



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

GUÍA EN VERSIÓN CORTA

GPC N°10

Diciembre 2017

IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Gabriel del Castillo Mory

Presidente Ejecutivo, EsSalud

María del Carmen Valverde Yabar

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Joshi Rosa Magaly Acosta Barriga

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Fabián Fiestas Saldarriaga

Gerente (e) de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

- Juana Hinojosa Sayas, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Edwin Eduardo Pérez Tejada, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Percy Allan Vidal Orbegozo, Centro Nacional de Salud Renal, EsSalud
- Manuel Llaro Sánchez, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Fernando Mesías Gonzales Haro, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Manuel Ernesto Castillo Zegarra, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Carla Póstigo Oviedo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud
- Edwin Rolando Castillo Velarde, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Celina Herrera Cunti, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Hugo Gutierrez Casavilca, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud
- Martín Gómez Luján, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Renzo Pavel Valdivia Vega, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud
- Liliana Fernández Anticona, Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson
- Bernardo Damaso Mata, Red Asistencial Húanuco, EsSalud
- Úrsula Bravo Grados, Hospital de Emergencias Grau, EsSalud
- Raúl Timaná Ruiz, Asesor del IETSI, EsSalud
- Lourdes Carrera Acosta, equipo técnico del IETSI, EsSalud
- Rommy Novoa Reyes, consultor independiente

Revisor Clínico

Dr. Jorge Yucra Lazo, Médico Nefrólogo, Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-EsSalud. La Libertad, Perú.

Revisor Metodológico

Dr. Alvaro Taype Rondan, Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica por la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Revisor Externo

Dr. Patricio Wagner Grau, médico nefrólogo. Doctorado en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Conflicto de intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran no tener NINGÚN conflicto de interés financiero y no financiero, con relación a los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) EsSalud de Perú.

Guía de Práctica Clínica

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) son un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a profesionales y a pacientes a tomar decisiones sobre la atención sanitaria más apropiada, y a seleccionar las opciones diagnósticas o terapéuticas más adecuadas a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica.

Citación

Este documento debe ser citado como: IETSI. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Guía en Versión Extensa. GPC N° 10 Perú, diciembre 2017.

Agradecimientos

- Dr. Víctor Suárez Moreno
- Lic. Obst. Stefany Salvador Salvador
- Dra. Mayita Alvarez
- Sr. Andree Tellez

Datos de contacto

Raúl Timaná Ruiz. Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe. Teléfono: +511-2656000, Anexo 1953.

Tabla de contenido

I.	FINALIDAD	6
II.	OBJETIVOS	6
III.	AMBITO DE APLICACIÓN	6
IV.	PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR	6
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	6
A.	DEFINICIÓN	6
B.	ETIOLOGÍA.....	7
C.	FISIOPATOLOGIA.....	7
D.	ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	7
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	7
A.	CUADRO CLINICO	7
B.	DIAGNÒSTICO	7
C.	MANEJO	9
D.	COMPLICACIONES.....	11
E.	CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	11
F.	FLUJOGRAMAS.....	12
VII.	ANEXOS	14
A.	ANEXO N°1: RECOMENDACIONES CLAVES	14
B.	ANEXO N°2: DESARROLLO METODOLÓGICO.....	18
VII.	REFERENCIAS.....	23

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
VERSIÓN CORTA**

I. FINALIDAD

- Contribuir a disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de las personas con anemia y ERC

II. OBJETIVOS

- Proporcionar al personal de salud información y pautas para optimizar el manejo integral de las personas con anemia y ERC.
- Brindar recomendaciones basada en la evidencia para el diagnóstico y manejo de la anemia en personas con ERC.
- Optimizar el uso de recursos destinados a personas con ERC en EsSalud.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

La guía está dirigida a los profesionales de la salud que participan de los equipos multidisciplinarios de manejo de personas con ERC tanto de manera ambulatoria como a nivel hospitalario, incluyendo médicos internistas, médicos nefrólogos, médicos hematólogos, enfermeras, químicos farmacéuticos, especialistas en salud pública, especialistas en efectividad clínica y administración en salud, así como médicos generales en todos los niveles de atención de EsSalud.

Además, esta guía servirá para personas con anemia y ERC, grupos de soporte, y proveedores de salud. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia para internos de medicina, internos de enfermería, otros profesionales de la salud y pacientes.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

- Diagnóstico y manejo de la anemia en enfermedad renal crónica
- Nombre y código de CIE-10.
 - Anemia
 - Anemia por deficiencia de hierro D50.0
 - Enfermedad renal crónica N18.0
 - Hemodiálisis (CPT: 90935)

V. CONSIDERACIONES GENERALES

a. DEFINICIÓN

La anemia se define como un estado en el cual la calidad o la cantidad de glóbulos rojos circulantes está por debajo de lo normal. La hemoglobina (Hb) sirve como indicador clave para la anemia porque puede medirse directamente y cuenta con puntos de corte establecidos internacionalmente

b. ETIOLOGÍA

Las personas con ERC tienen un riesgo incrementado de anemia, debido a que el daño renal inherente a esta enfermedad causa una reducción de la producción de eritropoyetina, la cual debería estimular la producción de glóbulos rojos en la médula ósea en respuesta a bajos niveles de oxígeno en los tejidos. (1) En estos casos, los posibles efectos adversos de la anemia incluyen el uso reducido de oxígeno, aumento del gasto cardíaco, hipertrofia ventricular izquierda, reducción de la cognición y concentración, disminución de la libido y reducción de la respuesta inmune que ocasionan falla cardíaca y consecuente la muerte. (1)

c. FISIOPATOLOGIA

La principal causa del desarrollo de la anemia renal es una ausencia relativa de eritropoyetina (EPO), hormona producida por tipo especializado fibroblastos intersticiales en la corteza y la capa externa de la médula renal. El estímulo principal para la síntesis elevada de EPO es la hipoxia tisular, permite una pronta reducción en la producción de EPO después de la resolución de la hipoxia. El efecto estimulante de la EPO sobre la eritropoyesis es mediado por la interacción de EPO con receptores específicos en la superficie de las células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea. Otro factor que contribuye es la deficiencia de hierro

d. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Un estudio encontró que personas con ERC y anemia (hemoglobina < 10.5 g/dL) presentaron un incremento del riesgo de mortalidad (Hazard ratio [HR]=5.27, intervalo de confianza al 95% [IC 95%]=4.37 – 6.35), hospitalización por causa cardiovascular (HR=2.18, IC 95%=1.76 – 2.70) y ERC terminal (HR=5.46, IC 95%=3.38-8.82) cuando se compara con personas con ERC sin anemia. (2)

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

a. CUADRO CLINICO

En el diagnóstico de la anemia en pacientes con ERC, es necesario iniciar la valoración con los resultados de los niveles de hemoglobina del paciente, que pueden estar acompañados de síntomas como disnea, cansancio, disminución de la concentración debido a la reducción de la oxigenación de la sangre, y el consiguiente incremento del gasto cardíaco. Estos eventos alteran la calidad de vida del paciente con ERC incrementando el riesgo de muerte o eventos cardiovasculares, lo cual ocasiona una mayor demanda y utilización de los servicios de salud (3).

b. DIAGNÒSTICO

Una vez establecido el diagnóstico de anemia, se prosigue con la investigación de la causa de la anemia, para ello se considera el estadió o nivel de la tasa de filtración glomerular del paciente, sus antecedentes personales y comorbilidades, siendo importante la evaluación de la deficiencia de hierro como una de las primeras causas atribuidas a anemia en paciente con ERC. Para determinar la deficiencia de hierro y poder seleccionar una opción de manejo será indispensable corroborar el diagnóstico con pruebas diagnósticas como: ferritina sérica, transferrina, porcentaje de reticulocitos, entre otras.

El dosaje de hepcidina es una prueba diagnóstica que viene siendo estudiada para valorar la respuesta al tratamiento con hierro intravenoso y la respuesta al tratamiento con AEE, debido a que los AEE actúan inhibiendo la síntesis de hepcidina, es así que se vienen desarrollando estudios para elucidar el rol de esta hormona en el manejo de la anemia en los pacientes con ERC(4).

Recomendaciones:

- En personas con ERC, el diagnóstico de anemia se define como hemoglobina menor a:
 - 12.0 g/dL en mujeres
 - 13.0 g/dL en varones
- En pacientes que residen en lugares a más de 1000 metros sobre el nivel del mar, considere la corrección de los valores de hemoglobina para el diagnóstico de anemia, según los valores de OMS. **Punto de Buena Práctica Clínica**
- En personas con ERC con una TFG menor a 60 mL/min/1.73m² y anemia, sugerimos investigar la anemia para verificar que sea secundaria a ERC. **Recomendación débil a favor**
- Cuando la TFG es mayor o igual a 60 mL/min/1.73m², pensar que es probable que la anemia se deba a otras causas como deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12. **Punto de Buena Práctica Clínica**
- En personas con ERC, se pueden utilizar las constantes corpusculares (VHCM, CHCM) que se encuentran en el hemograma para evaluar la sospecha de déficit de hierro. **Punto de Buena Práctica Clínica**
- Realice las pruebas de diagnóstico de déficit de hierro cada 3 meses para personas con ERC que no estén en hemodiálisis crónica, y cada mes para personas con ERC en hemodiálisis crónica. **Punto de Buena Práctica Clínica**
- En personas con ERC y anemia, sugerimos que el diagnóstico de déficit de hierro se realice con alguna de las siguientes pruebas o combinaciones de pruebas:
 - La combinación de saturación de transferrina menor del 20% y ferritina sérica menor de 100 microgramos/litro (debiendo cumplir con ambos criterios), o
 - El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg, o
 - El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción.
 - El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg, o
 - El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción.**Recomendación débil a favor**

c. MANEJO

Conceptos generales y específicos

El tratamiento de la anemia del paciente con ERC incluye el manejo de la deficiencia de hierro, los agentes estimulantes de la eritropoyetina (AEE), y valorar las indicaciones de transfusión de sangre. El manejo del hierro es parte del tratamiento inicial de la anemia asociada con la ERC, como insumo clave para la eritropoyesis. Para manejar la anemia de manera óptima, es necesario que exista un equilibrio adecuado entre la estimulación de la eritropoyesis y el suministro de hierro como sustrato en la fabricación de hemoglobina.

La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en todo el mundo (6). Los pacientes con CKD son particularmente susceptibles a la pérdida de sangre gastrointestinal y las fuentes adicionales de pérdida de sangre significativa incluyen muestras de sangre de rutina (y no rutinarias) y pérdida de sangre en hemodiálisis, lo que puede representar la necesidad de hasta 3.000 mg de hierro adicionales por año (7).

El uso de AEE en el tratamiento de la anemia asociada con la enfermedad renal crónica tiene como objetivo evitar el uso de transfusiones de sangre para mantener los niveles de hemoglobina en rangos objetivos en los pacientes con ERC, cuando a pesar de corregir la deficiencia de hierro persiste la anemia (1).

La indicación de transfusión será valorada evaluando sus beneficios y riesgos, con los consiguientes riesgos de sensibilización contra futuros trasplantes, sobrecarga de hierro, enfermedades transmitidas por la sangre y reacciones transfusionales; mejor calidad de vida y funcionamiento físico; mejora de la función cognitiva y sexual; beneficios cardiovasculares en términos de estructura, función, incidencia y prevalencia de la enfermedad; y reducción de la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad (8).

Recomendaciones:

- Para las personas con ERC que no están recibiendo hemodiálisis crónica, recomendamos administrar una prueba de hierro oral antes de ofrecer la terapia de hierro intravenoso. Si el paciente es intolerante al hierro oral o si la Hb objetivo no se alcanza dentro de los 3 meses de terapia con hierro oral, ofrezca terapia de hierro intravenoso.

Recomendación fuerte a favor

- Para las personas que reciben hemodiálisis crónica, recomendamos administrar terapia con hierro intravenoso. La terapia con hierro por vía oral en estas personas puede aplicarse sólo si:
 - La terapia con hierro intravenoso está contraindicada o
 - La persona decide no recibir tratamiento con hierro intravenoso, después de discutir la eficacia relativa y los efectos secundarios de la terapia con hierro oral e intravenoso.

Recomendación fuerte a favor

- Si existe deficiencia absoluta de hierro, considerar manejar esta deficiencia de hierro antes del inicio de AEE. **Punto de buena práctica clínica**
- En pacientes con ERC y anemia, sugerimos iniciar la administración de AEE si el nivel de hemoglobina (Hb) es menor a 11 g/dL. **Recomendación débil a favor**

- Evaluar de forma individualizada los beneficios y riesgos del uso de AEE, tomando en cuenta las comorbilidades y el pronóstico del paciente. Algunos factores que deberían tenerse en cuenta son: el rango de caída de la concentración de hemoglobina, la respuesta a tratamiento con hierro, el riesgo de necesitar transfusión y los riesgos relacionados a los tratamientos con AEE. **Punto de buena práctica clínica**
- Para personas con ERC y anemia recomendamos utilizar la eritropoyetina disponible (epoetina alfa) para el tratamiento de la anemia, evaluando previamente el estado del paciente y la ruta de administración. **Recomendación fuerte a favor**
- En pacientes con ERC que requieran la administración de epoetina alfa, sugerimos usar la vía subcutánea o intravenosa. **Recomendación débil a favor**
- Considerar administrar epoetina alfa por vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis, y administrarla por vía subcutánea en pacientes que no están en hemodiálisis. **Punto de buena práctica clínica**
- Cuando se use la vía intravenosa, considerar un ajuste de dosis mayor. **Punto de buena práctica clínica**
- En personas con ERC y anemia, en tratamiento con epoetina alfa, recomendamos mantener una dosis promedio de epoetina menor a 10000 unidades/semana. **Recomendación fuerte a favor**
- En personas con ERC en prediálisis y anemia, sugerimos administrar la epoetina alfa con una frecuencia de dosis de una vez por semana o una vez cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente. **Recomendación débil a favor**
- En personas con ERC y anemia, recomendamos mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL. **Recomendación fuerte a favor**
- Para mantener el nivel de Hb dentro del rango objetivo, no espere hasta que los niveles de Hb estén por debajo del objetivo terapéutico, para ajustar el tratamiento. Se debe ajustar el tratamiento cuando los niveles de Hb alcancen un valor 0.5 g/dL mayor al objetivo terapéutico. **Punto de buena práctica clínica**
- Evalúe aceptar niveles de Hb debajo de los objetivos terapéuticos si se requiere altas dosis de epoetina alfa para alcanzar los niveles objetivo, o si no alcanza niveles objetivo, a pesar de administrar una dosis mayor. **Punto de buena práctica clínica**
- En personas con ERC y anemia en tratamiento con AEE, sospechar de resistencia a los AEE si:
 - Se han investigado otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), y
 - No se alcanza el nivel objetivo de Hb a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea, o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa; o existe una necesidad continua de administrar AEE.**Punto de buena práctica clínica**
- Evaluar y discutir los riesgos y beneficios de la transfusión de glóbulos rojos con el paciente (o, cuando corresponda, con sus familiares o cuidadores). **Punto de buena práctica clínica**
- Considerar la indicación de transfusión sanguínea cuando:

- Se requiere una rápida corrección de la anemia para estabilizar la condición del paciente (por ejemplo, en casos de hemorragia aguda o isquemia miocárdica inestable) o es necesario corregir rápidamente la Hb para una cirugía.
- Persisten los síntomas y signos de anemia, con respuesta ineficaz a la terapia con AEE.
- Los riesgos de administrar AEE superan los riesgos de transfusión de sangre.

Punto de buena práctica clínica

- Evitar, en lo posible, corregir la anemia con transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal. **Punto de buena práctica clínica**
- De decidir realizar transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal, utilizar el filtro leucorreductor. **Punto de buena práctica clínica**

d. COMPLICACIONES

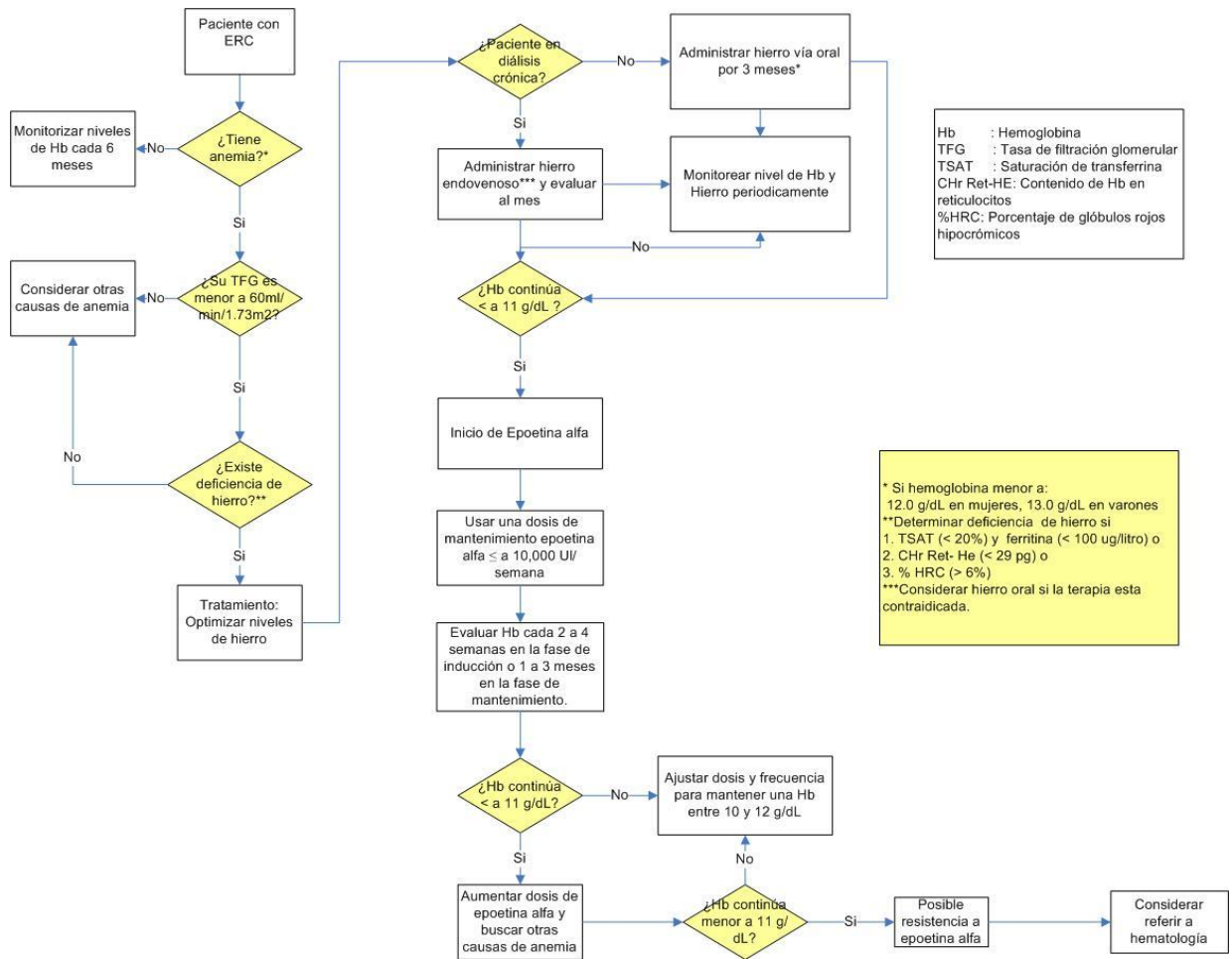
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

e. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

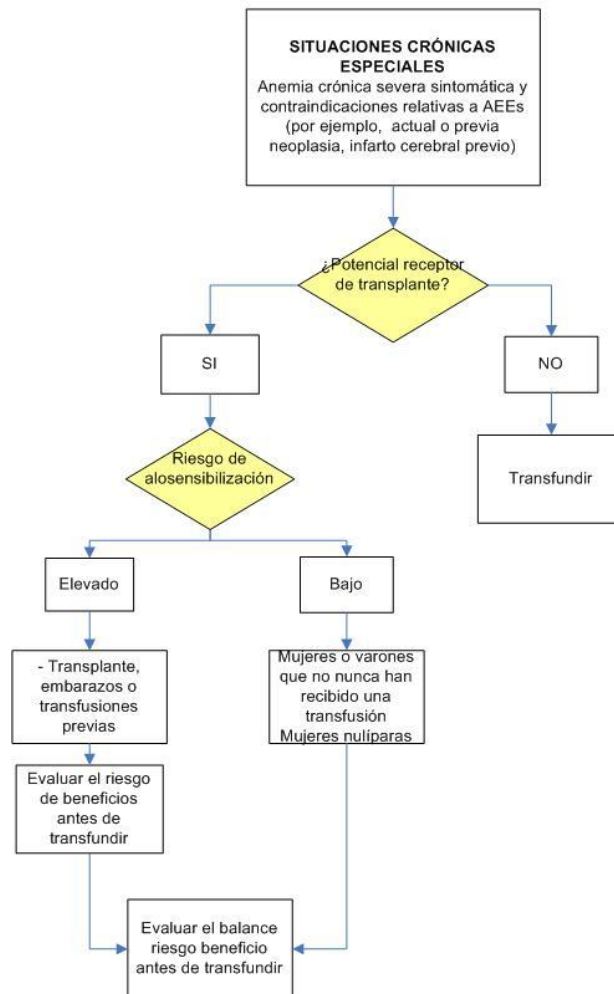
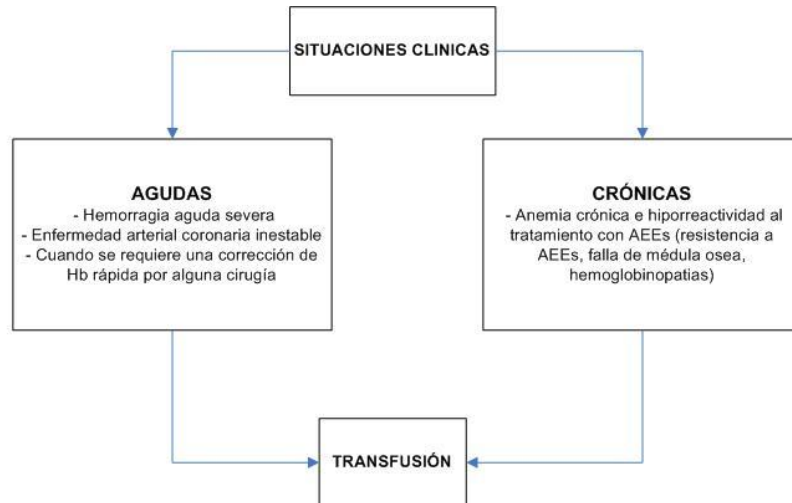
No se generaron recomendaciones con respecto a este tópico.

f. FLUJOGRAMAS

Flujograma del diagnóstico y manejo



Flujogramas de indicación de transfusión en las personas con ERC y anemia










VII. ANEXOS

a. Anexo N°1: Recomendaciones Claves

<p>R: Recomendación</p> <p>● Punto de buena práctica clínica</p>
--

DIAGNÓSTICO		
Pregunta 1: En personas con enfermedad renal crónica (ERC), ¿aquellos con menor tasa de filtración glomerular (TFG) presentan mayor frecuencia de anemia?		
●	En personas con ERC, el diagnóstico de anemia se define como hemoglobina menor a: <ul style="list-style-type: none"> • 12.0 g/dL en mujeres • 13.0 g/dL en varones 	Punto de buena práctica clínica
●	En pacientes que residen en lugares a más de 1000 metros sobre el nivel del mar, considere la corrección de los valores de hemoglobina para el diagnóstico de anemia, según los valores de OMS.	Punto de buena práctica clínica
R	En personas con ERC con una TFG menor a 60 mL/min/1.73m ² y anemia, sugerimos investigar la anemia para verificar que sea secundaria a ERC.	Recomendación débil a favor
●	Cuando la TFG es mayor o igual a 60 mL/min/1.73m ² , pensar que es probable que la anemia se deba a otras causas como deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12.	Punto de buena práctica clínica
Pregunta 2: En personas con ERC, ¿cuál de las pruebas o las combinaciones de pruebas es la mejor para diagnosticar anemia por déficit de hierro?		
●	En personas con ERC, se pueden utilizar las constantes corpusculares (VHCM, CHCM) que se encuentran en el hemograma para evaluar la sospecha de déficit de hierro.	Punto de buena práctica clínica
●	Realice las pruebas de diagnóstico de déficit de hierro cada 3 meses para personas con ERC que no estén en hemodiálisis crónica, y cada mes para personas con ERC en hemodiálisis crónica.	Punto de buena práctica clínica
R	En personas con ERC y anemia, sugerimos que el diagnóstico de déficit de hierro se realice con alguna de las siguientes pruebas o combinaciones de pruebas: <ul style="list-style-type: none"> • La combinación de saturación de transferrina menor del 20% y ferritina sérica menor de 100 microgramos/litro (debiendo cumplir con ambos criterios), o • El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg, o 	Recomendación débil a favor

	<ul style="list-style-type: none"> • El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción. • El contenido de Hb de reticulocitos (CHr) menor a 29 pg , o • El porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%HRC) mayor al 6%, pero solo si el procesamiento de la muestra de sangre es posible dentro de las 6 horas desde su extracción 	
MANEJO		
Pregunta 3: En las personas con ERC y deficiencia de hierro, ¿cuál es la mejor vía de administración de hierro por estadio de ERC?		
R	Para las personas con ERC que no están recibiendo hemodiálisis crónica, recomendamos administrar una prueba de hierro oral antes de ofrecer la terapia de hierro intravenoso. Si el paciente es intolerante al hierro oral o si la Hb objetivo no se alcanza dentro de los 3 meses de terapia con hierro oral, ofrezca terapia de hierro intravenoso.	Recomendación fuerte a favor
R	Para las personas que reciben hemodiálisis crónica, recomendamos administrar terapia con hierro intravenoso. La terapia con hierro por vía oral en estas personas puede aplicarse sólo si: <ul style="list-style-type: none"> • La terapia con hierro intravenoso está contraindicada o • La persona decide no recibir tratamiento con hierro intravenoso, después de discutir la eficacia relativa y los efectos secundarios de la terapia con hierro oral e intravenoso. 	Recomendación fuerte a favor
Pregunta 4: ¿Cuándo iniciar tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE) en pacientes con anemia en ERC?		
	Si existe deficiencia absoluta de hierro, considerar manejar esta deficiencia de hierro antes del inicio de AEE.	Punto de buena práctica clínica
R	En pacientes con ERC y anemia, sugerimos iniciar la administración de AEE si el nivel de hemoglobina (Hb) es menor a 11 g/dL.	Recomendación débil a favor
	Evaluar de forma individualizada los beneficios y riesgos del uso de AEE, tomando en cuenta las comorbilidades y el pronóstico del paciente. Algunos factores que deberían tenerse en cuenta son: el rango de caída de la concentración de hemoglobina, la respuesta a tratamiento con hierro, el riesgo de necesitar	Punto de buena práctica clínica

	transfusión y los riesgos relacionados a los tratamientos con AEE.	
Pregunta 5: ¿Es la darbepoetina alfa más eficaz que la epoetina alfa para el tratamiento de la anemia en personas con ERC?		
R	Para personas con ERC y anemia recomendamos utilizar la eritropoyetina disponible (epoetina alfa) para el tratamiento de la anemia, evaluando previamente el estado del paciente y la ruta de administración.	Recomendación fuerte a favor
Pregunta 6: Para la administración de la epoetina alfa, ¿la vía subcutánea tiene mejores resultados en comparación que la vía intravenosa?		
R	En pacientes con ERC que requieran la administración de epoetina alfa, sugerimos usar la vía subcutánea o intravenosa.	Recomendación débil a favor
	Considerar administrar epoetina alfa por vía intravenosa en pacientes en hemodiálisis, y administrarla por vía subcutánea en pacientes que no están en hemodiálisis.	Punto de buena práctica clínica
	Cuando se use la vía intravenosa, considerar un ajuste de dosis mayor.	Punto de buena práctica clínica
Pregunta 7: Con respecto a la epoetina alfa, ¿en qué dosis y con qué frecuencia debería usarse?		
R	En personas con ERC y anemia, en tratamiento con epoetina alfa, recomendamos mantener una dosis promedio de epoetina menor a 10000 unidades/semana.	Recomendación fuerte a favor
R	En personas con ERC en prediálisis y anemia, sugerimos administrar la epoetina alfa con una frecuencia de dosis de una vez por semana o una vez cada dos semanas, valorando la severidad de la anemia del paciente.	Recomendación débil a favor
Pregunta 8: ¿Cuál debe ser el nivel objetivo de hemoglobina a alcanzar con el tratamiento de AEE?		
R	En personas con ERC y anemia, recomendamos mantener una Hb objetivo entre 10.0 y 12.0 g/dL.	Recomendación fuerte a favor
	Para mantener el nivel de Hb dentro del rango objetivo, no espere hasta que los niveles de Hb estén por debajo del objetivo terapéutico, para ajustar el tratamiento. Se debe ajustar el tratamiento cuando los niveles de Hb alcancen un valor 0.5 g/dL mayor al objetivo terapéutico.	Punto de buena práctica clínica
	Evalúe aceptar niveles de Hb debajo de los objetivos terapéuticos si se requiere altas dosis de epoetina alfa para alcanzar los niveles objetivo, o si no alcanza niveles objetivo, a pesar de administrar una dosis mayor.	Punto de buena práctica clínica
Pregunta 9: ¿Cuándo debe sospecharse de resistencia a los AEE?		
	En personas con ERC y anemia en tratamiento con AEE, sospechar de resistencia a los AEE si: <ul style="list-style-type: none"> • Se han investigado otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación 	Punto de buena práctica clínica

	<p>crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), y</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se alcanza el nivel objetivo de Hb a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea, o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa; o existe una necesidad continua de administrar AEE 	
<p>Pregunta 10: En pacientes con ERC y anemia, ¿se debería corregir la anemia con transfusiones de sangre?</p>		
●	<p>Evaluar y discutir los riesgos y beneficios de la transfusión de glóbulos rojos con el paciente (o, cuando corresponda, con sus familiares o cuidadores).</p>	<p>Punto de buena práctica clínica</p>
●	<p>Considerar la indicación de transfusión sanguínea cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se requiere una rápida corrección de la anemia para estabilizar la condición del paciente (por ejemplo, en casos de hemorragia aguda o isquemia miocárdica inestable) o es necesario corregir rápidamente la Hb para una cirugía. • Persisten los síntomas y signos de anemia, con respuesta ineficaz a la terapia con AEE. • Los riesgos de administrar AEE superan los riesgos de transfusión de sangre. 	<p>Punto de buena práctica clínica</p>
●	<p>Evitar, en lo posible, corregir la anemia con transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal.</p>	<p>Punto de buena práctica clínica</p>
●	<p>De decidir realizar transfusiones de sangre en personas con ERC candidatos a trasplante renal, utilizar el filtro leucorreductor.</p>	<p>Punto de buena práctica clínica</p>

b. Anexo N°2: Desarrollo metodológico

El desarrollo metodológico, así como todos puntos señalados en el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica, aprobado con Resolución Ministerial 141-2015-MINSA Julio 2015 se encuentran en la Versión en Extenso y sus anexos de esta GPC. Para revisar estos documentos dirigirse a la siguiente dirección: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini_farmacov_tecnov.html

A. Conformación del Grupo elaborador de guías (GEG)

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Síndromes coronarios agudos. El GEG quedó conformado por los siguientes miembros:

- Expertos clínicos de EsSalud
- Expertos Metodólogos
- Equipo técnico del IETSI

B. Declaración de conflictos de intereses

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta Guía declararon no tener conflictos de interés. Se firmaron conflictos de intereses los cuales pueden ser evidenciados en la versión extensa de esta guía.

C. Formulación de las preguntas

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, se formularon un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas con el panel de expertos clínicos y luego se sometieron a la consideración del panel, quienes eligieron y modificaron las que consideraron pertinentes en base al objetivo de la presente GPC.

Para cumplir con esta etapa se llevaron a cabo las siguientes acciones: Definición del flujograma de manejo del problema clínico, identificación y selección de las preguntas y formulación de las preguntas clínicas en formato PICO (Población, Intervención, Comparador, Desenlace). Se definieron 10 preguntas clínicas, y una vez elaborada la lista definitiva de preguntas, se procedió a formularlas en el formato PICO.

D. Identificación de desenlaces

Mediante la revisión de la literatura y reuniones con el panel de expertos clínicos, se elaboró una lista de desenlaces por pregunta clínica PICO. Para las preguntas de diagnóstico se utilizaron desenlaces estándar, como sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Para las preguntas de tratamiento se utilizaron desenlaces como mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular, aumento de hemoglobina en 1 g/dL, y eventos adversos.

En otra reunión con los expertos clínicos se procedió a calificar los desenlaces por pregunta clínica PICO. Los desenlaces con puntaje de 1 a 3 fueron clasificados como poco importantes; los desenlaces con puntaje 4 a 6 fueron clasificados como importantes y los desenlaces con puntaje 7 a 10 fueron clasificados como críticos. Fueron escogidos los desenlaces importantes y críticos. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

E. Búsqueda de la evidencia

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

La búsqueda de GPC siguió los siguientes pasos, que fueron desarrollados de manera sistemática para recolectar guías de los últimos 5 años (periodo 2012-2017). Estos pasos fueron realizados durante julio del 2017, previamente se estableció una secuencia estandarizada a partir del ámbito y objetivo de la guía; se utilizaron los términos “anaemia” y “chronic kidney disease”, en los siguientes buscadores de GPC:

Como primer paso, se buscaron GPC en los Organismos recopiladores de GPC:

- Tripdatabase
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Clinical Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, #2)
- National Institute for Health Care Excellence ([7](#))

Como segundo paso, se buscó en los Organismos elaboradores de GPCs:

- Guidelines International Network (GIN)
- Clinical Practice Guidelines of the American College of Physicians (ACP)

Como tercer paso, se buscó en las Bases de datos biomédicas y otras bases:

- Pubmed-medLine
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science
- Cochrane

Siguiendo los pasos antes mencionados encontramos dos GPC que cubren el tema de manejo de anemia en personas con ERC.

- NICE Anaemia management in people with chronic kidney disease.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

F. Evaluación de la Calidad Metodológica de las Guías de Práctica Clínica identificadas

Dos metodólogos procedieron a evaluar las GPC preseleccionadas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, los metodólogos discutieron los ítems de AGREE – II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC

para llegar a un consenso, y un tercer consultor participaría cuando no hubiese acuerdo. Sólo aquellas GPC con un puntaje aprobatorio, es decir, puntaje mayor de 60% según AGREE-II, fueron incluidas en el proceso de adaptación. Para ello se consideró que deben cumplir las siguientes condiciones:

- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 1 (alcance y objetivos)
- Que la puntuación de la calidad sea mayor al 60% en el dominio 3 (rigor metodológico)

Las GPC seleccionadas que pasaron la evaluación fueron:

- Anemia Management in Chronic Kidney Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence (2006, actualización parcial 2015)
- Clinical Practice Guideline for anemia in Chronic Kidney Disease. KDIGO (2012)

G. Construcción de la matriz general Pregunta-Recomendación

Los metodólogos construyeron una matriz general de preguntas y recomendaciones por cada pregunta clínica PICO. Esta información fue importante para identificar cuál de las GPC seleccionadas responden las preguntas clínicas PICO y además informar sobre coincidencias o diferencias entre las GPC seleccionadas. De la construcción de la matriz se observó que las preguntas 1, 2, 3, , 5, y 8 fueron respondidas por la guía NICE; las preguntas 6 y 7 fueron preguntas de NOVO y la pregunta 10 de la guía KDIGO. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

H. Evaluación de la estrategia de búsqueda y criterios de selección

Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

Se construyeron las tablas de evaluación de la estrategia de búsqueda de las preguntas clínica PICO por dos evaluadores. Esta evaluación se basó en el planteamiento de la pregunta clínica, términos de las búsquedas, número y bases de datos, revisión por pares e idiomas incluidos en la búsqueda de las GPC que respondieron las respectivas preguntas clínicas PICO. Los resultados finales en esta etapa fueron adecuados para todas las estrategias de búsqueda de las preguntas PICO de las GPC seleccionadas para adaptar. No se obtuvieron resultados inadecuados o ausentes.

Para la actualización de la evidencia científica se usó la base de datos biomédicos Pubmed, cubriendo el período desde el momento final de la búsqueda de las GPC seleccionadas por pregunta clínica PICO hasta la elaboración de la presente GPC.

I. Revisión y síntesis de la evidencia identificada

Actualización de la búsqueda por pregunta

Los metodólogos procedieron a realizar una actualización de la evidencia científica para siete preguntas 1, 2, 3, 5, 8, 9 y 10 debido a que todas ellas presentaron un resultado adecuado e insuficiente en la evaluación de la estrategia de búsqueda), y la búsqueda de novo de evidencia

científica para las preguntas 4, 6 y 7. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

Evaluación de la calidad de la evidencia

Los metodólogos siguieron la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) para la evaluación de la calidad de la evidencia. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones.

Los metodólogos y expertos temáticos evaluaron las GPC seleccionadas para evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de sus recomendaciones siguiendo el Anexo N°13 del Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica del MINSA (13). Este Anexo N°13 corresponde a la herramienta N°15 del instrumento ADAPTE . Los resultados de las evaluaciones de aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC mostraron una alta aceptación de las recomendaciones formuladas en la GPC por parte de los expertos. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

J. Graduación de la evidencia

La actualización de la evidencia por pregunta clínica PICO encontró estudios de tipo revisión sistemática, ECA, y estudios observacionales, se realizó la graduación de la evidencia mediante el sistema GRADE PRO. Esta graduación se realizó para las preguntas clínicas 1, 3, 5, y 8 ya que la actualización de la evidencia de estas preguntas clínicas arrojó nueva evidencia; 4, 6 y 7 ya que estas fueron preguntas *de novo*. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

K. Formulación de las recomendaciones

Para la formulación de las recomendaciones, el GEG-Local evaluó la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas PICO en reuniones periódicas.

La confección de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base al sistema GRADE. De acuerdo a la metodología GRADE, las recomendaciones de las GPC se basan en la calidad de la evidencia, balance entre efectos deseables e indeseables, costos y uso de recursos y valores y preferencias de los pacientes (9). La fuerza de la recomendación es el grado en el que se puede confiar que aplicando una recomendación los efectos positivos serán mayores de los negativos; la recomendación es de dos tipos: fuerte o débil. Una recomendación es fuerte cuando los efectos deseables de una intervención son claramente mayores a los indeseables o también cuando sucede lo contrario. Una recomendación es débil cuando el balance entre los beneficios y riesgos es incierto. Además, se sugiere agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención (14). Las recomendaciones según GRADE son las siguientes:

Tabla N°1: Significado de recomendación según GRADE

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG

L. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos, pacientes y decisores donde, en primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas PICO y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar una discusión con preguntas y observaciones de los expertos. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo expositor. Como último paso, se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Para profundizar en este tópico ver la versión en extenso de la guía.

VII. REFERENCIAS

1. Cameron J. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. 1999;14(suppl_2):61-5.
2. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology*. 2009;14(2):240-6.
3. Zadrazil J, Horak P. Pathophysiology of anemia in chronic kidney diseases: A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2015;159(2):197-202.
4. Ueda N, Takasawa K. Role of Heparin-25 in Chronic Kidney Disease: Anemia and Beyond. *Current medicinal chemistry*. 2017;24(14):1417-52.
5. Kitsati N, Liakos D, Ermeidi E, Mantzaris MD, Vasakos S, Kyrtzopoulou E, et al. Rapid elevation of transferrin saturation and serum hepcidin concentration in hemodialysis patients after intravenous iron infusion. *Haematologica*. 2015;100(3):e80-3.
6. Wittwer I. Iron deficiency anaemia in chronic kidney disease. *Journal of renal care*. 2013;39(3):182-8.
7. NICE. Anemia management in chronic kidney disease. New England: NICE; 2015.
8. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in chronic kidney disease. KDIGO; 2012. p. 1-64.
9. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):726-35.
10. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2011;343:d5928.
11. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC medical research methodology*. 2007;7:10.
12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
13. Ministerio de Salud. Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica. Lima, Perú: MINSa; 2015.
14. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(7):719-25.

Las referencias bibliográficas completas se encuentran en la versión en extenso de esta guía.