines of anemia management in patients with CKD establish an Hb target with no gender distinction. A study conducted on a population that was not undergoing dialysis or receiving EPO reported that there is a higher absolute Hb level in men than in women in different stages of CKD. They proposed considering a relative gender-specific Hb level defined as the percentage of measured Hb value in relation to the normal Hb inferior limit for each gender and found that relative Hb is higher in women than in men. They considered that this finding was worth taking into account in future recommendations and suggested the establishment of a lower Hb target in women.^[25] Our findings regarding the fact that women required higher doses of EPO to achieve the Hb target could be the result of considering women values of Hb levels as similar to men and might not indicate a difference in responsiveness to EPO.

Likewise, men's weight is physiologically 15% higher than women's, although the BMI is similar due to women's lower height.^[26] When quantifying the doses of EPO based on the patient's weight, the higher wEPO/kg doses could be a mathematical phenomenon. Women in our study had a significantly lower weight in the physiological range. However, we conducted an exercise of increasing women's weight by 15% to avoid a physiological difference and found that there was still a significantly higher wEPO/kg dose administered to women than to men (64.8 [42.2–91.65] vs. 57.3 [36.5–77.8], respectively; $P = 0.04$). This result suggests that the higher wEPO/kg dose in women is related to a hyporesponsiveness to EPO and is not a mathematical artifice caused by the lower weight of women. Due to the fact mentioned above, higher doses of EPO in women can be caused by establishing the objective of reaching an Hb level similar to that of men.

Daza and Cuchi: EPO dose by gender in hemodialysis

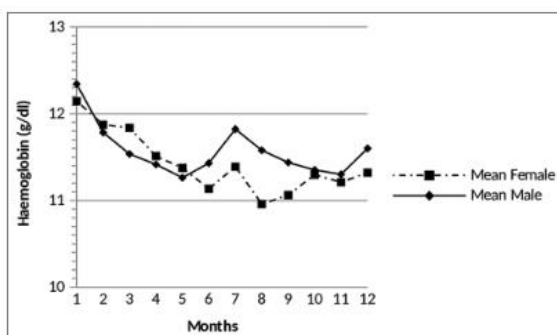


Figure 2: Hemoglobin level in the follow-up stage, according to gender

The relevance of this study is to demonstrate that women require higher doses of EPO than men to achieve the Hb target recommended by the current guidelines. In incidental patients undergoing dialysis, a longer time to achieve the Hb target has been reported to be associated with a significantly higher risk of hospitalization and mortality.^[27] The initial dose of recommended wEPO in incidental patients undergoing hemodialysis is from 60 to 150 IU/kg of body weight, according to baseline Hb.^[9] Our study found that the EPO dose in women is 18% higher than in men; thus, not being aware of this percentage and applying with no gender distinction the same EPO doses can lead to higher rates of hospitalization and mortality among women.

Some of the strengths of our study include that our population consisted of prevalent patients in hemodialysis, with Hb levels within the targets recommended in the different management guidelines, both at baseline and during the follow-up period of 12 months [Figure 2]. In addition, we compared gender-dependent EPO requirements, but – unlike other studies – we controlled confounding variables such as iron deficiency, nutritional deficiency, dialysis doses, wide fluctuations in EPO doses, and hospitalizations. Our study also presents some limitations: it is an observational study and the sample size is small compared to other studies that have addressed this topic – yet with different objectives and with no control of confounding variables.

Conclusion

Our study demonstrates that women require higher doses of EPO to achieve the Hb target. This is a factor that must be taken into account to estimate the initial dose in the incidental population undergoing hemodialysis and consequently reducing the risk of hospitalization and death. Further studies are required to define if the Hb target in women undergoing dialysis should be lower than that in men.

Acknowledgment

We acknowledge the assistance of the Iberoamerican Cochrane Centre during the development of this study.

164

Financial support and sponsorship

Nil.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, *et al*. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
- Rosset J, Froissart M. Role of anemia in progression of chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2006;26:283-9.
- Astor BC, Coresh J, Heiss G, Pettitt D, Sarnak MJ. Kidney function and anemia as risk factors for coronary heart disease and mortality: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am Heart J* 2006;151:492-500.
- Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989;35:134-48.
- Glaspay JA. Erythropoietin in cancer patients. *Annu Rev Med* 2009;60:181-92.
- Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: A randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:726-33.
- Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R; ERA-EDTA ERBP Advisory Board, *et al*. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: A position statement by the anaemia working group of European renal best practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-54.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, *et al*. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019-32.
- KDIGO Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279-335.
- Locatelli F, Aljama P, Canaud B, Covic A, De Francisco A, Macdougall IC, *et al*. Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: A position statement by ERBP following publication of the trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2846-50.
- Jairam A, Das R, Aggarwal PK, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V, *et al*. Iron status, inflammation and hepcidin in ESRD patients: The confounding role of intravenous iron therapy. *Indian J Nephrol* 2010;20:125-31.
- Gilbertson DT, Peng Y, Arneson TJ, Dunning S, Collins AJ. Comparison of methodologies to define hemodialysis patients hyporesponsive to epoetin and impact on counts and characteristics. *BMC Nephrol* 2013;14:44.
- Ifudu O. Patient characteristics determining rHuEPO dose requirements. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:38-41.
- Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, Lew NL, Lazarus JM, Bridges K, *et al*. Anemia in hemodialysis patients: Variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1921-9.
- Coladonato JA, Frankenfield DL, Reddan DN, Klassen PS, Szczec LA, Johnson CA, *et al*. Trends in anemia management among US hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1288-95.
- Eschbach JW, Varma A, Stivelman JC. Is it time for a paradigm

Indian Journal of Nephrology | Volume 29 | Issue 3 | May-June 2019

Daza and Cuchi: EPO dose by gender in hemodialysis

- shift? Is erythropoietin deficiency still the main cause of renal anaemia? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 5:2-7.
17. Gascón A, Virto R, Lou LM, Pernaute R, Moreno R, Pérez J, *et al*. Study of immutable variables determining rHuEPO dose requirements on hemodialysis patients. *Nefrologia* 2005;25:535-42.
 18. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl* 2008;74 Suppl 111:S75-81.
 19. Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, *et al*. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2009;53:823-34.
 20. Zumrutdal A, Sezgin N. The relationship between anemia, liver disease, and hepcidin levels in hemodialysis patients with hepatitis. *Indian J Nephrol* 2012;22:415-8.
 21. Portolés JM, de Francisco AL, Górriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, *et al*. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: A historical prospective study. *Kidney Int Suppl* 2008;74 Suppl 111:S82-7.
 22. Gilbertson DT, Hu Y, Peng Y, Maroni BJ, Wetmore JB. Variability in hemoglobin levels in hemodialysis patients in the current era: A retrospective cohort study. *Clin Nephrol* 2017;88:254-65.
 23. Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults – Mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev* 2014;28:41-7.
 24. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993-2005: WHO Global Database on Anaemia. Geneva: World Health Organization; 2008.
 25. Duncan JA, Levin A. Sex, haemoglobin and kidney disease: New perspectives. *Eur J Clin Invest* 2005;35 Suppl 3:52-7.
 26. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. *Adv Data* 2004;347:1-7.
 27. Ishani A, Guo H, Gilbertson DT, Liu J, Dunning S, Collins AJ, *et al*. Time to target haemoglobin concentration (11 g/dl) – Risk of hospitalization and mortality among incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2247-55.

