



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Variabilidad de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis en pre-diálisis

Xavier Bonafont Pujol

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**

**Facultad de Farmacia**

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

**Variabilidad de los niveles de hemoglobina en  
pacientes tratados con agentes estimulantes de la  
eritropoyesis en pre-diálisis**

Xavier Bonafont Pujol  
2015



UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
Facultad de Farmacia  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica

Programa de doctorat: Recerca, Desenvolupament i Control  
de Medicaments

**Variabilidad de los niveles de hemoglobina en  
pacientes tratados con agentes estimulantes de la  
eritropoyesis en pre-diálisis**

Memoria presentada por  
Xavier Bonafont Pujol,  
Licenciado en Farmacia  
para optar al grado de  
Doctor

**D. Eduardo L. Mariño Hernández**, Catedrático de Farmacia Galénica de la Universidad de Barcelona y

**D. Ramón Romero González**, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona

**Informan** que el trabajo titulado “Variabilidad de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis en pre-diálisis” ha sido realizado por el Licenciado en Farmacia D. Xavier Bonafont Pujol, bajo nuestra dirección para la obtención del grado de Doctor, y considerando que se ha concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el Tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide el presente informe en Barcelona a 30 de noviembre de 2015

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Dr. Ramón Romero González

## ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AcSDKP	N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina
AEE	Agentes estimulantes eritropoyéticos
ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARV	Antirretrovirales
CAEPAM	Comissió Assessora sobre Estudis Postautorització amb Medicaments
CERA	Continous Erythropoietic Receptor Activator
CI	Intervalo de confianza
DE	Desviación estándar
EPA	Estudio post-autorización
EPO	Eritropoyetina
FDA	Food and Drug Administration
FG	Filtrado glomerular
Fpn	Ferroportina
gl	Grados de libertad
Hb	Hemoglobina
HIF	Factores inducibles por la hipoxia
HR	Hazard ratio
HRQOL	Health Related of Quality of Life
IC	Intervalo de confianza
ICS	Institut Català de la Salut
ISAT	Índice de saturación de transferrina
IECA	Inhibidor del enzima convertidor en angiotensina
JAK 2	Tirosín kinasa Janus 2
kDa	Kilodaltons
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
N	Número
OR	Odds ratio

PCR	Proteína C reactiva
PTH	Hormona paratiroidea
RR	Riesgo relativo
Sig	Significación
STAT	Signal Trasducers and Activation of Transcription
VSG	Velocidad de sedimentación globular

Esta tesis se la dedico a Joana, mi mujer y cómplice, que me ayuda a superar las vicisitudes de cada día y me hace sentir animado pase lo que pase.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la dirección, la ayuda y la dedicación de los directores Profesor Doctor Eduardo Mariño Hernández, Catedrático de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona y del Profesor Doctor Ramón Romero González, Profesor Titular de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Mi agradecimiento especial a ellos dos.

Agradecimiento a todos los que me permiten dedicar muchas horas a trabajos como éste: mis hijos, mis nietos, mis hermanas, mis amigos del hospital, mis amigos del Empordà y en general a todos los que se alegran de verme feliz.

Un agradecimiento especial a Freedzia Graterol, médica adjunta del servicio de Nefrología del hospital Germans Trias i Pujol por su ayuda profesional en la recogida de datos.

Un agradecimiento especial a José Luí Pontón, farmacéutico hospitalario, jefe de servicio de Información y Análisis de los Datos del Institut Català d'Oncologia por su ayuda en el tratamiento estadístico.

Un agradecimiento especial a Mercè Ardèvol, farmacéutica adjunta del servicio de farmacia por su ayuda en la obtención de los consentimientos informados de los pacientes, así como a Pilar Fernández , médica nefróloga, directora del centro de diálisis de Badalona y a Manel Casals, médico del centro de diálisis de Mataró por el mismo motivo.

Agradecer la ayuda del doctor Josep Bonet, jefe de servicio de Nefrología y del doctor Jordi Bonal, jefe clínico del servicio de Nefrología, del hospital Germans Trias i Pujol por hacer fácil la ejecución del trabajo.

Finalmente dar las gracias a Laura Sauret, psicóloga, por su ayuda en la obtención de algunos trabajos citados en la bibliografía.

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>1. Introducción.....</b>	<b>13</b>
1a. Anemia en la enfermedad renal crónica.....	14
1b.Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica.....	20
1c. Objetivo terapéutico de los AEE.....	22
1d.Aportaciones de nuestro equipo multidisciplinar en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica.....	23
1e. Variabilidad de los niveles de hemoglobina en el tratamiento con estimulantes eritropoyéticos.....	25
1f. Definición de los objetivos del trabajo.....	30
1g. Hipótesis del estudio.....	31
<b>2. Metodología.....</b>	<b>32</b>
2. a. Inclusión de pacientes.....	33
2.b. Registro de los datos.....	35
2. c. Cálculo de variabilidad de los niveles de hemoglobina.....	38
2. d. Cálculo de los costes de hospitalización.....	39
2. e. Análisis estadístico.....	40

<b>3. Resultados</b> .....	42
3 a. Variables demográficas.....	43
3 b. Variables farmacológicas.....	46
3 c. Variables bioquímicas.....	47
3 d. Variables hematológicas.....	49
3 e. Variabilidad de los niveles de Hemoglobina. Diferencias según el método utilizado.....	50
3 f. Influencia de la variabilidad sobre la mortalidad.....	56
3 g. Influencia de la variabilidad sobre la morbilidad.....	57
3 h. Influencia de las variables demográficas sobre la variabilidad.....	63
3 .i. Influencia de las variables bioquímicas sobre la variabilidad.....	67
3 j. Influencia de las variables relacionadas con el estado Inflamatorio sobre la variabilidad.....	68
3 k. Influencia de las variables hematológicas sobre la variabilidad.....	70
3 l. Influencia de los AEE sobre la variabilidad.....	71
3 m. Influencia de la medicación concomitante sobre la variabilidad.....	77
3 n. Influencia de la comorbilidad sobre la variabilidad.....	80

<b>4. Discusión.....</b>	<b>85</b>
<b>5. Conclusiones.....</b>	<b>109</b>
<b>6. Bibliografía.....</b>	<b>112</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>128</b>

# **1. Introducción**

### 1a. Anemia en la enfermedad renal crónica

La *National Kidney Foundation* define enfermedad renal crónica (ERC) cuando un paciente mantiene su filtrado glomerular (FG) inferior a 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, o daño renal con o sin disminución del filtrado glomerular, durante 3 – 4 meses.<sup>1</sup> La ERC se clasifica en cinco estadios basados en la disminución del filtrado glomerular, tal como muestra la tabla 1.

Estadio	Descripción	FG ml/min/1,73m <sup>2</sup>
I	Daño renal con FG normal o elevado	≥90
II	Daño renal con descenso medio del FG	60-89
III	Descenso moderado del FG	30-59
IV	Descenso severo del FG	15-29
V	Fallo renal	<15 (o diálisis)

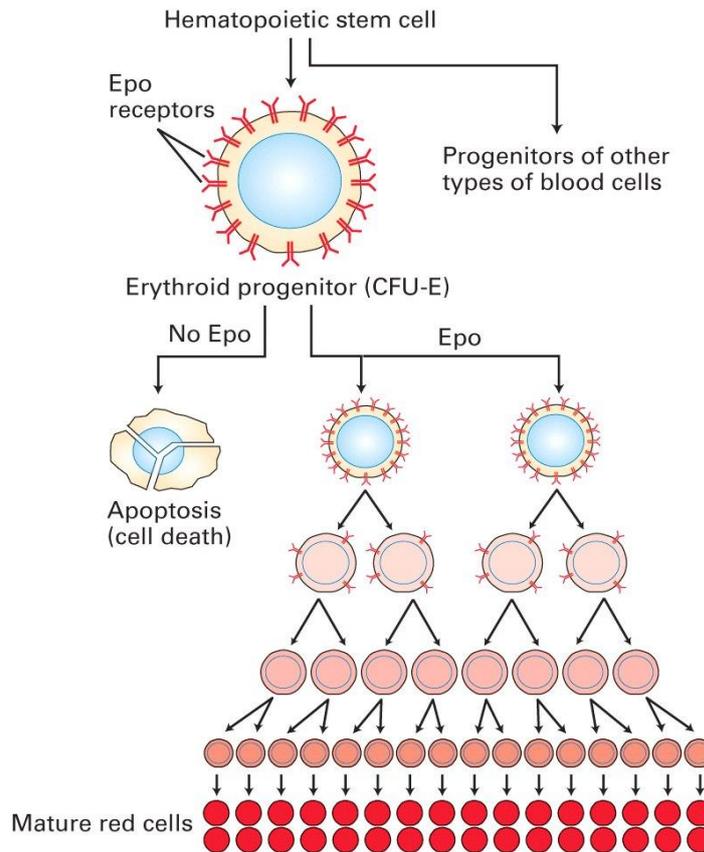
Tabla 1. Estadios de la ERC según la “National Kidney Foundation”<sup>1</sup>

La aparición de la anemia en estos pacientes es lenta y normalmente aparece cuando el filtrado glomerular es alrededor de 70ml/min en hombres y de 50ml/min en mujeres y la prevalencia de la anemia es progresiva según decae la función renal.<sup>2</sup>

La causa de la anemia en la insuficiencia renal crónica es multifactorial. Por un lado existe una caída en la producción de los eritrocitos y un acortamiento de la semivida de éstos. En el primer caso, la alteración más importante es el déficit de producción de eritropoyetina. La eritropoyetina es una hormona que actúa en la diferenciación de las células precursoras de los eritrocitos (véase figura 1).<sup>3</sup>

Químicamente, la eritropoyetina (EPO) es una glucoproteína de 165 aminoácidos, con una masa molecular de unos 30 kDa, cuya acción más importante es la prevención de la apoptosis de las células eritroides, unidades formadoras de colonias dependientes de EPO y eritroblastos que no han empezado a formar hemoglobina (Hb). Sin embargo otras citoquinas actúan de forma sinérgica en este proceso tal como muestra la figura 2.<sup>4</sup>

El receptor de la EPO que también es inducible por la hipoxia, carece de función enzimática intrínseca por lo que se asocia a la tirosín kinasa Janus 2 (JAK2) que hace posible la fosforilización del receptor de EPO en múltiples lugares de unión, estableciendo los lugares de conexión específicos a moléculas proteicas, que van a ser las responsables de propagar la señal y activar la transcripción (véase figura 3).<sup>5</sup>



*Figura 1. Representación esquemática de la formación de los eritrocitos por acción de la eritropoyetina. Nótese la disminución y la desaparición de los receptores conforme avanza el proceso de maduración (tomada de Bonafont<sup>3</sup>).*

La producción de EPO se realiza principalmente en los fibroblastos peritubulares del córtex renal, y en menor grado en el hígado y en el cerebro. Ésta es inversamente proporcional a la disponibilidad de oxígeno. El mecanismo de acción está relacionado con la regulación de la transcripción del gen de EPO. Cuando la disponibilidad de oxígeno es normal GATA 2 inhibe el promotor de este gen pero cuando existe hipoxia, disminuye la concentración de GATA 2 evitando la inhibición. Sin embargo, en la hipoxia el principal mecanismo que activa la transcripción del gen de EPO es un potenciador, que se activa por los llamados HIF (factores de transcripción inducibles por la hipoxia) <sup>6,7</sup> Cuando no hay oxígeno disponible el HIF no puede hidroxilarse y permite la estabilización de la producción de EPO. <sup>8</sup>

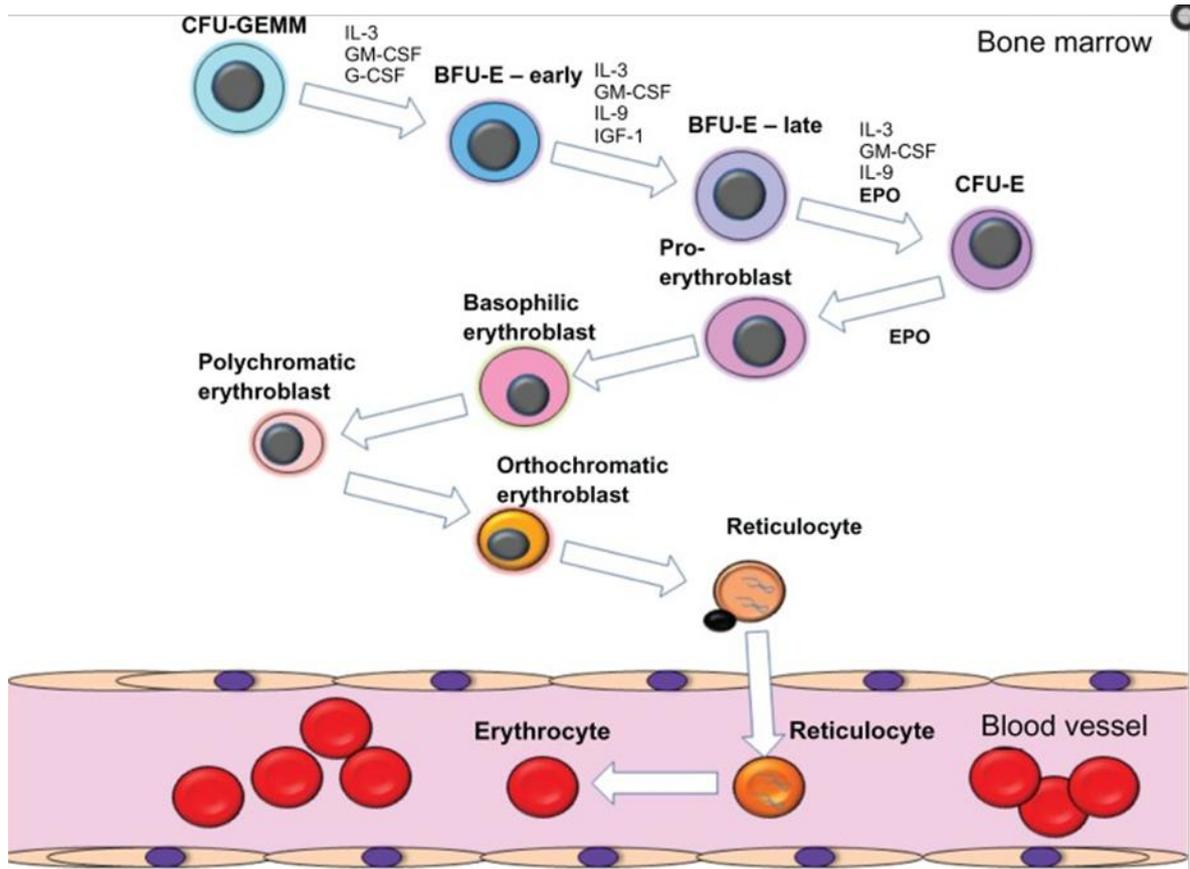
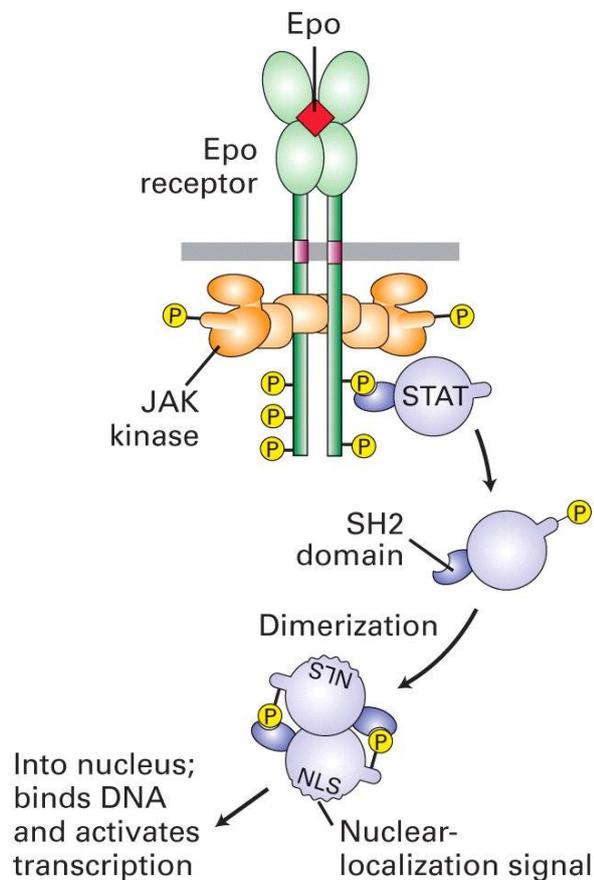


Figura 2. Fases de la formación de los eritrocitos donde se especifican las citoquinas que actúan en cada proceso (tomada de Sinclair<sup>4</sup>).



*Figura 3. Acoplamiento de la eritropoyetina al receptor, asociación con la JAK 2 , formación de STAT( Signal Transducers and Activation of Transcription) y activación de la transcripción (tomada de Bonafont<sup>3</sup>).*

El proceso de formación de los eritrocitos necesita EPO pero también de hierro para la formación de hemoglobina.<sup>9</sup> La mayor parte del hierro del organismo forma parte de la porción hemo de la hemoglobina, como ión Fe<sup>++</sup>. El hierro se absorbe por los enterocitos del duodeno, concretamente en el extremo piloso, se almacena en el hígado en forma de ferritina y se transporta a los tejidos mediante la transferrina.<sup>10</sup> En la figura 4 se muestra una representación esquemática del ciclo de producción y reciclaje de los eritrocitos y en la figura 5 puede verse la regulación de hepcidina y la intervención de la ferroportina.

La hormona que regula la homeostasis del hierro es la hepcidina. Ésta se forma fundamentalmente en los hepatocitos y su función es reducir los niveles de hierro en sangre mediante una actuación múltiple a tres niveles: a) absorción intestinal de hierro, b) liberación del almacenamiento hepático del hierro y c) reciclaje de las células eritrocíticas al final de su ciclo vital en el hígado y el bazo. El hierro se transporta de los tejidos a la circulación sanguínea mediante la intervención de la ferroportina. La hepcidina actúa uniéndose a la ferroportina produciendo una rápida ubiquitinación de la ferroportina, así como una endocitosis y una degradación del complejo ligando-receptor.<sup>11</sup>

La disminución de ferroportina causa una disminución de los niveles plasmáticos de hierro. A su vez la producción de hepcidina aumenta por los mediadores de la inflamación (principalmente por la ruta de la interleukina-6) y por niveles de hierro excesivos en sangre; y disminuye por la señal eritropoyética o en la hipoxia. Así si hepcidina está elevada existe una disminución del hierro sérico mientras que si está disminuida se produce una sobrecarga de hierro.<sup>11</sup>

Las consecuencias de la anemia para el paciente con enfermedad renal crónica son diversas. Se ha relacionado con un deterioro del estado cognitivo<sup>12</sup>, progresión de la enfermedad renal crónica<sup>13</sup>, reducción de la tolerancia al ejercicio<sup>14</sup>, hipertrofia ventricular izquierda, angina de pecho y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva<sup>15</sup>, así como disminución de la calidad de vida con reducción de los valores de *Health Related of Quality of Live* (HRQOL).<sup>16</sup> Además conforme progresa la anemia aumenta la mortalidad.<sup>17</sup>

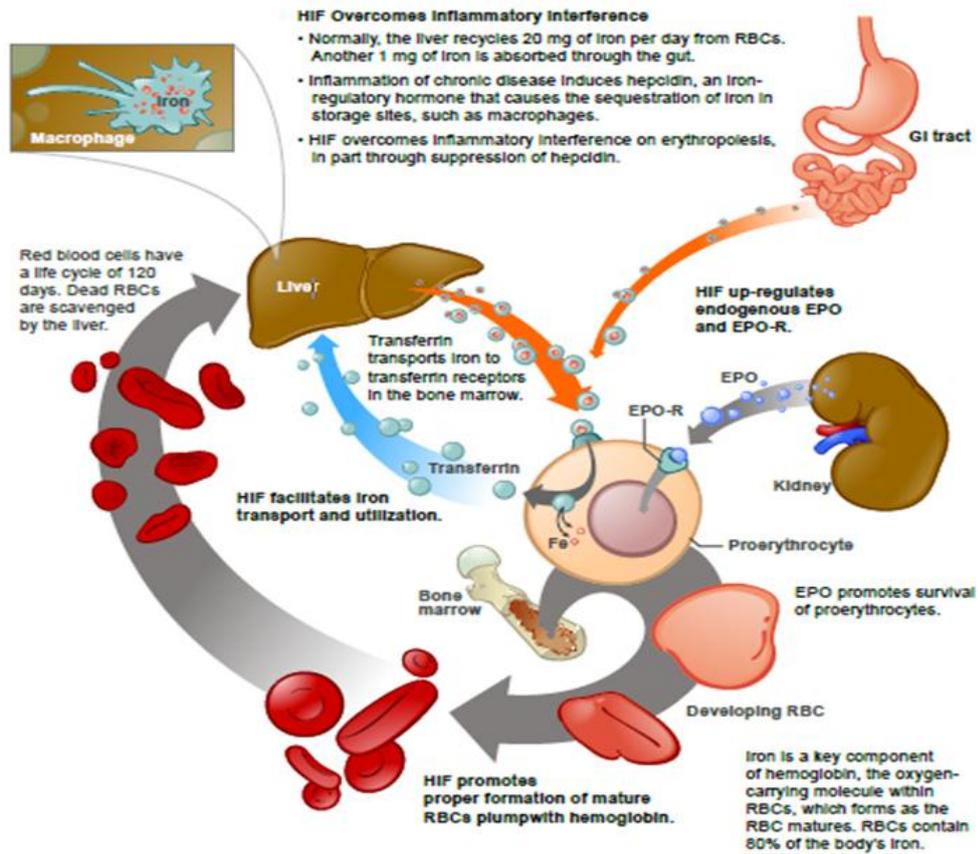


Figura 4. Esquema del ciclo de producción y reciclaje de los eritrocitos (tomada de <https://oxygenlabs.wordpress.com/science/>)

## 1b. Tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica

En 1985, la identificación y la clonación del gen de la EPO humana dio lugar a la fabricación de EPO recombinante. En 1989 se aprobó su uso por la *Food and Drug Administration* (FDA) inicialmente para el tratamiento de la anemia del paciente con enfermedad renal crónica en la etapa terminal y después en etapas más tempranas.<sup>18,19</sup> Hasta este momento, la única posibilidad de tratamiento de la anemia era la transfusión sanguínea con los peligros que ello comporta.

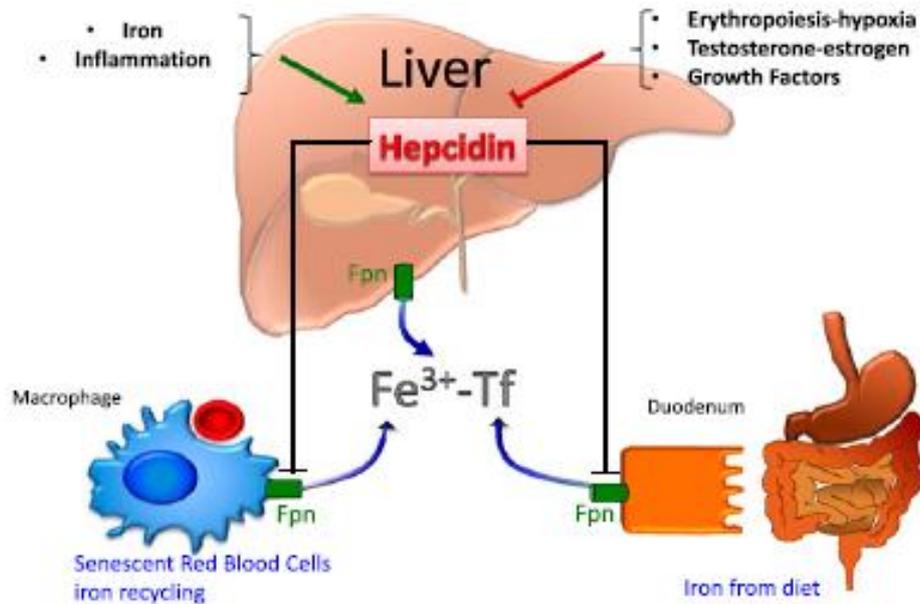


Figura 5. Esquema de la regulación de hepcidina y la intervención de ferroportina (Fpn) (tomada de Ruchala y Nemeth<sup>11</sup>).

En la figura 6 puede verse la representación esquemática de la estructura química de la EPO.

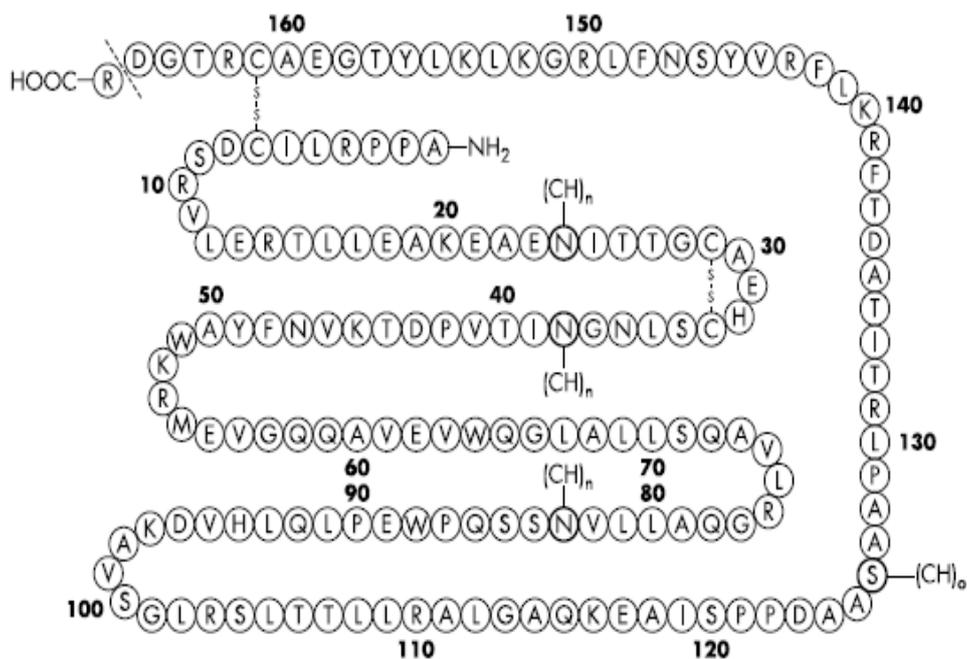


Figura 6. Estructura primaria de la EPO. Nótese la presencia de los lugares de N-glicosilación  $(\text{CH})_n$  (tomada de Ng et al<sup>18</sup>).

La porción N-glicosilada de la EPO es la más importante desde el punto de vista farmacodinámico y farmacocinético. Cuanto mayor es el número de lugares de glicosilación mayor es la actividad biológica del estimulante eritropoyético.<sup>18</sup> Por ejemplo las EPO recombinantes (alfa, beta, delta, theta) presentan 3 lugares de N-glicosilación. En cambio darbepoetina alfa posee 5 lugares de glicosilación confiriéndole una semivida superior y una afinidad relativa por el receptor de EPO unas 4,3 veces menor.<sup>20</sup>

Otra estrategia para aumentar la semivida es la pegilación, añadiendo polietilenglicol a la molécula de EPO beta, consiguiendo además una afinidad por el receptor unas 45 veces inferior a la EPO beta. Este es el caso de *continuous erythropoietic receptor activator* (CERA)<sup>19,20</sup>

En cualquier caso estos agentes se usan indistintamente con resultados clínicos muy parecidos cuando se utilizan a dosis equivalentes y en los intervalos apropiados.<sup>21, 22</sup>

### **1c. Objetivo terapéutico de los AEE**

El objetivo terapéutico de los AEE difiere entre los pacientes en prediálisis y los sometidos a diálisis.

En el primer caso, se ha comprobado que la corrección de la anemia apuntando a niveles de Hb altos, retrasa la progresión de la enfermedad renal y disminuye la aparición de la enfermedad cardiovascular.<sup>23</sup> Por contra, diversos estudios indican que los niveles de Hb elevados superiores a 13g/dL se relacionan con una evolución más temprana a la diálisis (estudio CREATE<sup>24</sup>), con un aumento de la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio u otras enfermedades cardiovasculares(CHOIR<sup>25</sup>) y con más enfermedad cardiovascular en general.<sup>26</sup> Además mención especial para los pacientes con diabetes tipo 2 dado que son más propensos a padecer enfermedad cardiovascular cuando son tratados con AEE (TREAT<sup>27</sup>).

En los pacientes sometidos a diálisis el estudio de Besarab et al<sup>28</sup> mostró que los niveles altos de Hb provocan mayor mortalidad y un mayor índice de infarto de miocardio no fatal.

Existen diversas guías clínicas que marcan los objetivos terapéuticos recomendados en los pacientes tratados con AEE. Una de ellas KADIGO<sup>21</sup> para los pacientes en prediálisis recomienda empezar tratamiento en Hb de 10g/dL y mantener los niveles de Hb entre 10 y 11, 5 g/dL. Para los pacientes en diálisis, recomienda iniciar a Hb entre 9 y 10g/dL y mantener los niveles entre 10 y 11,5g/dL, y en cualquier caso no superar los 13g/dL. Otra como la *European Best Practice Guidelines for the Management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure*<sup>29</sup> no recomienda un nivel de Hb para el inicio, el objetivo lo mantiene en >11g/dL pero sin superar los 14g/dL e individualizando los objetivos en todos los casos, especialmente en presencia de enfermedad cardiovascular y en diabetes tipo 2.

El Servicio de Nefrología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tiene protocolizado el uso de AEE con un objetivo terapéutico que oscila entre 10 y 12,5g/dL tanto en pacientes en prediálisis como en diálisis. En cualquier caso como se verá más adelante el mantenimiento de los pacientes en el objetivo entraña una gran dificultad.

#### **1d. Aportaciones de nuestro equipo multidisciplinar en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica**

Durante los últimos 10 años, personalmente, en colaboración con el servicio de Farmacia y del servicio de Nefrología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, y asesorado por mis directores de tesis, he publicado en revistas biomédicas nacionales e internacionales tres trabajos originales, una revisión y un editorial, relacionados con el seguimiento farmacoterapéutico de los AEE en pacientes con enfermedad renal crónica, y he presentado 6 comunicaciones orales y póster, a congresos nacionales e internacionales.

Los dos trabajos más recientes figuran en el apartado de anexos.

El primero de los tres trabajos originales demostró en pacientes sometidos a hemodiálisis que la relación 1:200 que se recomendaba en la ficha técnica de darbepoetina alfa para efectuar el cambio de epoetina alfa o beta a este medicamento no se ajustaba a la práctica clínica real. En consecuencia el mantenimiento de los niveles de Hb en el rango terapéutico se alcanzaba con dosis menores a las recomendadas, reducción del 29,6% y del 36,8% de la dosis intravenosa a los 3 y 6 meses de tratamiento, respectivamente, una vez realizado el cambio.<sup>30</sup>

En este sentido, en el meta-análisis de 9 estudios que se publicó posteriormente en 2009<sup>31</sup> se pudo corroborar la reducción de dosis del 33% por vía intravenosa y del 27% por vía subcutánea cuando se realizaba el cambio de epoetina alfa o beta, a darbepoetina alfa.

Finalmente, se publicó otro estudio<sup>32</sup>, en pacientes en pre-diálisis, en el que se determinó el grado de aceptación de un nuevo dispositivo de administración de darbepoetina alfa (Sureclick®). En este ensayo multicéntrico se demostró un aumento de la satisfacción y la competencia percibida de los pacientes con este dispositivo, y un aumento de los índices de autoadministración del 47,7% al 74,2%( $p < 0,001$ ). Este hecho comporta una disminución de los costes sanitarios.

Las comunicaciones a congresos y las demás publicaciones<sup>33-39</sup>, se han centrado fundamentalmente en la consecución de los objetivos terapéuticos de Hb, ferritina e índice de saturación de transferrina en pacientes sometidos a tratamiento con AEE en hemodiálisis y pre-diálisis, así como en la reducción de los costes farmacéuticos cuando se alcanza el rango recomendado.

## 1e.Variabilidad de niveles de hemoglobina

Durante la última década, diversos trabajos han mostrado la dificultad para mantener los niveles de Hb en el objetivo terapéutico durante un periodo de tiempo. En este sentido, la revisión de Kalantar-Zadeh y Aronoff muestra los resultados de un análisis de la *United States Renal Data System* en el que se describe esta problemática.<sup>40</sup>

Por ejemplo al analizar los datos globales de la Hb basal de tres cohortes de pacientes, los que tienen niveles <11g/dL (23%), los de 11 a <12,5g/dL (47,5%) y los de  $\geq 12,5$ g/dL (29,5%) se mantienen con valores similares a los tres meses: <11g/dL (20,5%), de 11 a <12,5g/dL (48,4%) y  $\geq 12,5$ g/dL (31,1%). Si bien estos porcentajes son parecidos, solo el 55% de los pacientes que estaban en el rango de 11 a <12,5g/dL permanecieron en él al cabo de tres meses (véase figura 7). En consecuencia existen pacientes que transitan entre dos o tres niveles de Hb.

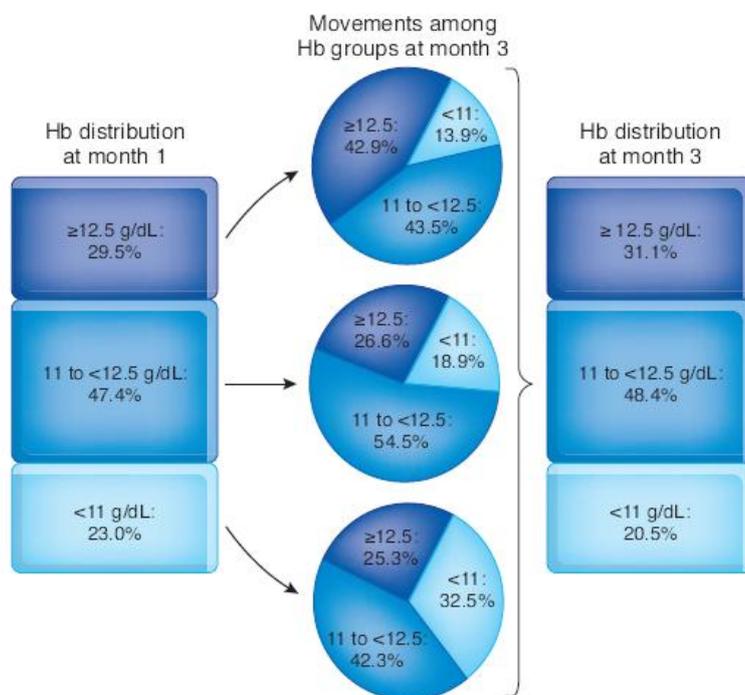
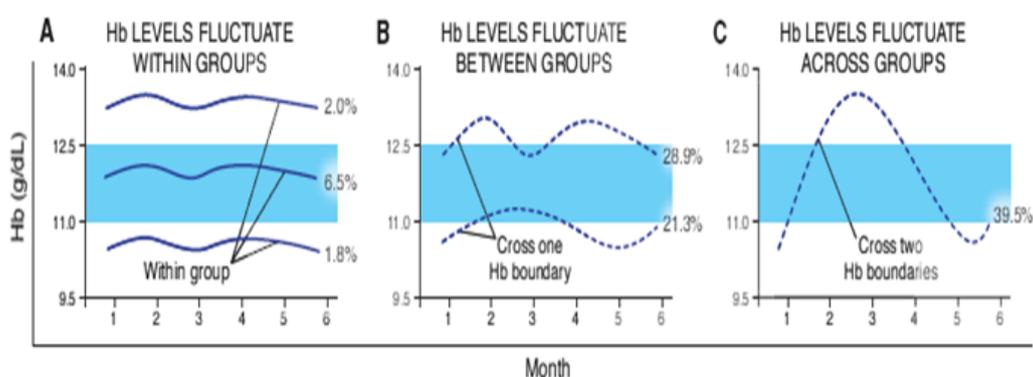


Figura 7. Fluctuaciones de los niveles de Hb durante 6 meses de tratamiento de pacientes tratados con AEE en hemodiálisis (tomado de Kalantar-Zadeh y Aronoff<sup>40</sup>).

En otro estudio sobre más de 150.000 pacientes hemodializados<sup>41</sup> se observó que solo un 6,5% de los pacientes se mantuvieron en el margen objetivo (banda azul), mientras que en el 89,7% de pacientes, los niveles de Hb viajaron entre dos o tres grupos de rango durante el periodo de observación de 6 meses. En la Figura 8 se pueden observar las fluctuaciones entre los niveles de Hb a lo largo del tiempo.



*Figura 8. Modelos de fluctuaciones de los niveles de Hb de 152.846 pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tratados con AEE. Nótese que existen tres grupos A) pacientes que se mantienen en el mismo nivel de Hb, B) pacientes que pasan a un nivel inferior o superior y C) pacientes que traspasan dos niveles de Hb (tomado de Kalantar-Zadeh y Aronoff<sup>40</sup>).*

Fishbane et al<sup>42</sup> al analizar los movimientos de la hemoglobina durante 1 año, de 281 pacientes hemodializados tratados con AEE, mostraron que más del 90% de pacientes presentaban cambios de niveles de Hb superiores a 1,5g/dL durante más de 8 semanas.

Aunque las consecuencias de la variabilidad de los niveles de Hb no se han establecido definitivamente es aceptable suponer que la fluctuación de los niveles de oxígeno podría ocasionar episodios repetidos de isquemia a los tejidos y a los órganos vitales, y en consecuencia provocar disfunción orgánica y daño tisular.

Por ejemplo, en pacientes en hemodiálisis se ha demostrado que una mayor variabilidad de los niveles de Hb se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad.<sup>43, 44</sup> Yang et al<sup>43</sup> demostraron que por cada 1g/dL que se aumentaba la desviación estándar de los niveles de Hb se incrementaba un 33% el índice de mortalidad, incluso después de haber ajustado con distintas co-variables. El mismo equipo en otro trabajo<sup>44</sup> indicó un año después que existía esta relación, al comprobar que el incremento de 1g/dL de la variabilidad en los niveles de Hb representaba una HR de 1,93(IC 95% 1,20-3,10).

El estudio austríaco de Kainz et al<sup>45</sup>, demostró que el riesgo de mortalidad de los pacientes aumentaba cuando se registraba una mayor variabilidad de Hb fuera del objetivo entre 10 y 12g/dL, con una HR de 2,38(IC95% 1,20 - 4,71, p=0,0013).

Handelman et al<sup>46</sup> indicaron que las excursiones de los niveles de Hb estaban relacionadas con la mortalidad, la hospitalización y la duración de la estancia hospitalaria pero solo las que transitaban por debajo del objetivo, marcado en esta ocasión entre 11 y 12,5 g/dL.

Los resultados de un estudio reciente<sup>47</sup> coinciden con los de los trabajos anteriores, esta vez al analizar el uso de polietilenglicol epoetina beta en 9 ensayos clínicos aleatorizados, en el que se pudo relacionar la variabilidad de los niveles de Hb con un incremento del índice de mortalidad de los pacientes.

Pero no todos los estudios han demostrado esta correlación. Por ejemplo Eckardt et al<sup>48</sup> han comprobado que la variabilidad de los niveles de Hb no afecta “per se” la supervivencia, aunque los pacientes que presentaban niveles de Hb consistentemente bajos <11g/dL y los que fluctuaban en el nivel bajo del objetivo, registraron un aumento en el riesgo de muerte (RR 2,34; IC95% 1,24 - 4,41 y RR 1,74; IC95% 1,00 - 3,04, respectivamente).

Ho-Ching Chen et al<sup>49</sup>, en 363 pacientes con diálisis peritoneal y un seguimiento de 6 meses, no observaron asociación de la variabilidad de los niveles de Hb y los índices de mortalidad u hospitalización, aunque si comprobaron una correlación con los días de hospitalización (p=0,008).

La experiencia existente de la variabilidad de los niveles de Hb en pacientes tratados con AEE en pre-diálisis es mucho menor.

Uno de los primeros estudios realizado con pacientes en pre-diálisis fue el de Boudville et al<sup>50</sup> publicado en 2009. Este consistió en un estudio multicéntrico realizado en 22 centros y 7 países con un seguimiento de 34±15,8 meses . En él se demuestra que la variabilidad, determinada por la DE residual, aumenta ligeramente el riesgo de mortalidad independientemente de si los pacientes llevaban o no AEE.

Minutolo et al<sup>51</sup> en 137 pacientes en pre-diálisis, estudiaron la relación de diversas medidas para identificar la variabilidad durante un seguimiento de los cambios de dosis durante 12 meses. Tanto el tiempo de permanencia en el objetivo, como el tiempo invertido con niveles de Hb superiores a 13g/dL, el tiempo invertido con niveles de Hb inferiores a 11g/dL, la DE de Hb de los pacientes, la DE residual y la fluctuación de los niveles de Hb, fueron válidos para la identificación de la variabilidad, excepto en el caso de la DE residual. Además la variabilidad se relacionó directamente con la muerte renal.

Van der Putten et al<sup>52</sup> en un estudio retrospectivo en el que incluyeron 29 pacientes tratados con AEE y 60 sin tratamiento, todos ellos en pre-diálisis, pudieron comprobar que independientemente de recibir AEE, los pacientes presentaron variabilidad determinada por la diferencia entre los niveles máximos y mínimos de Hb.

Szeto et al<sup>53</sup> al estudiar la variabilidad de los niveles de Hb en pacientes en pre-diálisis no tratados con AEE mediante la DE intraindividual, demostraron tras el análisis univariante que los pacientes con gran variabilidad presentaron más mortalidad por cualquier causa (log-rank test  $p=0,030$ ), más riesgo de progresión al estadio V (log-rank test  $p=0,021$ ) y mayor duración de la hospitalización ( $r=0,134$ ,  $p=0,015$ ). Sin embargo tras el análisis multivariante todas las asociaciones anteriores perdieron la significación estadística.

Por consiguiente se disponen de pocos trabajos sobre la variabilidad de los niveles de Hb y su posible relación con la morbilidad y mortalidad en los pacientes en pre-diálisis. En Europa se han publicado dos estudios uno italiano y otro holandés en los que se demuestra la variabilidad en pacientes tratados con AEE, pero solo el italiano pudo demostrar la relación de variabilidad con la muerte renal. En España, este tema solo se ha estudiado con una aportación reducida y parcial de pacientes en el estudio multicéntrico de Boudville.<sup>48</sup>

Además en estos trabajos se han empleado diversos métodos para la determinación de la variabilidad y los resultados han sido dispares. No se ha estudiado la relación de la variabilidad con la hospitalización de los pacientes tratados en pre-diálisis ni tampoco, la posible influencia de otras variables en los resultados de salud. Tampoco se han tenido en cuenta el uso de medicamentos administrados de forma concomitante que puedan afectar el manejo de la anemia con AEE

## **1f. Definición de los objetivos del trabajo**

El objetivo primario del trabajo ha sido determinar si la variabilidad de los niveles plasmáticos de Hb influye en la mortalidad y la morbilidad relacionada con la hospitalización y el deterioro de la función renal, en los pacientes con insuficiencia renal crónica, tratados con AEE en pre-diálisis.

Los objetivos secundarios han sido los siguientes:

- Determinar la variabilidad mediante distintos métodos y comprobar si existe correlación entre ellos.
- Determinar la influencia de las variables demográficas sobre la variabilidad de los niveles de Hb.
- Determinar la influencia de la comorbilidad de los pacientes sobre la variabilidad de los niveles de Hb
- Determinar la influencia de las variables bioquímicas y hematológicas sobre la variabilidad de los niveles de Hb
- Determinar la influencia de las variables farmacológicas sobre la variabilidad de los niveles de Hb.

## **1g. Hipótesis del estudio**

Se conoce que los pacientes en hemodiálisis tratados con AEE presentan variabilidad en los niveles de Hb y que las fluctuaciones de estos niveles afectan la mortalidad y la morbilidad de los pacientes.

En los pacientes en prediálisis esta información es incompleta y escasa.

La hipótesis principal del estudio es que los efectos de la variabilidad de los niveles de Hb en los pacientes tratados con AEE en prediálisis deben ser parecidos a los que se han obtenido en los pacientes en hemodiálisis. En consecuencia la variabilidad de la Hb afectará la disponibilidad de oxígeno en los diferentes tejidos e incrementará el índice de mortalidad, el índice de hospitalización, los días de hospitalización y el deterioro de la función renal.

Otras hipótesis del estudio son:

- La administración de los AEE afectará la variabilidad de los niveles Hb en función del intervalo de administración utilizado, los medicamentos empleados y los cambios de dosis producidos en las dosis. Esta hipótesis se basa en que niveles pico y valles frecuentes van a provocar mayor variabilidad en los niveles de Hb.
- La variabilidad de los niveles de Hb es un fenómeno complejo fruto de diversas influencias tales como el género, la edad, el peso corporal, el estado inflamatorio, la función renal, los factores de riesgo cardiovascular y la comorbilidad.

## **2. Metodología**

Se realizó un estudio observacional prospectivo sobre todos los pacientes en pre-diálisis tratados con agentes estimulantes eritropoyéticos (AEE) del hospital. Este estudio fue aprobado por el *Comité d'Ètica de la Investigació* del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol y por la *Comissió Assesora sobre Estudis Postautorizació amb Medicaments (CAEPAM)* del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Durante todo el estudio se protegió la confidencialidad del paciente siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

## **2 a. Inclusión de pacientes**

El reclutamiento se realizó prospectivamente revisando los historiales de los pacientes atendidos y tratados con AEE en consultas externas del servicio de nefrología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, en enero 2011, resultando un total 539 pacientes, a los que se les aplicó los criterios de exclusión siguientes:

Pacientes en diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal y pacientes con estadios I y II

Pacientes con talasemia o déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Pacientes en tratamiento con AEE no estables.

Se consideraron pacientes estables los que recibieron AEE a la misma dosis al menos durante 6 meses. La prescripción de los AEE es previa e independiente a la inclusión de los pacientes en el estudio y se realiza según el juicio médico y práctica clínica habitual.

Una vez aplicados los criterios de exclusión, se obtuvo una muestra final de 282 pacientes. Los pacientes fueron informados del estudio (véase hoja de información al paciente en el anexo) y después se les solicitó la firma del consentimiento informado para proceder a realizar el estudio (véase hoja de consentimiento informado en el anexo). Este procedimiento se realizó privadamente en las consultas externas del servicio de nefrología y en las consultas de atención farmacéutica del servicio de farmacia.

Veinticinco pacientes no aceptaron participar en el estudio y 28 pacientes no dispusieron de al menos 3 niveles de Hb registrados en las historias clínicas. El análisis final se realizó sobre un total de 229 pacientes. En la figura 9 se muestra un resumen de las pérdidas de pacientes.

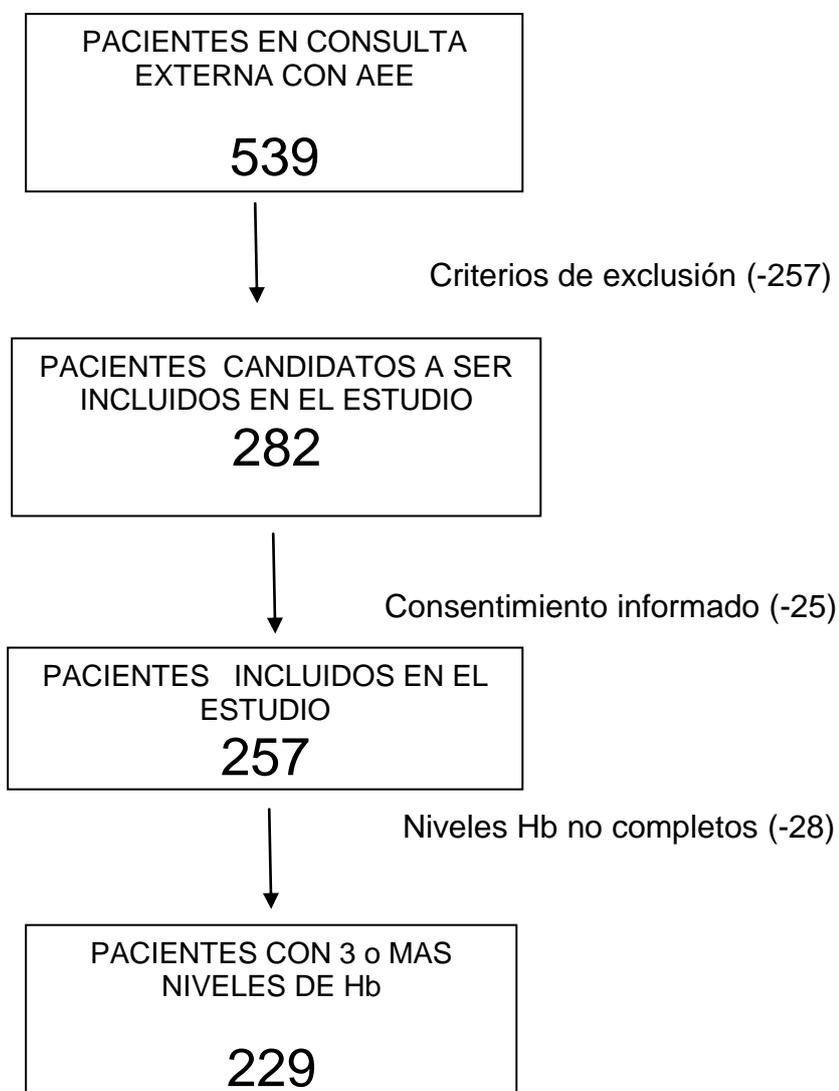


Figura 9. Esquema del flujo de la pérdida de pacientes y sus causas.

## **2 b. Registro de los datos**

Los datos se obtuvieron del programa informático de gestión clínica de pacientes del hospital (SAP) y del programa informático de prescripción electrónica de medicamentos (Silicon®). El periodo de observación tuvo una duración de 18 meses.

Para el registro de los datos se utilizó una base de datos Excel® en la que figuraban las siguientes variables:

### *2 b.1 Variables demográficas*

Generales:

Edad (años) (basal)

Género (H, M)

Peso (kg) (basal)

Talla (cm) (basal)

Anemia:

Hemoglobina (g/dL)

Hematocrito (%)

Volumen corpuscular medio (fL)

Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)

Ferritina (µg/L)

Índice de saturación de transferrina (%)

Función renal:

Diagnóstico de la enfermedad renal (basal)

Estadio de la enfermedad renal (III, IV, V)

Creatinina sérica (mg/dL)

Filtrado glomerular MDRD (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)

Morbilidad previa:

Diabetes mellitus (presencia)

Dislipemia (presencia)

HTA (presencia)

Cardiopatía isquémica (presencia)

Insuficiencia cardíaca congestiva (presencia)

Enfermedad vascular cerebral (presencia)

Enfermedad vascular periférica (presencia)

Neoplasia (presencia)

Otros:

Urato sérico (mg/dL)

PTH (pg/mL)

Calcio sérico (mg/dL)

Fosfato sérico (mg/dL)

Albúmina sérica (g/dL)

Transfusiones sanguíneas (presencia en el periodo de observación)

PCR (mg/L)

Fibrinógeno sérico (mg/dL)

Hemorragias (presencia durante el periodo de observación)

Infecciones que requirieron hospitalización (presencia durante el periodo de observación)

Hospitalización (número y número de días)

Exitus (presencia durante el periodo de observación)

## *2 b.2 Variables farmacológicas*

AEE, dosis y frecuencia

Cambios de dosis (durante el periodo de observación)

Cambio de AEE (durante el periodo de observación)

Hierro, sal de hierro, vía oral o intravenosa (durante el periodo de observación)

Tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)  
(presencia)

Inhibidores del enzima convertidor en agiotensina (IECA)(presencia)

Tratamiento concomitante con inmunosupresores (presencia)

Tratamiento concomitante con citostáticos (presencia)

Tratamiento concomitante con antirretrovirales (presencia)

Si no se indica lo contrario, estas variables se registraron en los tiempos 3, 6, 12 y 18 meses. Cuando fue preciso y especialmente cuando se trataba de aspectos clínicos de morbilidad, se consultó con los facultativos del servicio de Nefrología.

## **2 c Cálculo de la variabilidad de los niveles de Hb**

Antes de establecer la variabilidad de los niveles de hemoglobina se consideró el objetivo terapéutico entre 10 y 12,5 g/dL, siguiendo el protocolo de tratamiento con AEE del servicio de Nefrología del hospital Germans Trias i Pujol.

Se determinó la variabilidad según los tres métodos que se describen a continuación:

- A) Variabilidad según la permanencia en el objetivo terapéutico (entre 10 y 12,5g/dL)

Se consideraron sin variabilidad, los pacientes que mantenían todos los valores de hemoglobina dentro del objetivo terapéutico y por el contrario los pacientes que mantenían uno o más valores de hemoglobina fuera del rango terapéutico, se consideraron con variabilidad.

Además se identificaron los pacientes en función de si la variabilidad se producía en el rango superior (>12,5g/dL) o inferior (<10g/dL).

## B) Variabilidad según la variación de la desviación estándar (DE)

Para cada paciente, se calcularon las variaciones de los niveles de Hb determinados a los 3, 6, 12 y 18 meses de la media de los niveles de Hb a lo largo del estudio.

## C) Variabilidad según la variación de la DE residual

Para cada paciente se determinó una recta de regresión con los niveles de Hb durante el periodo del estudio y posteriormente se calculó la DE alrededor de esta recta.

### **2 d. Cálculo de los costes de la hospitalización**

Para calcular los costes diarios de la hospitalización se utilizó la disposición del Institut Català de la Salut (ICS) en la que se muestran las tarifas de facturación de los hospitales de esta organización a las compañías aseguradoras.<sup>54</sup>

Se tomó la media del coste para facturar los 5 primeros días de una hospitalización médica convencional en un hospital de referencia (652€/día) y la de los días restantes (518€/día), resultando un coste diario medio de los días de hospitalización de 585€.

## **2 e. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó mediante el programa para Windows de SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

La variable principal del estudio corresponde a una medida de la variación de la hemoglobinemias durante el periodo de seguimiento. Se analizó su relación con variables indicadoras de resultado y evolución de la enfermedad como ingresos, mortalidad y morbilidad. También se determinó la relación entre la variación de la hemoglobinemias y las diferentes variables recogidas con la intención de identificar comorbilidades y parámetros asociados con influencia significativa en el proceso.

Al estudiar la relación de dos variables cualitativas, la descripción se hizo mediante tablas de contingencia incluyendo porcentaje y número de casos de cada celda. Siempre que fue posible, la inferencia se realizó mediante test exacto (test exacto de Fisher); cuando no fue posible se optó por un método de máxima verosimilitud (test de la Ji al cuadrado de Pearson y coeficiente de contingencia). El estudio más pormenorizado que correspondería en las tablas de una dimensión superior a la de 2x2, que se hayan mostrado significativas, se llevó a cabo mediante la obtención de los residuales estandarizados en la propia tabla.

Si el estudio implicaba una variable cuantitativa frente a una cualitativa, la descripción bivariante que se realizó fue el cálculo de los valores medios y desviaciones típicas para cada uno de los subgrupos implicados. Si las condiciones de aplicación se cumplían, la inferencia se calculó mediante la aplicación del test de la T de Student para variables de 2 categorías o mediante un análisis de la varianza (ANOVA) para variables de más de 2 categorías. En caso de no cumplirse se aplicaron los correspondientes tests no paramétricos (U de Mann Whitney o H de Kruskal-Wallis). En este caso y solo cuando el resultado fue significativo se procedió a realizar cálculos test post-hoc mediante test de Scheffé (si se empleó un ANOVA).

Si se estudiaba la relación de dos variables cuantitativas, la descripción inicial bivalente se hizo con un gráfico de dispersión y el cálculo posterior del coeficiente de correlación lineal de Pearson (caso de asociación lineal). Asimismo si dicho coeficiente indicaba una buena relación se utilizaron técnicas de regresión lineal para completar el estudio.

En el caso de que la serie de datos no siguieran una distribución normal se aplicó el coeficiente de Spearman, aplicando pruebas estadísticas no paramétricas, tales como la de Kruskal- Wallis y la de Mann-Whitney.

Se ha considerado que las diferentes pruebas tuvieron significación estadística cuando se obtuvo un valor de  $p \leq 0,05$ .

## **3. Resultados**

Los resultados se muestran resumidos en el texto y en el anexo se reproduce un resumen de los análisis estadísticos.

### **3 a. Variables demográficas**

De los 229 pacientes incluidos en el estudio, 120 fueron hombres (52,4%) y 109 mujeres (47,6%), de 70,44 años de edad media (límites 25-94), y un índice de masa corporal medio (IMC) de 28,29 kg/m<sup>2</sup> (límites 16,40-46,86).

El origen de la enfermedad renal crónica de los pacientes fue: 84 casos de nefropatía no filiada (36,68%), 40 casos de nefropatía diabética (17,46%), 14 casos de nefropatía por IgA (6,11%), 14 casos de nefritis tubulointersticial (6,11%), 13 casos de nefroangioesclerosis (5,67%), 9 casos de nefropatía obstructiva(3,93%), 8 enfermedad poliquística renal (3,49%), 8 casos de nefropatía reno-vascular(3,49%), 7 casos monorrenos (3,05%), 6 casos de vasculitis(2,62%), 5 casos de amiloidosis (2,18%), 5 casos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria(2,18%), 4 casos de síndrome cardiorenal(1,74%),3 casos de glomerulonefritis membrano proliferativa/glomerulonefritis mesangio capilar(1,31%),3 casos de nefrotoxicidad por cisplatino (1,31%), 2 casos de glomerulonefritis membranosa (0,87%), 1 caso de artritis reumatoide juvenil (0,43%), 1 caso de síndrome de Alport (0,43%), 1 caso de lupus eritematoso sistémico (0,43%), y 1 caso de enfermedad renal por émbolos de colesterol(0,43%).

Los pacientes incluidos se clasificaron al inicio según el estadio de la enfermedad renal en: 78 casos de estadio III (34,06%), 120 casos de estadio IV (52,40%) y 31 casos de estadio V (13,53%).

Las comorbilidades de los pacientes al inicio fueron 218 casos de hipertensión arterial (95,19%), 202 casos de dislipemia (88,20%), 116 casos de enfermedad vascular periférica (50,65%) 100 casos de diabetes (43,66%), 70 casos de cardiopatía isquémica (30,56%), 55 casos de insuficiencia cardíaca congestiva (24,01%), 35 casos de neoplasia activa (15,28%) y 29 casos de enfermedad cerebro-vascular (12,66%). Todos estos datos se resumen en la tabla 2.

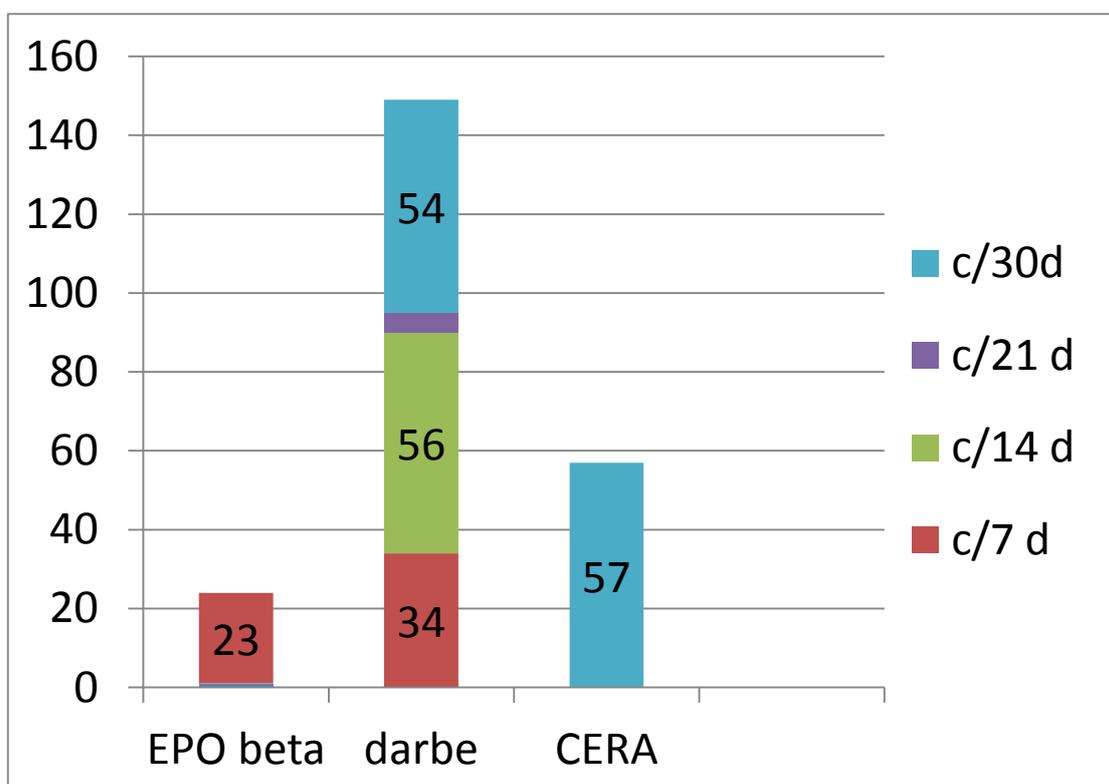
<b>Origen de la ERC</b>	<b>Pacientes(N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Nefropatía no filiada	84	36,7%
Nefropatía diabética	40	17,5%
Nefropatía por IgA	14	6,1%
Nefritis tubulointersticial	14	6,1%
Nefroangioesclerosis	13	5,7%
Nefropatía obstructiva	9	3,9%
Enfermedad poliquística renal	8	3,5%
Nefropatía renovascular	8	3,5%
Otros	39	17,0%
<b>Estadio renal</b>	<b>Pacientes(N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
III	78	34%
IV	120	52%
V	31	14%
<b>Comorbilidad</b>	<b>Pacientes(N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
HTA	218	95%
Dislipemia	202	88%
Enfermedad vascular periférica	116	51%
Diabetes	100	44%
Cardiopatía isquémica	70	31%
ICC	55	24%
Neoplasia activa	35	15%
Enfermedad cerebro-vascular	29	13%

*Tabla 2. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio (N=229)*

### 3 b. Variables farmacológicas

Del total de 229 pacientes, 23 fueron tratados con eritropoyetina beta (Neorecormon<sup>®</sup>), 149 recibieron darbepoetina alfa (Aranesp<sup>®</sup>) y 57 CERA (Mircera<sup>®</sup>).

Los AEE utilizados se administraron por vía subcutánea. En el caso de eritropoyetina beta se utilizó exclusivamente la pauta semanal (23 casos). La darbepoetina alfa se utilizó cada semana (34 casos), cada dos semanas (56 casos), cada tres semanas (5 casos) y cada mes (54 casos). La CERA se administró cada mes en todos los casos (57). En la figura 10 se muestran estos resultados.



EPO beta = eritropoyetina beta; darbe=darbepoetina alfa

Figura 10. Representación gráfica de las pautas de administración de los distintos AEE utilizados

Durante el periodo de observación, 148 pacientes (64,62%) cambiaron la dosis de AEE al menos una vez y 83 pacientes (36,24%) cambiaron de AEE al menos en una ocasión.

Del total de 229 pacientes, 202 (88,20%) recibieron suplementos de hierro oral o intravenoso durante el periodo de observación.

Por vía oral se trataron 119 (52%), utilizando las sales de hierro siguientes: sulfato ferroso (157 casos), ferrimanitol ovoalbúmina (25 casos), sulfato de ferroglicina (11 casos), proteínsuccinato de hierro (4 casos), gluconato de hierro (1 caso) y lactato de hierro (1 caso). Por vía intravenosa se trataron 83 pacientes con hierro sacarosa

De la medicación concomitante descrita que podría interactuar con los AEE 86 pacientes (37,55%) recibieron IECA, 81 pacientes (35,37%) ARA II, 33 (14,41%) citostáticos, dos (0,87%) antirretrovirales y ninguno inmunosupresores.

### **3 c. Variables bioquímicas**

En la tabla 3 se muestran los resultados de los valores medios y de la desviación estándar de los parámetros bioquímicos clasificados según su relación con la función renal, el metabolismo calcio-fósforo y el estado inflamatorio.

<b>Variables bioquímicas</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
<i>Relacionadas con la función renal</i>					
Creatinina	229	3,00	1,789	0,73	11,01
Creatinina DE	229	0,52	0,640	0,01	4,21
MDRD	146	20,23	11,152	14,60	60,00
Urato	225	6,96	1,703	2,50	11,55
Urato DE	216	1,07	1,004	0,00	7,36
<i>Relacionadas con el metabolismo Ca/P</i>					
Ca	224	9,01	0,73	2,40	10,50
Ca DE	224	0,40	0,40	0,00	4,06
P	223	4,08	0,83	1,29	6,58
P DE	223	0,55	0,47	0,00	2,30
PTH	188	187,54	152,29	22,60	862,20
PTH DE	131	55,58	68,23	0,00	635,05
<i>Relacionadas con el estado inflamatorio</i>					
PCR	199	10,07	15,847	0,16	112,95
PCR DE	162	7,77	15,550	0,00	142,77
Fibrinógeno	88	500,16	128,392	284	1.073
Albúmina	229	40,35	4,604	25,20	57,50
Albúmina DE	229	3,02	3,374	0,00	25,32

*Tabla 3. Resultado de la determinación de las variables bioquímicas a lo largo del periodo de observación de 18 meses.*

### 3 d Variables hematológicas

En la tabla 4 se muestran los resultados de las variables hematológicas a lo largo del estudio.

<b>Variables hematológicas</b>	<b>N</b>	<b>media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>mínimo</b>	<b>máximo</b>
Hb	229	11,54	1,200	8,50	14,70
Hb DE	229	1,00	0,639	0,05	3,46
Hto	229	34,65	3,941	24,20	50,33
Hto DE	229	3,16	2,745	0,07	27,51
VCM	228	91,39	6,758	66,73	108,88
VCM DE	226	2,76	3,799	0,21	30,61
CHCM	227	33,23	4,654	24,30	95,80
CHCM DE	226	0,91	2,210	0,06	32,27
ISAT	229	20,86	9,214	7,80	76,57
ISAT DE	229	6,24	4,971	0,00	33,41
Ferritina	229	248,08	286,835	12,59	1.927,50
Ferritina DE	229	88,39	104,087	0,00	509,82

*Tabla 4. Valores de las variables hematológicas a lo largo del estudio.*

### 3 e. Variabilidad de los niveles de Hb. Diferencias según el método utilizado

Se incluyeron en estudio 229 pacientes de los cuales 146 (63,8%) disponían de cuatro niveles de Hb y 83 (36,2%) de tres niveles de Hb.

Del total de pacientes, a lo largo del periodo de observación de 18 meses, 55 tenían todos los niveles dentro del objetivo (24%), 67 tenían tres niveles en el objetivo (29,3%), 63 dos niveles (27,5%), 32 con un nivel dentro (14%) y 12 con ningún nivel en el objetivo (5,2%). Véase figura 11.

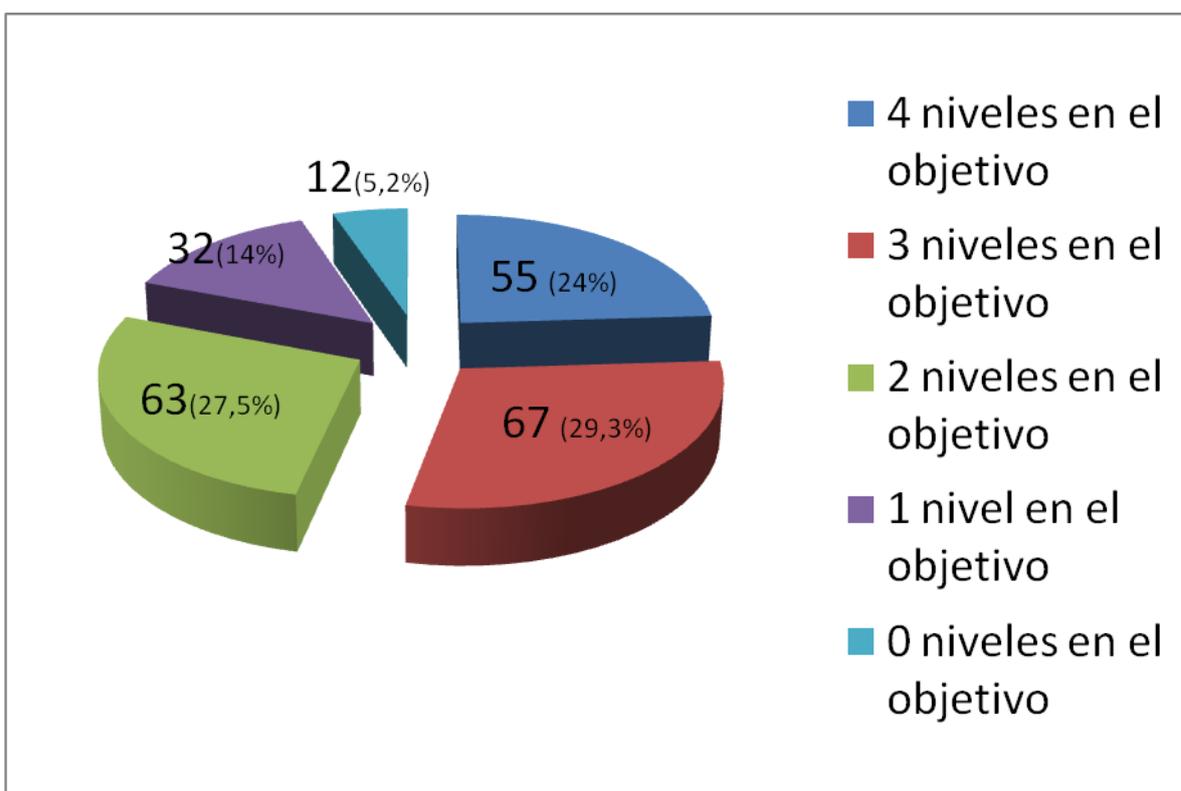


Figura 11. Número de pacientes que presentaron niveles de Hb en el objetivo y su porcentaje (N= 229).

Para determinar la variabilidad se calcularon los valores de la DE, DE residual, número de pacientes con al menos un valor de Hb fuera del objetivo terapéutico (174 pacientes, 76%) y de ellos, si se desviaban por encima (>12g/dL)(110 pacientes, 48%) o por debajo (<10g/dL)(78 pacientes, 34,%). Los resultados de la Hb DE y de la Hb DE residual se muestran en la tabla 5.

<b>Método para determinar la variabilidad</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Hb DE	229	1,00206	0,639616	0,050	3,459
Hb DE residual	229	0,76504	0,573412	0,023	2,791

*Tabla 5. Valores medio, mínimo, máximo y desviación típica de los métodos DE y DE residual para determinar la variabilidad de los 229 pacientes incluidos.*

Los resultados han mostrado que tras aplicar la prueba de Mann-Whitney todos los métodos propuestos para determinar la variabilidad de los niveles de Hb guardan correlación estadística. Los resultados se recogen en las tablas 6,7 y 8.

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	1.384,00	1.733,00
Significación asintótica bilateral	0,000	0,000

*Tabla 6. Resultados del test de Mann-Whitney del análisis de correlación entre la SD y la SD residual con el número de pacientes con un valor fuera del objetivo (10-12,5g/dL).*

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	3.961,00	4.043,00
Significación asintótica bilateral	0,000	0,000

*Tabla 7. Resultados del test de Mann-Whitney del análisis de correlación entre la SD y la SD residual con el número de pacientes con un valor inferior a 10g/dL.*

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	3.770,00	4.138,00
Significación asintótica bilateral	0,000	0,000

*Tabla 8. Resultados del test de Mann-Whitney del análisis de correlación entre la SD y la SD residual con el número de pacientes con un valor superior a 12,5g/dL.*

Finalmente, la DE y la DE residual también muestran correlación significativa según la correlación de Spearman. Los resultados se muestran en la tabla 9.

	Hb DE	Hb DE residual
<b>Hb DE</b>		
Correlación de Spearman		0,849
Sig(bilateral)	1	0,000
N	229	229
<b>Hb DE residual</b>		
Correlación de Spearman	0,849	
Sig (bilateral)	0,000	1
N	229	229

*Tabla 9. Resultados del análisis estadístico tras aplicar la correlación de Spearman entre la SD y la SD residual.*

Cuando se analiza la relación entre la variabilidad y el número de niveles de Hb fuera del objetivo se obtiene que cuantos más valores fuera del objetivo más variabilidad, pero esto no ocurre en los pacientes que presentan los cuatro niveles fuera del objetivo. Obsérvense en las tablas 10 y 11, el aumento de la diferencia de medias para los pacientes con dos y tres valores fuera del objetivo, pero no en los de cuatro.

	Valores fuera	Diferencia de medias	Error típico	Sig	IC 95%	
					Inferior	superior
<b>Hb DE</b>	1	-0,577321*	0,102381	0,000	-0,8953	-0,2593
	2	-0,777401*	0,103836	0,000	-1,0999	-0,4548
	3	-0,816740*	0,125101	0,000	-1,2053	-0,4281
	4	-0,368098	0,179276	0,380	-0,9249	-0,1887

\*La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05

*Tabla 10. Resultados del análisis de comparación entre la variabilidad determinada con la DE y el número de niveles fuera del objetivo.*

	Valores fuera	Diferencia de medias	Error típico	Sig	IC 95%	
					Inferior	superior
<b>Hb DE residual</b>	1	-0,468685*	-0,095019	0,000	-0,7638	-0,1735
	2	-0,609527*	-0,096370	0,000	-0,9088	-0,3101
	3	-0,654036*	-0,116106	0,000	-1,0146	-0,2934
	4	-0,399907	-0,166386	0,220	-0,9167	-0,1169

\*La diferencia de medias es significativa al nivel 0,05

*Tabla 11. Resultados del análisis de comparación entre la variabilidad determinada con la DE residual y el número de niveles fuera del objetivo.*

Como puede verse en la tabla 12, de los 12 pacientes que presentaron los cuatro niveles de Hb fuera del objetivo, 10 mantenían todos los valores de Hb bien >12g/dL o <10g/dL y por consiguiente las diferencias de las DE eran mínimas.

	Hb3mes	Hb6mes	Hb12mes	Hb18mes
Pacientes con niveles >12,5g/dL	12,8	13,9	13,7	13,2
	13,7	13,8	13,4	13,9
	12,7	13,6	12,8	12,9
	15,4	14,6	14,2	12,6
	14,2	16,2	14,5	14,0
Pacientes con niveles <10g/dL	9,8	8,0	7,9	8,6
	9,5	7,6	7,7	9,3
	9,1	9,8	9,9	9,0
	9,1	9,9	9,0	9,8
	9,1	9,8	9,0	9,9
Otros pacientes fuera del objetivo	12,7	9,9	13,9	12,6
	12,6	12,7	9,9	14,7

*Tabla 12. Niveles de Hb a los 3, 6, 12 y 18 meses de los pacientes con todos los valores fuera del objetivo.*

Estas diferencias podrían ser causa de sesgos en los estudios que utilizan la DE y la DE residual como métodos de determinación de la variabilidad cuando los pacientes tuviesen todos sus niveles de Hb fuera del objetivo.

### 3 f. Influencia de la variabilidad sobre la mortalidad

Durante el periodo de observación se produjeron 9 muertes (3,93%). Los pacientes que habían sufrido exitus no presentaron mayor variabilidad determinada con cualquier método. En la tabla 13 se muestra los resultados obtenidos con la DE y la DE residual.

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	893,500	879,000
Significación asintótica bilateral	0,620	0,569

*Tabla 13. Resultados del test de Mann-Whitney del análisis de correlación entre la SD y la SD residual con la mortalidad.*

Aunque de las 9 muertes, 5 se produjeron en pacientes de variabilidad en la banda alta (>12,5g/dL) y 3 de variabilidad en la banda baja (<10g/dL), las diferencias no fueron significativas.

### 3 g. Influencia de la variabilidad sobre la morbilidad

La influencia de la variabilidad sobre la morbilidad se estudió en relación a si se producían o no episodios de hospitalización durante el período de observación, el número de días de hospitalización y el deterioro de la función renal.

De los 229 pacientes se hospitalizaron 118 pacientes (51,52%) con una estancia media de 19,42 días (límites 1-113 días).

Se pudo comprobar que a mayor variabilidad de los niveles de Hb se producía un incremento de los índices de hospitalización y ésta correlación era significativa si se empleaba la DE residual. Para la DE se obtuvo una p de 0,06. Los resultados se muestran en la tabla 14.

	Hb DE	Hb DE residual
U de Mann-Whitney	5.617,500	5.665,500
Significación asintótica bilateral	0,06	0,05

*Tabla 14. Resultados del test de Mann-Whitney del análisis de correlación entre la SD y la SD residual y la hospitalización.*

También existió relación entre la variabilidad y los días de hospitalización. Cuando se utilizaron como medida de variabilidad los pacientes que tenían al menos un nivel fuera o un nivel por encima, la diferencia entre la media de días de estancia fue entre 4,87 y 4,95 días respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 15.

Hb fuera del objetivo	N	Media (días)
SI	93	20,47
NO	25	15,52
Hb>12,5g/dL	N	Media (días)
SI	60	21,82
NO	58	16,95

*Tabla 15. Diferencia de la media de días de estancia en los pacientes con variabilidad relacionada con al menos un nivel de Hb fuera y un nivel por encima del objetivo*

Se comprobó también que los pacientes con mayor variabilidad de niveles de Hb tienen más ingresos por infecciones. Este dato es significativo cuando se calcula mediante la Hb DE residual y es muy cercano a 0,05 cuando se utiliza la Hb DE. Los resultados se muestran en la tabla 16.

		N	Rango promedio	Suma de rangos	U de Mann-Whitney	p
<b>Ingreso por infecciones</b>						
Hb DE	SI	50	129,64	6.482,00	3.743,000	0,077
	NO	179	110,91	19.853,00		
Hb DE residual	SI	50	132,77	6.638,00	3.586,500	0,032
	NO	179	110,04	19.696,50		

*Tabla 16. Influencia de la variabilidad de Hb sobre los ingresos por infecciones (prueba de Mann-Whitney).*

Además los pacientes que ingresaron por infecciones tienen una estancia superior a los que ingresan por otras causas. La media de los días de hospitalización en los pacientes con infecciones fue de 27,95 días (IC95% 21,82-34,09) y la de los pacientes sin infecciones fue de 14,53 días (IC95% 10,36-18,70). Esta diferencia fue significativa según muestra la tabla 17.

		N	Rango promedio	Suma de rangos	U de Mann-Whitney	p
<b>Ingreso por infecciones</b>						
Días de estancia	SI	43	77,73	3.342,50	828,500	0,000
	NO	75	49,05	3.678,50		

*Tabla 16. Influencia de las infecciones en la prolongación de la estancia hospitalaria (prueba de Mann-Whitney)*

El deterioro de la función renal se estudió también para comprobar la influencia de la variabilidad de los niveles de Hb con la morbilidad de los pacientes.

Se determinó la diferencia entre los valores de MDRD a los 18 meses y a los 3 meses y se analizó su correlación con la variabilidad. Cuando se utilizó la DE y la DE residual como métodos de determinación de la variabilidad se obtuvo que a mayor variabilidad menor valor de la diferencia entre MDRD, correspondiente a un mayor deterioro renal, siendo significativo para la DE residual ( $p=0,05$ ). Los resultados pueden verse en la tabla 17.

	Media	Desviación típica	N
Hb DE	1,00206	0,639616	229
Hb DE residual	0,76504	0,573412	229
MDRD18_MDRD3	-1,09	8,584	146

	Hb DE	Hb DE residual	MDRD18-MDRD3
<b>Hb DE</b>			
Correlación de Spearman	1	0,849**	-0,137
Sig(bilateral)		0,000	0,099
N	229	229	146
<b>Hb DE residual</b>			
Correlación de Spearman	0,849**	1	-0,162
Sig (bilateral)	0,000		0,051
N	229	229	146
<b>MDRD 18-MDRD 3</b>			
Correlación de Spearman	-0,137	-0,162	1
Sig (bilateral)	0,099	0,051	
N	146	146	146

*Tabla 17. Relación de la Hb DE y de la Hb DE residual con la diferencia de MDRD de los meses 18 y 3. (Correlación de Spearman)*

Se efectuó una prueba adicional sobre la influencia de la variabilidad sobre el deterioro renal, identificando los pacientes que habían sufrido una reducción del 30% del valor de MDRD a los 3 meses. Estos pacientes presentaron una mayor variabilidad tanto con la Hb DE como la Hb DE residual, pero solo esta última mostró una correlación muy cercana a la significación estadística ( $p=0,07$ ).

En cualquier caso se obtuvo un incremento notable del valor medio de Hb DE (19,90%) y del valor medio de Hb DE residual (33,24%) en estos pacientes, mostrando una tendencia en la relación con el deterioro renal. Los resultados se muestran en la tabla 18.

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	1.021,500	988,000
Significación asintótica bilateral	0,105	0,070

MDRD 30%		N	Media	Desviación típica	Error típico de la media
Hb SD	SI	21	1,23072	0,632265	0,137972
	NO	125	1,02638	0,648487	0,058002
Hb SD residual	SI	21	1,08075	0,672645	0,146783
	NO	125	0,81111	0,573801	0,051322

*Tabla 18. Relación de la variabilidad determinada con la Hb DE y la Hb DE residual con el deterioro renal determinado por la reducción del 30% de la MDRD de los 3 meses.*

### 3 h. Influencia de las variables demográficas sobre la variabilidad

Los posibles efectos de la edad, peso, talla e IMC sobre la variabilidad determinada por la Hb DE y la Hb DE residual, no presentaron significación estadística, tal como muestra la tabla 19.

	Hb DE	Hb DE residual
<b>Edad</b>		
Coeficiente de correlación	-0,109	-0,003
Sig(bilateral)	0,101	0,968
N	229	229
<b>Peso</b>		
Coeficiente de correlación	0,072	0,082
Sig(bilateral)	0,282	0,217
N	227	227
<b>Talla</b>		
Coeficiente de correlación	0,090	0,101
Sig(bilateral)	0,180	0,134
N	223	223
<b>IMC</b>		
Coeficiente de correlación	0,019	0,020
Sig(bilateral)	0,778	0,770
N	221	221

*Tabla 19. Coeficiente de correlación de Spearman para determinar la influencia de la edad, peso, talla e IMC sobre la variabilidad de Hb determinada por la DE y la DE residual.*

Para comprobar la posible capacidad anemizante de la edad se relacionó la edad de los pacientes con los pacientes que mantuvieron al menos un nivel por debajo del objetivo (<10g/dL). Como puede observarse en la tabla 20 la relación es significativa cuando los pacientes mantienen niveles bajos y no en los niveles altos (>12,5g/dL).

	Hb>12,5g/dL	Hb<10g/dL
U de Mann-Whitney	6.120,000	4.526,000
Significación asintótica bilateral	0,457	0,005

*Tabla 20. Relación entre la edad y el mantenimiento de niveles de Hb por debajo o por encima del objetivo terapéutico.*

La relación de la variabilidad con el peso y el IMC no resultó significativa como muestra la tabla 19.

Con la variable de género no se ha podido demostrar una correlación estadísticamente significativa aunque utilizando la Hb SD residual la p alcanza un valor muy próximo a 0,05. Los resultados se muestran en la tabla 21.

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	5.863,000	5.572,000
Significación asintótica bilateral	0,176	0,053

	Género	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb SD	H	120	120,64	14477,00
	M	109	108,79	11858,00
Hb SD residual	H	120	123,07	14768,00
	M	109	106,12	11567,00

H=hombres; M=mujeres

*Tabla 21. Correlación entre la variabilidad determinada por Hb DE y por Hb DE residual con el sexo (prueba de Mann-Whitney).*

Aunque si analizamos el número de pacientes hombres y mujeres que mantienen sus niveles en el objetivo, el número de hombres fuera del objetivo es menor. Sin embargo tal como muestra la tabla 22 esta diferencia no tiene significación estadística.

	1 nivel fuera del objetivo (10-12g/dL)		N
	SI	NO	
<b>Género</b>			
H	25	95	120
M	30	79	109
Total	55	174	229

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Ji al cuadrado de Pearson	1,401(b)	1	0,237		
Corrección por continuidad(a)	1,058	1	0,304		
Razón de verosimilitudes	1,400	1	0,237		
Estadístico exacto de Fisher				0,279	0,152
Asociación lineal por lineal	1,395	1	0,238		
N de casos válidos	229				

*Tabla 22. Relación del género con el número de pacientes fuera del objetivo terapéutico.*

### 3 i. Influencia de las variables bioquímicas sobre la variabilidad

Los resultados han mostrado que solo las DE de los niveles séricos de urato y de calcio mostraron afectar significativamente la variabilidad de los niveles de Hb determinada por la DE y la DE residual (tabla 23).

	Hb DE	Hb DE residual
<b>Creatinina</b>		
Coeficiente de correlación	0,011	0,040
Sig(bilateral)	0,872	0,546
N	229	229
<b>Uratos DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,149*	0,136*
Sig(bilateral)	0,029	0,046
N	216	216
<b>PTH</b>		
Coeficiente de correlación	0,019	0,029
Sig(bilateral)	0,791	0,691
N	188	188
<b>Calcio DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,256**	0,206**
Sig(bilateral)	0,000	0,002
N	216	216
<b>Fosfato</b>		
Coeficiente de correlación	0,018	-0,025
Sig(bilateral)	0,792	0,716
N	223	223

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*Tabla 23. Influencia de las variables bioquímicas sobre la variabilidad determinada por la Hb DE y la Hb DE residual (correlación de Spearman)*

### 3 j. Influencia de las variables relacionadas con el estado inflamatorio sobre la variabilidad

De las variables relacionadas con el estado inflamatorio solo el fibrinógeno mostró una relación estadísticamente significativa con la variabilidad de Hb determinada por la DE y la DE residual (tabla 24).

	Hb DE	Hb DE residual
<b>Fibrinógeno</b>		
Coeficiente de correlación	0,237*	0,286**
Sig(bilateral)	0,026	0,007
N	88	88
<b>Albúmina</b>		
Coeficiente de correlación	-0,051	-0,140*
Sig(bilateral)	0,443	0,037
N	229	229
<b>Ferritina DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,128	0,157
Sig(bilateral)	0,116	0,053
N	229	229
<b>PCR</b>		
Coeficiente de correlación	-0,059	-0,022
Sig(bilateral)	0,410	0,758
N	199	199

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*Tabla 24. Coeficiente de correlación de Spearman para determinar la influencia de las variables relacionadas con la inflamación sobre la variabilidad de Hb determinada por la DE y la DE residual.*

Nótese que la albúmina sérica presenta correlación negativa solo si se usa la Hb DE residual y que la ferritina DE muestra una p de 0,053 para este método de determinación de la variabilidad.

### 3k. Influencia de las variables hematológicas sobre la variabilidad

De las variables hematológicas estudiadas el hematocrito y el VCM presentaron una correlación significativa con la variabilidad determinada por la Hb DE y la Hb DE residual. Los resultados se muestran en la tabla 25.

	Hb DE	Hb DE residual
<b>Hematocrito DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,855**	0,738**
Sig(bilateral)	0,000	0,000
N	229	229
<b>VCM DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,251**	0,230**
Sig(bilateral)	0,000	0,000
N	226	226
<b>CHCM DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,151*	0,112
Sig(bilateral)	0,023	0,092
N	226	226
<b>ISAT DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,078	0,120
Sig(bilateral)	0,372	0,170
N	229	229
<b>Ferritina DE</b>		
Coeficiente de correlación	0,128	0,157
Sig(bilateral)	0,116	0,053
N	229	229

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*Tabla 25. Coeficiente de correlación de Spearman para determinar la influencia de las variables hematológicas sobre la variabilidad de la Hb determinada por la DE y la DE residual.*

### 3I. Influencia de los AEE sobre la variabilidad

La relación de los AEE sobre la variabilidad ha resultado significativa para la pauta y el cambio de dosis. No se han podido demostrar diferencias significativas entre los agentes farmacológicos en cuanto a la inducción de variabilidad de Hb.

En la tabla 26 se muestran los resultados de la relación de los distintos AEE utilizados (eritropoyetina beta, darbepoetina alfa y CERA) con la variabilidad de Hb.

AEE	N	Rango promedio
<b>Hb DE</b>		
EPO beta	23	103,96
Darbe	149	117,91
CERA	57	111,84
<b>Hb DE residual</b>		
EPO beta	23	103,13
Darbe	149	118,17
CERA	57	111,51

	Hb DE	Hb DE residual
Ji al cuadrado	1,057	1,237
gl	2	2
Significación asintótica	0,590	0,539

Tabla 26. Relación de los AEE empleados sobre la variabilidad de los niveles de Hb (prueba de Kruskal-Wallis)

En la tabla 27 se pueden observar los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para las pautas utilizadas de cada 7 días (pauta 1), cada 14 días (pauta 2), cada 21 días (pauta 4) y cada 30 días (pauta 3), donde puede verse que existe significación estadística tanto con la Hb DE como con la Hb DE residual.

	<b>Pauta</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Error típico de la media</b>
Hb SD	1	58	1,40635	0,819442	0,108538
	2	56	0,90565	0,468066	0,062548
	3	110	0,84988	0,525360	0,050091
	4	5	0,73828	0,398862	0,178377
Hb SD residual	1	58	1,10694	0,747086	0,098954
	2	56	0,67097	0,403254	0,053887
	3	110	0,64212	0,481988	0,045956
	4	5	0,62174	0,361078	0,161479

	<b>Hb DE</b>	<b>Hb DE residual</b>
Ji al cuadrado	26,642	19,570
Significación asintótica	0,000	0,001

*Tabla 27. Relación de las pautas de administración de los AEE empleados sobre la variabilidad de los niveles de Hb (prueba de Kruskal-Wallis)*

Nótese que la variabilidad disminuye a medida que aumenta el intervalo de administración. Así la pauta de cada 30 días provoca menos variabilidad que la pauta semanal.

Para determinar el efecto de la dosis de AEE sobre la variabilidad se calcularon las dosis equivalentes semanales aplicando la tabla de conversión recomendada por la Agencia Europea del Medicamento (2013)<sup>55</sup> que se muestra en la tabla 28 y se clasificaron los pacientes según fueron tratados con dosis bajas, intermedias y altas.

<b>Dosis darbepoetina alfa (mcg/semana)</b>	<b>Dosis EPO beta (UI/semana)</b>	<b>Dosis CERA (mcg/mes)</b>
<40	<8.000	120
40-80	8.000-16.000	200
>80	>16.000	360

*Tabla 28. Dosis equivalentes de los tres AEE utilizados en el estudio y niveles de tratamiento de los pacientes (dosis bajas, intermedias y altas)*

En la tabla 29 se puede observar los datos descriptivos sobre el uso del nivel de dosis y su relación con la DE y la DE residual. Mayoritariamente se utilizaron dosis intermedias con 149 casos (65%), seguidas de las altas con 57 casos (25%) y de las bajas con 23(10%). Los resultados del análisis estadístico muestran que el nivel de dosis no afecta la variabilidad de la Hb utilizando la DE y la DE residual.

		N		Desv típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
		Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
<b>Hb DE</b>	1	23	,93913	,675932	,140942	,64684	1,23143
	2	149	1,03169	,661028	,054154	,92467	1,13870
	3	57	,95001	,569762	,075467	,79884	1,10119
	Total	229	1,00206	,639616	,042267	,91878	1,08534
<b>Hb DE residual</b>	1	23	,71236	,601075	,125333	,45244	,97229
	2	149	,79097	,588939	,048248	,69563	,88632
	3	57	,71850	,524355	,069453	,57937	,85763
	Total	229	,76504	,573412	,037892	,69038	,83970

	Dosis	N	Rango promedio
<b>Hb DE</b>	1	23	103,96
	2	149	117,91
	3	57	111,84
	total	229	
<b>Hb DE residual</b>	1	23	103,13
	2	149	118,17
	3	57	111,51
	total	229	

	Hb DE	Hb DE residual
Ji al cuadrado	1,057	1,237
Significación asintótica	0,590	0,539

1=dosis bajas; 2=dosis intermedias; 3=dosis altas

Tabla 29. Relación del nivel de dosis de AEE sobre la variabilidad de los niveles de Hb (prueba de Kruskal-Wallis).

A lo largo del estudio, del total de 229 pacientes, 148 (64,62%) cambiaron de dosis de AEE y los que cambiaron presentaron mayor variabilidad determinada con Hb DE y con Hb DE residual. En la tabla 30 se muestran los resultados obtenidos por la prueba de Mann-Whitney.

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	4.581,000	4.316,500
Significación asintótica bilateral	0,003	0,000

Cambio de dosis	N	Rango promedio	Suma de rangos	
Hb SD	SI	148	124,55	18.433,00
	NO	81	97,56	7.902,00
Hb SD residual	SI	148	126,33	18.697,00
	NO	81	94,29	7.637,50

*Tabla 30. Relación de los cambios de dosis de AEE con la variabilidad de Hb (prueba de Mann-Whitney)*

Por otro lado, el cambio de un AEE por otro no afectó la variabilidad de la Hb. En la tabla 31 se pueden observar los resultados de la prueba de Mann-Whitney.

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	6.001,500	5.954,000
Significación asintótica bilateral	0,905	0,828

Cambio de AEE		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb SD	SI	83	115,69	9.602,50
	NO	146	114,61	16.732,50
Hb SD residual	SI	83	113,73	9.440,00
	NO	146	115,72	16.895,00

*Tabla 31. Relación de los cambios de los AEE con la variabilidad de Hb (prueba de Mann-Whitney).*

### **3 m. Influencia de la medicación concomitante sobre la variabilidad**

De los medicamentos concomitantes que recibieron los pacientes ni el hierro por vía oral o por vía intravenosa, ni los ARA II presentaron efectos significativos sobre la variabilidad de la Hb.

Con los citostáticos se pudo observar una tendencia a aumentar la variabilidad que fue más manifiesta con el empleo de la Hb DE residual y que alcanzó una p de 0,072. El efecto de los IECA sobre la variabilidad de Hb fue claro resultando significativo con el empleo de la Hb DE.

Los ARV mostraron un gran impacto sobre la variabilidad de Hb resultando en más del 100% de incremento tanto si empleaba la DE ( $p=0,044$ ) como la DE residual ( $p=0,068$ ). En este sentido los valores de la media de la DE se incrementaron de 0,99085 a 2,27409 en los pacientes tratados con ARV y los de la DE residual de 0,75572 a 1,82253.

A continuación se muestran los resultados obtenidos con los citostáticos (tabla 32), con los IECA (tabla 33) y con los ARV (tabla 34).

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	2.726,000	2.600,500
Significación asintótica bilateral	0,149	0,072

Citostáticos		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb SD	SI	33	130,39	4.303,00
	NO	196	112,41	22.032,00
Hb SD residual	SI	33	134,20	4.428,50
	NO	196	111,77	21.906,50

Tabla 32. Relación de la administración de citostáticos sobre la variabilidad de Hb (prueba de Mann-Whitney)

IECA		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb SD	SI	86	125,71	10.811,00
	NO	143	107,71	15.295,00
Hb SD residual	SI	86	115,42	9.926,50
	NO	143	113,94	16.179,50

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	5.142,000	6.026,500
Significación asintótica bilateral	0,046	0,869

Tabla 33. Relación de la toma de IECA sobre la variabilidad de Hb (prueba de Mann-Whitney)

ARV		N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb SD	SI	2	209,00	418,00
	NO	227	114,17	25.917,00
Hb SD residual	SI	2	200,00	400,00
	NO	227	114,25	25.935,00

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	39,000	57,000
Significación asintótica bilateral	0,044	0,068

*Tabla 34. Relación de la toma de ARV sobre la variabilidad de Hb (prueba de Mann-Whitney).*

### **3n. Influencia de la comorbilidad sobre la variabilidad**

La valoración de la influencia de la comorbilidad que padecían los pacientes al inicio del estudio sobre la variabilidad de los niveles de Hb no mostró significación estadística, excepto en el caso de la enfermedad cerebro vascular cuya DE residual registró una  $p=0,009$ . En la tabla 35 se pueden observar los resultados obtenidos.

En la tabla 36 se muestran los resultados de los factores de riesgo más importantes, hipertensión arterial y dislipemia. Ninguno de los dos mostró influir significativamente sobre la variabilidad.

Los 30 pacientes que sufrieron hemorragias durante el periodo de observación y a los 50 que se les practicaron transfusiones presentaron mayor variabilidad de los niveles de Hb como era de esperar. Los resultados se muestran en la tabla 37.

Para estudiar la potenciación de efectos de diversas situaciones clínicas sobre la variabilidad, se comprobó la correlación del paciente frágil que comprendía el que había padecido hospitalización por cualquier causa, hospitalización por infecciones y transfusiones con la variabilidad. Los resultados muestran significación estadística con la DE ( $p=0,052$ ) y con la DE residual ( $p=0,007$ ) y que los pacientes con dos o tres eventos tienen mayor variabilidad que los que tienen solo uno o ninguno (tabla 38).

		N	Rango promedio	Suma de rangos	U de Mann-Whitney	p
<b>Diabetes</b>						
Hb DE	SI	100	116,10	11610,00	6.340,000	0,825
	NO	129	114,15	14725,00		
Hb DE residual	SI	100	116,62	11.662,00	6.288,000	0,745
	NO	129	113,74	14.673,00		
<b>Cardiop. Isquémica</b>						
Hb DE	SI	70	111,19	7,783,00	5.298,00	0,563
	NO	145	116,68	18.552,00		
Hb DE residual	SI	70	112,36	7.856,50	5.380,500	0,690
	NO	145	116,16	18.469,50		
<b>ICC</b>						
Hb DE	SI	55	118,80	6.534,00	4.576,000	0,626
	NO	174	113,80	19.801,00		
Hb DE residual	SI	55	117,40	6.437,00	4.673,000	0,794
	NO	174	114,36	19.898,00		
<b>EVP</b>						
Hb DE	SI	116	119,59	13.873,00	6.021,000	0,288
	NO	113	110,28	12.462,00		
Hb DE residual	SI	116	119,96	13.915,00	5.979,000	0,251
	NO	113	109,91	12.420,00		
<b>ECV</b>						
Hb DE	SI	29	133,78	3.879,50	2.355,500	0,102
	NO	200	112,28	22.455,50		
Hb DE residual	SI	29	145,24	4.212,00	2.023,000	0,009
	NO	200	110,62	22.123,00		

*Cardiop.: cardiopatía; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EVP: enfermedad vascular periférica; ECV: enfermedad cerebro-vascular*

*Tabla 35. Influencia de la comorbilidad sobre la variabilidad de los niveles de Hb (prueba de Mann-Whitney).*

		<b>N</b>	<b>Rango promedio</b>	<b>Suma de rangos</b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>p</b>
<b>HTA</b>						
Hb DE	SI	218	114,91	25.050,00	1.179,000	0,926
	NO	11	116,82	1.285,00		
Hb DE residual	SI	218	115,17	25.107,50	1-161,500	0,861
	NO	11	111,59	1.227,50		
<b>Dislipemia</b>						
Hb DE	SI	202	114,67	23.162,50	2.659,500	0,835
	NO	27	117,50	3.172,50		
Hb DE residual	SI	202	114,57	23.143,50	2.640,500	0,789
	NO	27	118,20	3.191,50		

*Tabla 36. Influencia de los factores de riesgo hipertensión arterial (HTA) y dislipemia sobre la variabilidad (prueba de Mann-Whitney).*

		<b>N</b>	<b>Rango promedio</b>	<b>Suma de rangos</b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>p</b>
<b>Hemorragias</b>						
Hb DE	SI	30	139,03	4.171,00	2.264,000	0,033
	NO	199	111,38	22.164,00		
Hb DE residual	SI	30	139,87	4.196,00	2.239,000	0,027
	NO	199	111,25	22.139,00		
<b>Transfusiones</b>						
Hb DE	SI	50	140,50	7.025,00	3.150,000	0,002
	NO	179	107,20	19.081,00		
Hb DE residual	SI	50	136,20	6.810,00	3.365,000	0,008
	NO	179	108,40	19.296,00		

*Tabla 37. Relación entre las hemorragias y las transfusiones con la variabilidad de los niveles de Hb (prueba de Mann-Whitney).*

		<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Error típico de la media</b>
<b>Hb SD</b>	0	100	0,95036	0,670293	0,067029
	1	73	0,92027	0,504158	0,059007
	2	43	1,21725	0,757493	0,115517
	3	13	1,14730	0,530374	0,147099
	Total	229	1,00206	0,639316	0,042267
<b>Hb SD residual</b>	0	100	0,72090	0,595409	0,059541
	1	73	0,64970	0,428404	0,050141
	2	43	1,00390	0,665831	0,101538
	3	13	0,96220	0,570912	0,158342
	Total	229	0,76504	0,573412	0,037892

		<b>N</b>	<b>Rango promedio</b>
<b>Hb SD</b>	0	100	106,36
	1	73	110,77
	2	43	134,20
	3	13	141,72
	Total	229	
<b>Hb SD residual</b>	0	100	107,43
	1	73	104,77
	2	43	141,71
	3	13	142,38
	Total	229	

	Hb SD	Hb SD residual
U de Mann-Whitney	7,726	12,260
Significación asintótica	0,052	0,007

bilateral

*Eventos=hospitalización+ hospitalización por infecciones +transfusiones*

*Tabla 38. Relación del número de eventos (desde 0 hasta 3) sobre la variabilidad de los niveles de Hb (prueba de Kruskal-Wallis).*

## **4. Discusión**

Este trabajo ha sido realizado en un solo hospital con la intervención de un solo servicio de salud del hospital Germans Trias i Pujol, que garantiza la uniformidad de la práctica asistencial recogida en el protocolo de tratamiento de la anemia con AEE en pacientes con enfermedad renal crónica.

Otros trabajos aquí referenciados han obtenido los resultados de distintos centros o del registro de dispensación de organizaciones de pagadores con el uso de objetivos terapéuticos de Hb variables y periodos de seguimiento distintos.

### **Diferencias de la variabilidad según el método utilizado**

Aunque no hay uno mejor que otro, los métodos más utilizados en la determinación de la variabilidad son la DE y la DE residual de los niveles de Hb. Estos métodos son los empleados por tres de los cuatro trabajos publicados sobre la variabilidad de la Hb en pacientes en prediálisis tratados o no con AEE.<sup>50-53</sup>

En este estudio, el análisis estadístico de la comparación de los métodos utilizados (DE, DE residual y los relacionados con la permanencia en el objetivo terapéutico) han mostrado significación estadística, lo que significa que guardan correlación.

Sin embargo tal como describen Arneson et al<sup>56</sup> todos los métodos tienen sus inconvenientes. Por ejemplo, la DE refleja solo la variabilidad sobre la media y no distingue entre los incrementos y decrementos lineales y los que siguen modelos cíclicos o los cambios que no siguen ningún modelo.

La DE residual es muy valiosa para describir tendencias lineales de incremento o decremento en los niveles de Hb, pero muchos pacientes presentan cambios no lineales.

Finalmente, el empleo de las fluctuaciones dentro y fuera de los límites establecidos como objetivo terapéutico es un método muy gráfico para visualizar lo que sucede en realidad (distribución en los distintos niveles de Hb entre el límite inferior y el superior) pero no nos proporciona un único valor, dificultando la comparación.

En las figuras 12,13 y 14 se esquematizan gráficamente cada uno de los métodos utilizados en este estudio.

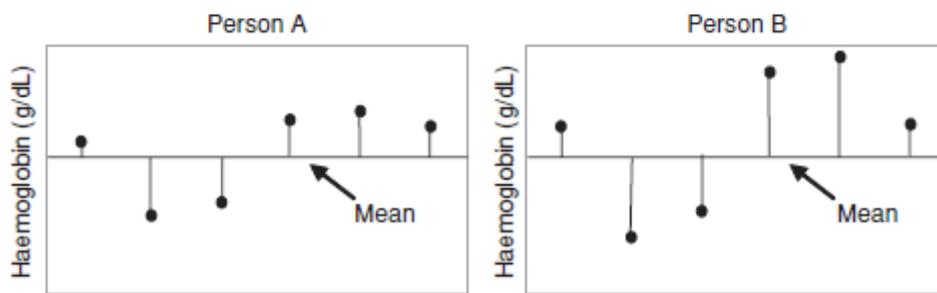


Figura 12. Modelo gráfico de comparación de la variabilidad de niveles de Hb entre dos sujetos a partir de la DE (tomado de Arneson et al<sup>56</sup>).

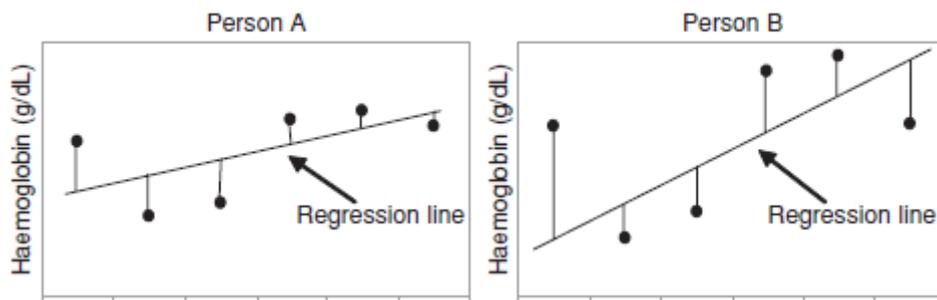


Figura 13. Modelo gráfico de comparación de la variabilidad de niveles de Hb entre dos sujetos a partir de la DE residual (tomado de Arneson et al<sup>56</sup>).

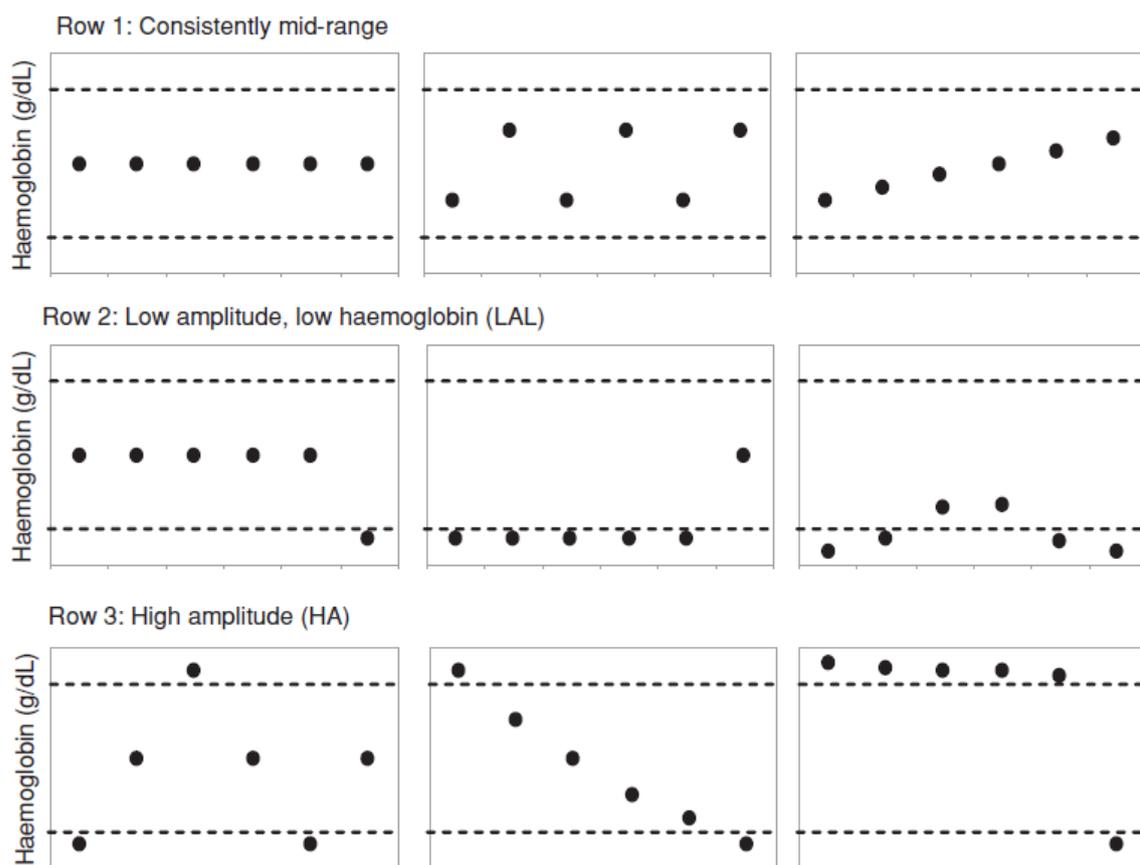


Figura 14. Modelo gráfico que representa ejemplos de determinación de la variabilidad por fluctuaciones dentro y fuera de los objetivos (tomada de Arneson et al<sup>56</sup>).

Cuando se comparan los métodos para la determinación de la variabilidad de Hb frente a las variables estudiadas, la DE residual resulta la que obtiene mayor precisión para identificar las correlaciones descritas previamente como significativas en pacientes en prediálisis y en diálisis. Esto ha sucedido en la relación con el índice de hospitalización, el deterioro renal, la influencia de la comorbilidad, la influencia con las variables inflamatorias, las hematológicas, las bioquímicas y las farmacológicas.

Los estudios disponibles sobre variabilidad de niveles de Hb en pacientes en prediálisis no indican preferencia por un método de determinación determinado aunque el trabajo más importante <sup>50</sup> utiliza la DE residual para efectuar sus conclusiones.

Un aspecto importante es la aplicación de la DE o la DE residual para determinar la variabilidad en pacientes con todos los niveles de Hb fuera del objetivo y en la misma franja (>12g/dL ó <10g/dL).

Como se ha puesto de manifiesto en este estudio, doce (5,24%) pacientes mantuvieron todos sus niveles de Hb fuera del objetivo. De estos, cinco mantenían sus niveles en el nivel alto y otros cinco en el nivel bajo. En consecuencia estos pacientes presentaron una DE y DE residual menor que los que tenían dos o tres niveles fuera.

Este hecho podría inducir sesgos en los resultados de variabilidad cuando se utilicen la DE y la DE residual en una población con todos los niveles de Hb fuera del objetivo y a su vez, en la misma franja.

## **Influencia de la variabilidad sobre la mortalidad**

En hemodiálisis la mayoría de trabajos indican una relación directa entre variabilidad de los niveles de Hb y mortalidad<sup>43, 57</sup>.

Algunos como Weinhandl et al<sup>58</sup> han señalado que existe un riesgo muy bajo e inconsistente con la mortalidad, con un HR, ajustado a la gravedad de la enfermedad concomitante, cercano a 1 (IC95% 0,95 - 1,13).

Otros, como Gilbertson et al<sup>59</sup> solo obtienen relación con la mortalidad, cuando analizan por separado los pacientes que mantienen niveles de Hb en el extremo bajo o intermedio bajo (siempre por debajo de 11g/dL), alcanzando unos HR de 2,18 (IC95% 1,93-2,45) y de 1,44(IC95% 1,33-1,56) respectivamente.

En esta línea, Locatelli et al<sup>47</sup> al estudiar los niveles de Hb de 9 ensayos clínicos aleatorizados realizados con CERA en pacientes en diálisis y pre-diálisis, han demostrado que el riesgo de mortalidad por cualquier causa y el riesgo de morbilidad cardiovascular es consistentemente superior cuando los niveles de Hb se encuentran por debajo de 10g/dL o en los pacientes que la Hb cae fuera del objetivo.

Este hallazgo es común en los estudios de la relación mortalidad y variabilidad. El trabajo reciente Jung et al<sup>60</sup> demuestra en diálisis que los niveles de Hb entre 10 y 11g/dL mantienen los índices de mortalidad más bajos y que las OR con respecto a este nivel son de 3,61 para niveles inferiores a 9 g/dL, 3,17 para niveles entre 9 y 10g/dL, 4,65 para niveles entre 11 y 12 g/dL, 5,50 para niveles de 12 a 13g/dL y de 2,05 para niveles  $\geq$  13g/dL.

En este estudio no se ha encontrado relación entre la variabilidad de la Hb determinada con la DE y la DE residual y la mortalidad, coincidiendo con los resultados de otros trabajos realizados en pacientes tratados con AEE en prediálisis<sup>51, 52</sup>

Tampoco se ha podido demostrar diferencias significativas entre la mortalidad y el estado de los niveles de Hb en la banda baja (<10g/dL) o en la alta (>12,5g/dL).

Solo Boundville et al<sup>50</sup> indican que los pacientes que recibieron AEE tenían un índice de mortalidad superior a los que no recibían tratamiento y especialmente los que tenían mayor variabilidad y niveles bajos de Hb. Aunque los períodos de observación fueron distintos (18 meses vs 32 meses) la mortalidad de nuestra población fue ostensiblemente menor que la del estudio de Boundville et al<sup>50</sup>(3,93% frente al 26,9%). Otro hecho diferencial es el número de pacientes incluidos, dado que aquel al ser un estudio multicéntrico tiene una muestra aproximadamente 30 veces superior al presente estudio.

## **Influencia de la variabilidad sobre la morbilidad**

Este estudio demuestra que los pacientes con mayor variabilidad tienen unos índices de hospitalización más elevados y además la hospitalización en estos pacientes es más prolongada. Esta diferencia se observa tanto en la hospitalización por cualquier causa como en la hospitalización por infecciones.

En hemodiálisis la evidencia científica disponible indica que un 14% de excursiones de los niveles de Hb a la baja se asocian con el ingreso hospitalario y que además, en el 40% aproximadamente de las admisiones se puede observar durante los 30 días previos, una tendencia descendente de los niveles de Hb. De la misma manera, en el 36% de pacientes que son dados de alta del hospital mantienen una tendencia de incremento de los niveles de Hb.<sup>40-42</sup>

Otros trabajos como el de Kuragano et al<sup>61</sup> también señalan que los pacientes de hemodiálisis tratados con AEE con niveles de Hb bajos y los de niveles bajos con poca amplitud presentan un mayor índice de hospitalización. Además Ishani et al<sup>62</sup> indicaron que cuantos más meses el paciente mantuviese los niveles de Hb por debajo del rango terapéutico mayor riesgo de hospitalización (RR=1,7, IC95% 1,63-1,76)

Nuestro estudio muestra que los niveles medios de Hb de los pacientes que no ingresan son ligeramente más elevados que los que ingresan (11,66 g/dL frente a 11,43g/dL) pero la diferencia no es estadísticamente significativa.

En prediálisis solo el trabajo de Szeto et al<sup>53</sup> demuestra que existe una relación modesta, pero estadísticamente significativa, entre la variabilidad de los niveles de Hb con el número de admisiones hospitalarias y con la duración de la hospitalización. Sin embargo este trabajo se realizó en pacientes chinos que no recibieron AEE. Los demás trabajos en prediálisis no estudiaron esta variable.

Otro aspecto importante es la duración de la hospitalización. En este estudio, la diferencia de la media de los días de hospitalización en los pacientes con un valor de Hb fuera del objetivo, por encima (>12,5g/dL) y por debajo (<10g/dL) de los que no los tienen, es de unos cuatro o cinco días. Esto representa un coste adicional para el Sistema Nacional de Salud entre 2.340€ y 2.925€ por hospitalización.

En consecuencia, la variabilidad de los niveles de Hb está relacionada con la eficiencia terapéutica y por ello los pagadores podrían utilizarla para optimizar los recursos farmacológicos en los pacientes con enfermedad renal crónica tratados con AEE.

En esta línea, en Estados Unidos se implementó a partir de 2012 el *Quality Incentive Program* (QIP), por los *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) para mejorar la calidad en la atención a los pacientes en diálisis e incentivar económicamente los centros de diálisis de calidad. Una parte de este programa está relacionada con la minimización de la variabilidad interindividual de los niveles de Hb.<sup>63</sup>

Otra variable relacionada con la morbilidad es el posible deterioro de la función renal influenciada por la variabilidad de los niveles de Hb. Numerosos trabajos <sup>64-69</sup> han demostrado que el tratamiento con AEE en pacientes en prediálisis comporta beneficios claros en relación al mantenimiento de la función renal. Gouva et al<sup>69</sup> han comprobado que el inicio precoz de tratamiento con eritropoyetina alfa en prediálisis reduce el riesgo de reemplazo renal o de muerte renal en un 60%.

En este estudio se ha comprobado que tanto la diferencia entre los valores de MDRD a los 18 y 3 meses así como la reducción del 30% del MDRD estaban relacionados con la variabilidad de los niveles de Hb determinada por la DE o la DE residual. En el primer caso las diferencias fueron significativas y en el segundo se evidenció un aumento de la variabilidad del 20-33% aproximadamente.

En este aspecto, el estudio de Minutolo et al<sup>51</sup> muestra resultados acordes con este estudio. En aquel se pudo comprobar que los pacientes con mayor variabilidad presentaban un mayor índice de muerte renal y que este riesgo disminuía a medida de que aumentaba el tiempo en que se mantenían los niveles de Hb en el objetivo.

## **Influencia de las variables demográficas sobre la variabilidad**

Aunque diversos trabajos publicados demuestran que la variabilidad de los niveles de Hb disminuye conforme aumenta la edad<sup>70, 71</sup>, en este estudio no se ha podido demostrar la relación entre edad y variabilidad determinada por Hb DE y Hb DE residual.

El estudio de Gupta y David<sup>71</sup>, en pacientes sometidos a diálisis peritoneal, ha mostrado que los más jóvenes presentaron las mayores desviaciones de los niveles de Hb. Estas desviaciones con respecto a los sujetos sanos no se observaron en los pacientes de más de 60 años. Los autores asumen que el estado inflamatorio de la enfermedad renal crónica tiene una cierta similitud con el envejecimiento y que conforme aumenta la edad se eleva el porcentaje de anemia.

Este hecho se ha puesto de manifiesto en este trabajo constatándose la relación significativa entre la edad y los pacientes con niveles de Hb por debajo del objetivo.

Los trabajos publicados hasta el momento han señalado que los pacientes de mayor peso tienen mayor variabilidad. Eckardt et al<sup>48</sup>, comprobaron que IMC de 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> y los superiores a 30kg/m<sup>2</sup> presentaron una mayor variabilidad de Hb que los pacientes con IMC de 18 a 25kg/m<sup>2</sup>. Estos datos coinciden con los publicados por Lau et al<sup>72</sup>.

En este estudio el IMC no se relacionó con la variabilidad ni cuando se empleó la Hb DE ni con la Hb DE residual.

Los trabajos publicados hasta ahora han considerado que el género femenino está relacionado con mayor variabilidad de Hb.

Ebben et al<sup>73</sup> han señalado que en el grupo de mayor variabilidad de Hb tenía el porcentaje más bajo de hombres. Por otro lado, De Nicola et al<sup>74</sup>, en pacientes en pre-diálisis, coincidieron en demostrar que existía relación directa entre el sexo masculino y el tiempo que transcurrían los niveles de Hb en el objetivo. Los autores desconocen la causa del porqué las mujeres habían presentado una mayor variabilidad.

En este estudio también se demuestra que el número de hombres que mantienen los niveles en el objetivo es mayor que el de las mujeres (79,16% frente al 65,83% respectivamente). Sin embargo estas diferencias no son significativas y si se determina la variabilidad con la DE y la DE residual no se correlaciona con el género.

## **Influencia de las variables bioquímicas sobre la variabilidad**

De las variables estudiadas, solo las DE del calcio y del urato plasmáticos han mostrado influencia sobre la variabilidad de Hb mediante la SD y la SD residual. En cambio los niveles medios de calcio y de urato séricos no, implicando que solo su variabilidad de niveles en el plasma podrían afectar los niveles de Hb. Los niveles de creatinina, fosfatos y de la PTH no han resultado influenciar a la variabilidad de Hb.

No se han encontrado trabajos que estudien la influencia de estas variables sobre la variabilidad de Hb, excepto en el caso de la PTH. En referencia a esta variable, se ha descrito que el hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica, constituye un factor añadido a la mala respuesta a los AEE y por consiguiente aumenta la variabilidad de los niveles de Hb.<sup>74,75</sup>

El estudio de Gaweda et al<sup>76</sup> ha revelado también que en hemodiálisis la sensibilidad a los AEE disminuye un 30% al mismo tiempo que la PTH aumenta de 0 a 1.000 pg/mL.

## **Influencia de las variables relacionadas con el estado inflamatorio sobre la variabilidad**

La inflamación se ha relacionado con la variabilidad de los niveles de Hb en los pacientes con enfermedad renal crónica. Diversos trabajos han mostrado que la elevación de la PCR, marcador subrogado de la actividad inflamatoria, constituye un factor predictivo de niveles de Hb menos estables. Por ejemplo en hemodiálisis, la mayoría de pacientes tratados con AEE que no alcanzan niveles de 11g/dL presentan valores de PCR significativamente más altos que los que están en el objetivo terapéutico.<sup>77</sup>

La albúmina sérica, otro marcador de la inflamación, también se ha relacionado con la variabilidad de los niveles de Hb. en los pacientes hemodializados. Los niveles de albúmina se relacionan con los niveles basales de Hb y su evolución a lo largo del tratamiento. En el estudio de Agarwal et al<sup>78</sup> por cada 1g/dL de incremento mensual de albúmina, la Hb media basal aumenta mensualmente 0,49g/dL.

Niveles elevados de ferritina se asocian también al estado inflamatorio y con la variabilidad de niveles de Hb en pacientes con enfermedad renal crónica. En hemodiálisis, los pacientes con los niveles más altos de ferritina presentan un riesgo elevado de padecer enfermedad cardiovascular e infecciones, así como que los pacientes con una amplia fluctuación de valores de ferritina tienen un mayor riesgo de mortalidad<sup>61</sup>. Asimismo los niveles de ferritina inferiores a 200 ng/mL se han identificado como uno de los factores predictivos de la hiporespuesta a los AEE y en consecuencia a la variabilidad de los niveles de Hb.<sup>79</sup>

El fibrinógeno sérico ha mostrado ser un factor predictivo<sup>80</sup> de la mortalidad en los pacientes en estadios III y IV de enfermedad renal crónica. Además Dervisoglu et al<sup>81</sup> han demostrado que niveles elevados de fibrinógeno están relacionados con hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con ERC no en diálisis.

En este trabajo el fibrinógeno, la albúmina y la ferritina séricos han demostrado su influencia sobre la variabilidad de los niveles de Hb

En el caso del fibrinógeno tanto la DE ( $p=0,026$ ) como la DE residual ( $p=0,007$ ) muestran significación. En el caso de la albúmina solo la DE residual ( $p=0,037$ ) manifiesta significación y la ferritina alcanza unos valores próximos a la significación estadística ( $p=0,053$ ) con la DE residual.

Como en el trabajo de Eckardt et al<sup>48</sup>, en este estudio la PCR no se ha relacionado con la variabilidad.

## **Influencia de las variables hematológicas sobre la variabilidad**

Tanto el hematocrito como el VCM se relacionan estrechamente con los niveles de Hb y su variabilidad ( $p= 0,000$ ) en ambas determinaciones de DE y de DE residual. De hecho las guías de tratamiento habían recomendado también al hematocrito para el control alternativo a los niveles de Hb en el tratamiento de la anemia con AEE. Sin embargo el hematocrito puede verse afectado por el agua plasmática. Este hecho puede tener importancia en pacientes en tratamiento diurético concomitante y los sometidos a diálisis. Además los niveles de Hb pueden determinarse con mayor precisión y no dependen del método utilizado.<sup>82</sup>

El CHCM y la ferritina se relacionan con la variabilidad solo en uno de los métodos de determinación. El primero con la DE ( $p=0,023$ ) y el segundo con la DE residual ( $p= 0,053$ ). La ISAT no muestra diferencias estadísticamente significativas.

## **Influencia de los AEE sobre la variabilidad**

En este estudio se ha comprobado que las pautas más prolongadas registran menor variabilidad que cuando se realizan a un intervalo más corto. Los valores de SD y de SD residual son cada vez más pequeños a medida que aumenta el intervalo de dosificación desde cada 7 días a cada 30 días. Sin embargo este hecho no se corrobora cuando se relacionan el tipo de AEE, máxime teniendo en cuenta que los distintos preparados utilizados (CERA, darbepoetina alfa, eritropoyetina beta) tienen intervalos usuales de administración. Una posible explicación sería que la variabilidad de los niveles de Hb depende del número de administraciones y no del agente utilizado. De hecho darbepoetina alfa y CERA pueden administrarse cada 30 días.

Estos hallazgos coinciden con los resultados de Forni et al<sup>83</sup> que mantienen que el intervalo de administración de los AEE tiene mayor impacto sobre la variabilidad de los niveles de Hb que el tipo de AEE.

Los ajustes frecuentes de la dosis y la administración de AEE de semivida corta se han relacionado, en pacientes dializados, con una mayor variabilidad.<sup>40</sup> Sin embargo existen estudios con resultados contradictorios.

Walker et al<sup>84</sup> por ejemplo en pacientes en prediálisis comprobaron que epoetina alfa presentó una variabilidad del 19%(IC95% 27% - 11%,  $p < 0,0001$ ) menor que con darbepoetina alfa.

Por otro lado, Mann et al<sup>85</sup> en pacientes sometidos a diálisis demostraron que la administración de CERA cada 4 semanas requirió menos cambios de dosis que otros AEE de semividas más cortas, como epoetina alfa o darbepoetina alfa, para mantener los niveles de Hb en el objetivo.

De forma parecida Bernieh et al<sup>86</sup> al comparar la variabilidad de darbepoetina alfa con epoetina alfa en pacientes en diálisis comprobaron que darbepoetina alfa presentaba menos cambios de dosis y menos variabilidad. De hecho los autores señalan que los AEE de semivida prolongada provocan menos picos y valles, disminuyendo la posibilidad de inducir variabilidad y minimizando el impacto de los ajustes de dosis.

En la misma línea, en diálisis peritoneal, Selby et al<sup>87</sup> comprobaron que CERA produce menos variabilidad que eritropoyetina beta aunque sin dejar de lado a la dosis y las enfermedades intercurrentes del paciente.

Finalmente, el meta-análisis de Pérez-Ruixo et al<sup>88</sup> pusieron de manifiesto que la variabilidad de los niveles de Hb entre los pacientes en diálisis no depende del tipo de AEE ni de la dosis y los resultados sugieren que la variabilidad depende de la enfermedad y comorbilidades del paciente.

En este estudio no se han podido demostrar diferencias de variabilidad entre los pacientes tratados con dosis altas, dosis intermedias y dosis bajas.

Estos hallazgos no están en línea con lo que han publicado otros autores, como Lau et al<sup>72</sup> que han demostrado que el uso de altas dosis de AEE en pacientes en hemodiálisis aumenta la variabilidad.

También el equipo de Kuragano et al<sup>61</sup> indicaron que los pacientes que reciben las dosis más altas de AEE, incluso una vez corregidos los niveles de Hb, ferritina, albúmina y otros factores, registran un riesgo superior de padecer infecciones y hospitalización.

Los pacientes que cambiaron de dosis durante el periodo de observación presentaron mayor variabilidad tanto con DE como con DE residual. Este hecho era totalmente esperable dado que los pacientes que sufren cambios de dosis son los que no presentan niveles de Hb adecuados.

Otros autores como Fernández Fresnedo et al<sup>89</sup> en pacientes trasplantados que recibían AEE también afirman que el cambio de dosis del medicamento constituye un factor que influye en la variabilidad de los niveles de Hb.

## **Influencia de la medicación concomitante sobre la variabilidad**

Se han identificado los IECA, ARA II, citostáticos y ARV como fármacos que pueden afectar los niveles de Hb.

Un meta-análisis reciente<sup>90</sup> ha demostrado en base a 7 estudios, que tanto los IECA como los ARA II se asocian a un riesgo de anemia con unos RR de 1,57 (IC95% 1,43-1,73) y de 1,59 (IC95%, 1,38-1,83) respectivamente.

La inhibición de la enzima convertidora en angiotensina provoca un aumento de los niveles de N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (AcSDKP), inhibidor natural circulante de la médula ósea.<sup>91</sup>

En el caso de los ARA II, dado que las líneas celulares progenitoras de los eritrocitos pueden ser estimuladas por receptores de la angiotensina II, su bloqueo impediría la diferenciación de las líneas celulares progenitoras eritroides.<sup>92</sup> Más recientemente Kim et al<sup>93</sup> han señalado que la angiotensina II además de regular el volumen y la presión sanguínea constituye un factor clave en la regulación de la eritropoyesis.

Sin embargo existen trabajos con resultados contradictorios. Por ejemplo Dousdampanis et al<sup>94</sup>, Piccoli et al<sup>95</sup> y Yano et al<sup>96</sup> no han observado reducción de los niveles de Hb en pacientes con enfermedad renal crónica tratados con IECA y ARA II.

Los citostáticos presentan efectos directos o indirectos sobre distintas etapas de la síntesis de los ácidos nucleicos.<sup>97</sup> Algunos ARV principalmente la zidovudina, didanosina y estavudina pueden ocasionar anemia mediante una acción inhibitoria de la formación de colonias eritroides.<sup>97</sup>

En este trabajo se ha podido demostrar la influencia de los IECA sobre la variabilidad de los niveles de Hb utilizando la DE ( $p=0,046$ ) y la de los citostáticos que mostraron una tendencia utilizando la DE residual ( $p=0,072$ ). Aunque solo dos pacientes tomaron ARV, tanto la DE como la DE residual mostraron significación estadística con un aumento notable de más del 100%.

A diferencia de los IECA, con los ARA II no se pudo demostrar una influencia significativa sobre la variabilidad de los niveles de Hb. Sin embargo, algunos autores han señalado que el efecto de los IECA sobre los niveles de Hb es más pronunciado que con los ARA II. En esta línea, Wang et al<sup>98</sup> en pacientes trasplantados han demostrado que enalapril 5mg reduce los niveles de Hb de forma más marcada que losartan 50mg

Finalmente los pacientes que recibieron preparados de hierro analizados globalmente o individualmente según fueron tratados con suplementos orales o por vía IV, no afectaron la variabilidad de Hb. Otros autores<sup>46</sup> han indicado, que en hemodiálisis, se producen excursiones en la banda alta de niveles de Hb cuando se inicia el tratamiento con hierro IV o en los cambios de dosis. Sin embargo no obtuvieron cambios cuando utilizan dosis semanales estables.

Por otro lado Kuragano et al<sup>61</sup> también en hemodiálisis demostraron que los pacientes que recibían las dosis semanales más altas por vía intravenosa tenían mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, infecciones y hospitalizaciones que los que recibían suplementos de hierro por vía oral.

## **Influencia de las comorbilidades sobre la variabilidad**

En hemodiálisis, la comorbilidad que presentan los pacientes está directamente relacionada con la variabilidad de los niveles de Hb. Por ejemplo Ebben et al.<sup>41</sup> han señalado que los pacientes con dos o más condiciones comórbidas tienen una probabilidad más alta de estar en el grupo de niveles inferiores a 11g/dL y de presentar un porcentaje más alto de hospitalización. En línea con estos hallazgos Kausz et al<sup>99</sup> indican que los pacientes con dificultad para alcanzar los niveles de Hb óptimos tienen más condiciones comórbidas que los que se mantienen en el rango adecuado.

En este trabajo el análisis individualizado de las condiciones clínicas adicionales a la enfermedad renal crónica que presentaban los pacientes al inicio del seguimiento no mostraron diferencias significativas con la Hb DE ni con la Hb DE residual, a excepción de la enfermedad cerebro-vascular que resultó significativa con la DE residual ( $p=0,009$ ). Los factores de riesgo de diabetes, HTA y dislipemia no influyeron sobre la variabilidad de Hb.

En cambio los pacientes que sufrieron hemorragias y transfusiones a lo largo del estudio provocaron cambios significativos en la variabilidad de niveles de Hb tanto si se empleaba la DE como con la DE residual.

Además cuando se asociaron condiciones clínicas como las transfusiones y la hospitalización por cualquier causa y la relacionada con las infecciones se comprobó que la asociación de dos o tres condiciones producía más variabilidad que una o ninguna. Este hallazgo está en línea con la mayoría de trabajos que han estudiado la variabilidad de la Hb en pacientes tratados con AEE que mantienen que se trata de un proceso complejo influenciado por diversas variables conjuntamente.

## **Aportaciones de este trabajo al estado actual del conocimiento**

En la tabla 39 se resume la evidencia científica disponible publicada hasta la fecha sobre la variabilidad de los niveles de Hb en pacientes en prediálisis tratados con AEE comparada con las conclusiones de este trabajo.

Nótese que es el primer estudio realizado íntegramente en España, el segundo estudio prospectivo disponible y el estudio con más pacientes realizado en un solo centro hospitalario.

El aspecto más remarcable del estudio es el análisis completo de la variabilidad de los niveles de Hb en pacientes en prediálisis tratados con AEE. Los resultados del mismo han permitido conocer la influencia de las variables más importantes, datos solo disponibles en pacientes sometidos a diálisis.

La afectación de la variabilidad de niveles de Hb sobre la morbilidad principalmente su influencia en los índices de hospitalización y aumento de los días de estancia, es un factor muy importante para optimizar el tratamiento farmacológico con trascendencia clínica y económica.

La determinación de la variabilidad de niveles de Hb podría utilizarse como un control rutinario de calidad de prescripción de AEE para alcanzar niveles de alto grado de eficiencia en el uso de los recursos farmacéuticos en la enfermedad renal crónica.

Otros hallazgos relacionados con la influencia de las variables demográficas, las variables bioquímicas, las variables hematológicas, las variables farmacológicas y las variables clínicas sobre la variabilidad de la Hb pueden ayudar a comprender mejor el resultado del tratamiento con AEE en los pacientes en prediálisis.

<b>Autores</b>	<b>Origen</b>	<b>N</b>	<b>Tipo estudio</b>	<b>Hallazgos variabilidad</b>
Boudville et al 2009	MULT	6.165	Prospectivo 22 centros 34±15,8m de seguimiento, DE/DE residual	+ mortalidad + variabilidad AEE de semivida prolongada +edad + cambios en FG + albúmina
Van der Putten et al 2009	HOL	29	Retrospectivo 1 centro 12 m de seguimiento fluctuaciones entre niveles	+ hospitalización (NS) +ajustes de dosis
Minutolo et al 2009	ITAL	137	Retrospectivo 1 centro 18m de seguimiento DE/DE residual/ tiempo en el objetivo/ fluctuaciones entre niveles	+ muerte renal
Este estudio 2015	ESP	229	Prospectivo 1 centro 18m seguimiento DE/DE residual Niveles fuera objetivo	+ hospitalización + días de hospitalización + reducción MDRD + influencia Ca DE / uratos DE + variables inflamatorias (fibrinógeno, albúmina, ferritina) +pauta y cambio de AEE +IECA, ARV y citostáticos(NS)

MULT=multicéntrico; HOL=holandés; ITAL=italiano; ESP=español; FG=filtración glomerular;

*Tabla 39. Diferencias entre los trabajos publicados sobre variabilidad en pacientes tratados con AEE en prediálisis y el presente estudio.*

## **5. Conclusiones**

1. Los métodos empleados en este estudio para la determinación de la variabilidad de los niveles de Hb se correlacionan entre ellos.
  
2. La utilización exclusiva de la DE para determinar la variabilidad de los niveles de Hb sin comprobar si existen pacientes con todos sus valores de Hb fuera del objetivo puede constituir un sesgo en los resultados obtenidos.
  
3. La variabilidad de los niveles de Hb no se ha podido relacionar con un mayor índice de mortalidad de los pacientes en tratamiento con AEE.
  
4. La variabilidad de los niveles de Hb se relaciona con un mayor índice de hospitalización y la media de los días de hospitalización es de aproximadamente 5 días más, con un aumento en el gasto sanitario de unos 3.000€ por episodio de hospitalización.
  
5. La administración concomitante de IECA, de citostáticos y de ARV aumenta la variabilidad de los niveles de Hb. No han demostrado un incremento con los ARA II, los distintos preparados de AEE y las sales de hierro.

6. En los pacientes tratados con AEE, el deterioro de la función renal es más pronunciada en aquellos con mayor variabilidad.

7. Se ha constatado que la pauta de los AEE (cuanto más frecuente mayor variabilidad) y los cambios en la dosis de AEE (cuantos más cambios más variabilidad) afectan la variabilidad.

8. La variabilidad de los niveles de Hb se asocia a los niveles séricos de fibrinógeno, albúmina, ferritina y las DE del calcio y de urato plasmáticos.

9. Las determinaciones de la variabilidad de Hb deberían incorporarse en el seguimiento farmacoterapéutico de rutina en las unidades de tratamiento para alcanzar cotas más eficientes de gestión de los recursos sanitarios.

Barcelona, 3 de diciembre de 2015

Fdo. Xavier Bonafont Pujol

## **6. Bibliografía**

1. Rivera JA, O'Hare AM, Harper GM. Update on the management of chronic renal disease. *Am Fam Physicians*. 2012; 86: 749-54.
2. Cabrera L, Ruiz B, Sancho B. Eritropoyetina: Revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2009; 33: 3-9.
3. Bonafont X. Utilización de agentes estimulantes de la eritropoyesis en la enfermedad renal crónica. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Tomo 5; 2009. Barcelona: Fundación Promedic, 7-25.
4. Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity. *Biologics*. 2013; 7:161-74.
5. Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010; 299:F1-F13
6. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*. 2011; 589:1251-8.
7. Bunn F. New agents that stimulate erythropoiesis. *Blood*. 2007; 109:868-73
8. Eckardt KU, Kurtz A. Regulation of erythropoietin production. *Eur J Clin Invest*. 2005; 35 Suppl 3: 13-9.
9. Adamson JW. The relationship of erythropoietin and iron metabolism to red blood cells production in humans. *Semin Oncol*. 1994; 21 Suppl 3: 9-15.
10. Maynard D, Babitt JL, Lin HY. The liver: conductor of the iron balance. *Blood*. 2014; 132:168-76.

11. Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci.* 2014; 35: 155-61.
12. Dowling TC. Prevalence, etiology and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64 Suppl 8:S3-S7.
13. Rao M, Pereira BJJ. Optimal anemia management reduces cardiovascular morbidity, mortality and costs in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68:1432-8.
14. Moossavi S, Freedman BI. Treating anemia with erythropoiesis-stimulating agents: effects on quality of life. *Arch Intern Med.* 2009; 169:1100-1
15. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28:53-61.
16. Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, Mendelssohn D, Finkenstein FO. Health-related quality of life in CKD patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:1293-301.
17. Hörl WH. Anemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9:291-301.
18. Ng T, Marx G, Littlewood T, Macdougall I. Recombinant erythropoietin in clinical practice. *Postgrad J Med.* 2003;79: 367-76.
19. Hörl W. Differentiating factors between erythropoiesis-stimulating agents: an update to selection for anemia of chronic kidney disease. *Drugs.* 2013; 73:117-30.

20. Locatelli F, Del Vecchio L. Optimizing the management of renal anemia: challenges and new opportunities. *Kidney Intern.* 2008; 74 Suppl 111:S33-S37.

21. KADIGO Clinical Practice Guideline for Anaemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Intern Supplements.* 2012; 2: 1-64 (disponible en [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-Anemia%20GL.pdf) Consultado 3 de noviembre de 2015).

22. NKF KDOQI Guidelines. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anaemia in Chronic Kidney Disease in Adults. National Kidney Foundation 2006(disponible en [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_anemia/cpr31.htm](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_anemia/cpr31.htm) Consultado el 3 de octubre 2015)

23. Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. How the target haemoglobin of renal anemia should be? *Nephron.* 2015; 131(3):202-9. doi: 10.1159/000440849. Epub 2015 Sep 19

24. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A, CREATE investigators. *N Engl J Med.* 2006; 355:2071-84.

25. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006 ;355:2085-98.

26. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, Pellegrini F, Ravani P, Jardine M, Perkovic V, Graziano G, McGee R, Nicolucci A, Tognoni G, Strippoli GF. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010 ;153:23-33.

27. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, Feyzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 ;361:2019-32.

28. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998 ;339:584-90.

29. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004 ;19 Suppl 2: ii6-ii15.

30. Ardèvol M, Fontseré N, Casals M, Bonal J, García L, Gabás J, Romero R, Bonafont X. A feasibility cost-analysis study of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alfa in ambulatory haemodialysis patients during current clinical practice. *Eur J Hosp Pharm Science.* 2006; 12:47-51.

31. Bonafont X, Bock A, Carter D, Brunkhorst R, Carrera F, Iskedjian M, Molemans B, Dehmel B, Robbins SA. Meta-analysis of the relative doses of erythropoiesis-stimulating agents in patients undergoing dialysis. *NDT Plus.* 2009;2:347-53.

32. Bonafont X, Romero R, Martínez I, Del Pino M D, Gil JM, Aranda P, Roca R, Claverol J, Cucala M. Grupo del Estudio Preference. SureClick® (darbepoetin alfa) can improve perceived satisfaction and competence for anemia treatment and increase self –administration in non-dialysed patients with chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2013;33: 214-22.

33. Bonafont X, Ponton JL. Noves evidències en l' ús dels factors estimuladors de l' eritropoiesi. Butlletí d' Informació Terapèutica. 2007;19: 41-6.
34. Bonafont X, Romero R. Cambios de objetivo terapéutico de hemoglobina en el tratamiento con estimulantes eritropoyéticos. Aten Farm Eur J Clin Pharm. 2007;9: 3-4.
35. Bonafont X, Romero R, Pontón JL, Ardèvol M, Bonal J, Mariño EL. Haemoglobin target achievement with erythropoiesis stimulants use in pre-dialysis patients. Comunicación poster al 11th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (22-24 March 2006, Geneve)
36. Bonafont X, Romero R, Pontón JL, Bonal J, Ardèvol M, Mariño EL. Seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes tratados con estimulantes eritropoyéticos en pre-diálisis. Comunicación poster al 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (26-29 setiembre 2006, Málaga).
37. Pérez C, Ardèvol M, Pontón JL, Bonal J, Romero R, Bonafont X. Identificación de pacientes no adherentes al tratamiento con estimulantes eritropoyéticos en pre-diálisis. Comunicación póster al 52º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (26-29 setiembre 2007, Tenerife)
38. Bonafont X, Pérez A, Ardèvol M, Perez C, Bonal J, Romero R. Acceptance and self-administration rate of a new administration form of darbepoetin alfa (SureClick) in predialysis chronic kidney disease patients. Comunicación oral. 7th Spring Conference on Clinical Pharmacy of European Society of Clinical Pharmacy ( 16-19 May 2007, Edinburgh).
39. Bonafont X, Romero R, Pérez C, Martínez J, Camps J, Jòdar R, Martínez A, Salas E, Lloveras J, Andrés E. Benchmarking: A tool for improving use of erythropoiesis stimulating agents. Comunicación poster al 14th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (25-27 March 2009, Barcelona)

40. Kalantar-Zadeh K, Aronoff GR. Hemoglobin variability in anemia of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* .2009; 20: 479-87.
41. Ebben JP ,Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Haemoglobin level variability: Associations with comorbidity, intercurrent events and hospitalizations. *Clin J Am Soc Nephrol* .2006; 1: 1205-10.
42. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* .2005; 68: 1337-43.
43. Yang W, Israni RK, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2007 ; 18: 3164-70.
44. Brunelli SM, Joffe MM, Israni RK, Yang W, Fishbane S, Berns JS, Feldman HI. History-adjusted marginal structural analysis of the association between haemoglobin variability and mortality among chronic haemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 777-82.
45. Kainz A, Mayer B, Kramar R, Oberbauer R. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* .2010; 25: 3701-6.
46. Handelman GJ, Kotanko P, Cisternas MG, Hoenich N, Usvyat L, Kuhlmann M, Levin MW. Hospitalization and mortality in haemodialysis patients: association with haemoglobin variability. *Blood Purif*. 2013; 35:247-57.

47. Locatelli F, De Francisco A, Deray G, Fliser D, Armstrong G, Dougherty FC, Ehrhard P. Mortality and cardiovascular morbidity associated with haemoglobin levels :apooled analysis of randomized controlled trials. *Nephron Clin Pract.* 2014; 128:323-32.

48. Eckardt K-U, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, Anker SD, Canaud B, Molemans B, Stenvinkel P, Schernthaner G, Ireland E, Fouqueray B, Macdougall IC. Haemoglobin variability does not predict mortality in European Haemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:1765-75.

49. Ho-Ching Chen, Kuan-Hsing Chen, Yu-Jr Lin, Chee- Jen Chang, Ya-Chung Tian, Chieh- Wei Yang, Cheng-Chieh Hung. Haemoglobin variability does not predict mortality in peritoneal dialysis patients. *Chang Gung Med J.* 2012; 35:79-87.

50. Boudville NC, Djurdjev O, Macdougall IC, de Francisco A, Deray G, Besarab A, Stevens PE, Walker RG, Ureña P, Iñigo P, Minutolo R, Haviv YS, Yeates K, Agüera M, MacRae JM y Levin A. Hemoglobin variability in nondialysis chronic kidney disease: Examining the association with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1176-82.

51. Minutolo R, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Avino D, Mascia S, Laurino S, Bertino V, Conte G y De Nicola L. Epoetin therapy and hemoglobin level of variability in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4:552-9.

52. Van der Putten K, Van der Bann FH, Schellekens H, Gaillard C. Hemoglobin variability in patients with chronic disease in the Netherlands. *Intern J Artificial Organs.* 2009; 32:787-93.

53. Szeto C-C, Kwan B C, Chow KM, Pang WF, Leung CB, Tao Li PK. Haemoglobin variability in Chinese pre-dialysis CKD patients not receiving erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2919-24.
54. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. Núm 6326.1-3-2013;1/127.
55. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica de Mircera<sup>®</sup>. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000739/WC500033672.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000739/WC500033672.pdf). (Consultado el 14 de noviembre de 2015)
56. Arneson TJ, Zaun D, Peing Y, Solid CA, Dunning S, Gilbertson DT. Comparison of methodologies to characterize haemoglobin variability in the US Medicare hemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:1378-83.
57. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, Greenland S, Kalantar-Zadeh K. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 1181–91.
58. Weinhandl ED, Peng Y, Gilbertson DT, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin variability and mortality: confounding by disease severity. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57: 255-65.
59. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 133-8.

60. Jung MY, Hwang SY, Hong YA, Oh SY, Seo JH, Lee YM, Park SW, Kim JS, Wang JK, Kim JY, Lee JE, Ko GJ, Pyo HJ, Kwon YJ. Optimal hemoglobin level for anemia treatment in a cohort of hemodialysis patients. *Kidney Res Clin Pract.* 2015; 34:20-7.

61. Kuragano T, Matsumura O, Matsuda A, Hara T, Kiyomoto H, Murata T, Kitamura K, Fujimoto S, Hase H, Joki N, Fukatsu A, Inoue T, Itakura I, Nakanishi T. Association between hemoglobin variability, serum ferritin levels and adverse events/mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86:845-54.

62. Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 ; 23:1682-9.

63. Wish JB. Haemoglobin variability as a predictor of mortality: What's a practitioner to do ? *Am J Kidney Dis.* 2011; 57:190-3.

64. Stone WJ, Graber SE, Krantz SB, Dessypris EN, O'Neil VL, Olsen HJ, Pincus TP. Treatment of the anemia of predialysis patients with recombinant human erythropoietin: A randomized, placebo-controlled trial. *Am J Med Sci.* 1988; 296:171-9

65. Kleinman KS, Schweitzer SU, Perdue ST, Bleifer KH, Abels RI. Anemia in predialysis patients and its effect on renal function double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 1989;14: 486-95.

66. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron*. 1997; 77: 176-85.
67. Bennett W M. A multicenter clinical trial of epoetin beta for anemia of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1991; 1:990–98.
68. Clyne N, Jogenstrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron*. 1992; 60: 390–396.
69. Gouva, C., Nikolopoulos, P., Ioannidis, J. P., Siamopoulos, K. C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2004; 66, 753-60
70. Berns JS, Elzein H, Lynn RI, Fishbane S, Meisels IS, DeOreo PB. Hemoglobin variability in epoetin-treated haemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64: 1514-21.
71. Gupta AK, David W. Does erythropoietin cause hemoglobin variability-Is it normal? *PLoS ONE* 2014; 9: 1-8.
72. Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS. Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:4002-9.

73.Ebben JP, Gilbertson DT,Foley RN, Collins AJ. Hemoglobin level variability: Associations with comorbidity,intercurrent events and hospitalizations. Clin J Am Soc Nephrol. 2006; 1: 1205-10.

74.De Nicola L, Conte G, Chiodini P, Cianciaruso B, Pota A, Bellizzi V, Tirino G, Avino D,Catapano F,Minutolo R. Stability of target hemoglobin levels during the first year of epoetin treatment in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2007; 2: 938-46.

75.Drücke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 5:28-31.

76.Gaweda, AE ,Goldsmith,LJ, Brier,ME , Aronoff GR. Iron, Inflammation, Dialysis Adequacy, Nutritional Status, and Hyperparathyroidism Modify Erythropoietic Response.Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 576–81.

77.De Francisco A L M, Stenvinkel P, Vaulont S. Inflammation and its impact on anemia in chronic kidney disease :from haemoglobin variability to hyporesponsiveness. NDT Plus. 2009; 2(Suppl1):i18-i26.

78.Agarwal R,Davis JL, Smith L. Serum albumin is strongly associated with erythropoietin sensitivity in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:98-104.

79.Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, Kovesdy CP. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009 ;53: 823-34.

80.Goicoechea M, de Vinuesa SG, Gómez-Campderá F, Aragoncillo I, Verdalles U, Mosse A, Luño J. Serum fibrinogen levels are an independent predictor of mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3 and 4. *Kidney Int .Suppl* 2008;(111) S67-S70.

81.Dervisoglu E, Kozdag G. Etiler N,Kalender B. Association of glomerular filtration rate and inflammation with left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients. *Hippokrattia.*2012; 16:137-42.

82.Kellecher BP, Wall C, O'Broin SD. Haemoglobin, not hematocrit, should be the preferred parameter for the evaluation of anemia in renal patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16: 1085-7.

83.Forni V, Bianchi G, Ognà A, Salvadé I, Vuistiner P, Burnier M, Gabutti L. Reticulocyte dynamic and hemoglobin variability in hemodialysis patients treated with darbepoetin alfa and CERA: a randomized controlled trial. *BMC Nephrology.* 2013; 14: 157-67.

84.Walker R, Pussell BA ,Australian Anaemia Group. Fluctuations in haemoglobin levels in haemodialysis, pre-dialysis and peritoneal dialysis patients receiving epoetin alpha or darbepoetin. *Nephrology(Carlton).* 2009; 14: 689-95.

85. Mann JFE, De Francisco A, Nassar G, Canaud B. Fewer dose changes with once-monthly C.E.R.A. in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2011; 76:9-15.

86. Bernieh B, Abouchacra S, Boobes Y, Al Hakim MR, Nagelkerke N, Chaaban A, Ahmed M, Hussain Q, El Jack H, Abayechi F, Khan I, Gebran N. Comparison between short- and long-acting erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients: target hemoglobin, variability, and outcome. *Int Urol Nephrol.* 2014; 46: 453-9.

87. Selby NM, Fonseca SA, Fluck RJ, Taal MW. Hemoglobin Variability with Epoetin Beta and Continuous Erythropoietin Receptor Activator in Patients on Peritoneal Dialysis *Perit Dial Int.* 2012; 32: 177–182.

88. Pérez-Ruixo JJ, Cucala M, García E, Del Val B, Valveny N. Between subjects variability in haemoglobin and dose are not associated with the erythropoiesis-stimulating agent used to treat anemia in dialysis: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 75:15-25.

89. Fernández Fresnedo G<sup>1</sup>, de Francisco AL, Ruiz JC, Gómez Alamillo C, Arias M. Hemoglobin level variability in renal transplant patients treated with erythropoiesis stimulating agents. *Transplant Proc.* 2008 ;40:2919-21.

90. Cheungpasitporn W, Thongpravoon C, Chiasakul T, Korpaisam S, Erickson SB. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM.* 2015 DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcv049>.

91. Le Meur Y, Lorgeot V, Compte L, Szelag JC, Aldigier JC, Leroux-Robert C, Praloran V. Plasma levels and metabolism of AcSDKP in patients with chronic renal failure: relationship with erythropoietin requirements. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38:510-7.

92. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Lyle PA, Toto RD. The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2008;73: 630-6.

93. Kim Y-C, Mungunsukh O, McCart EA, Roehrich PJ, Yee DK, Day RM. Mechanism of Erythropoietin Regulation by Angiotensin II. *Mol Pharmacol.* 2014; 85: 898–908.

94. Dousdampanis P, Trigka K, Fourtounas C. Prevalence of Anemia in Patients with Type II Diabetes and Mild to Moderate Chronic Kidney Disease and the Impact of Anti-RAS Medications. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25: 552-7

95. Piccoli A, Pastori G, Pierobon E, Torraca S, Andreucci M, Sabbatini M, Cianciaruso B. Anti-renin-angiotensin-system drugs and development of anemia in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2005; 18:585-91.

96. Yano S, Suzuki K, Iwamoto M, Urushidani Y, Yokogi H, Kusakari M, Aoki A, Sumi M, Kitamura K, Sanematsu H, Gohbara M, Imamura S, Sugimoto T. Association between erythropoietin requirements and antihypertensive agents. *Nephron Clin Pract.* 2008; 109:c33-9

97. Shander A, Javidroozi M, Ashton ME. Drug induced anemia and other cell disorders: A guide in the age of polypharmacy. *Current Clin Pharmacol.* 2011; 6: 295-303.

98. Wang AY, Yu AW, Lam CW, Yu LM, Li PK, Goh J, Lui SF. Effects of losartan or enalapril on hemoglobin, circulating erythropoietin, and insulin-like growth factor-1 in patients with and without posttransplant erythrocytosis. *Am J Kidney Dis.* 2002 ;39:600-8.

99. Kausz AT, Solid C, Pereira BJ, Collins AJ, St Peter W. Intractable anemia among hemodialysis patients: a sign of suboptimal management or a marker of disease? *Am J Kidney Dis.* 2005 ;45:136-47.

## **7. Anexos**



## **INFORMACIÓN AL PACIENTE SOBRE EL ESTUDIO**

VARIABILIDAD DE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES TRATADOS CON AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS EN PREDIÁLISIS.

Este proyecto tiene como finalidad estudiar la relación del resultado de los análisis habituales que se le practican para controlar su tratamiento con estimulantes eritropoyéticos (medicamentos para la anemia) y la evolución de su enfermedad renal.

Esto permitirá ampliar los conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad renal crónica y su evolución. Usted no obtendrá beneficios personales por su participación ya que se seguirán los procedimientos habituales para su enfermedad y tratamiento.

No se le pedirán más análisis de los habituales ni ninguna visita médica adicional, solo se utilizará la información recogida en su historia clínica que se volcará en una base de datos anónima donde se guardará escrupulosamente la confidencialidad de sus datos personales, siguiendo la normativa legal vigente. El responsable de las bases de datos será la Farmacia del Hospital (Xavier Bonafont).

Su participación es voluntaria y por ello puede dejar de colaborar en el momento que quiera sin que afecte a su tratamiento habitual.

Tras leer esta información por favor lea la hoja de consentimiento informado y fírmela si está de acuerdo en participar en este estudio.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Variabilidad de los niveles de hemoglobina en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis en prediálisis.

Yo, (nombre y apellidos):

.....  
.....

Declaro que,  
He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio  
He hablado con:

\_\_\_\_\_  
(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.  
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Declaro haber estado informado de que mis datos serán tratados en conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (artículo 3, punto 6 del Real Decreto 223/2004) manteniendo en cualquier caso la confidencialidad y el anonimato.

Y consiento que los datos clínicos referentes a mi enfermedad sean almacenadas en un fichero automatizado, que podrá ser manejado exclusivamente para fines científicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

.....

.....

Fecha

Firma del participante

.....

.....

Fecha

Firma del investigador

# Análisis estadístico

## Relación entre métodos de determinación de la variabilidad:

### Pruebas no paramétricas

#### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hb_1_var_1fora	229	,76	,428	0	1

### Prueba de Mann-Whitney

#### Rangos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hb_1_var_1fora	229	,76	,428	0	1

### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	1384,000	1733,000
W de Wilcoxon	2924,000	3273,000
Z	-7,941	-7,126
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,000

a Variable de agrupación: Hb\_1\_var\_1fora

*Hb-1-var-1fora= variabilidad por un valor de Hb fuera del objetivo*

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hb_4_var_1sota	229	,34	,475	0	1

### Prueba de Mann-Whitney

#### Rangos

	Hb_4_var_1sota	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	No	151	102,23	15437,00
	Sí	78	139,72	10898,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	No	151	102,77	15519,00
	Sí	78	138,67	10816,00
	Total	229		

### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	3961,000	4043,000
W de Wilcoxon	15437,000	15519,000
Z	-4,058	-3,885
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,000

a Variable de agrupación: Hb\_4\_var\_1sota

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Hb-4-var-1 sota= variabilidad por un valor de Hb por debajo del objetivo*

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hb_5_var_1sobre	229	,48	,501	0	1

### Prueba de Mann-Whitney

#### Rangos

		Hb_5_var_1sobre	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	No		119	91,68	10910,00
	Sí		110	140,23	15425,00
	Total		229		
Hb_3_var_SD_Residual	No		119	94,77	11278,00
	Sí		110	136,88	15057,00
	Total		229		

#### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	3770,000	4138,000
W de Wilcoxon	10910,000	11278,000
Z	-5,540	-4,806
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,000

a Variable de agrupación: Hb\_5\_var\_1sobre

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Hb-5-var-1 sobre= variabilidad por un valor de Hb por encima del objetivo*

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hb_6_var_1sota_1sobre	229	,06	,240	0	1

### Prueba de Mann-Whitney

#### Rangos

	Hb_6_var_1sota_1sobre	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	No	215	108,94	23423,00
	Sí	14	208,00	2912,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	No	215	109,41	23524,00
	Sí	14	200,79	2811,00
	Total	229		

#### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	203,000	304,000
W de Wilcoxon	23423,000	23524,000
Z	-5,421	-5,000
Sig. asintót. (bilateral)	,000	,000

a Variable de agrupación: Hb\_6\_var\_1sota\_1sobre

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Hb-6-var-1sota-1 sobre= variabilidad por un valor de Hb por debajo y uno por encima del objetivo*

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Total_Vals_Fora	229	1,47	1,153	0	4

### Prueba de Kruskal-Wallis

#### Rangos

	Total_Vals_Fora	N	Rango promedio
Hb_2_var_SD	0	55	53,16
	1	67	129,07
	2	63	150,53
	3	32	128,14
	4	12	98,29
	Total	229	
Hb_3_var_SD_Residual	0	55	59,51
	1	67	128,42
	2	63	142,02
	3	32	129,88
	4	12	112,92
	Total	229	

#### Estadísticos de contraste(a,b)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
Chi-cuadrado	71,083	53,438
gl	4	4
Sig. asintót.	,000	,000

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Total\_Vals\_Fora

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Vals Fora= número de valores fuera del objetivo*

## Relación de la variabilidad con la mortalidad

### Pruebas no paramétricas

#### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Éxitus	229	,04	,195	0	1

### Prueba de Mann-Whitney

#### Rangos

	Éxitus	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	No	220	114,56	25203,50
	Sí	9	125,72	1131,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	No	220	114,50	25189,00
	Sí	9	127,33	1146,00
	Total	229		

#### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	893,500	879,000
W de Wilcoxon	25203,500	25189,000
Z	-,495	-,570
Sig. asintót. (bilateral)	,620	,569

a Variable de agrupación: Éxitus

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Exitus SI /Exitus NO*

## Relación de la variabilidad con la morbilidad

Pruebas no paramétricas

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hospital	229	,52	,501	0	1

Prueba de Mann-Whitney

### Rangos

	Hospital	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	111	106,61	11833,50
	1	118	122,89	14501,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	111	106,14	11781,50
	1	118	123,33	14553,50
	Total	229		

### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	5617,500	5565,500
W de Wilcoxon	11833,500	11781,500
Z	-1,859	-1,963
Sig. asintót. (bilateral)	,063	,050

a Variable de agrupación: Hospital

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Hospital 0 = no hospitalización*

*Hospital 1= hospitalización*

### Estadísticos de grupo

Hb_1_var_1fora		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Días	No	25	15,52	16,277	3,255
	Sí	93	20,47	20,604	2,137

### Estadísticos de grupo

Hb_5_var_1sobre		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Días	No	58	16,95	16,188	2,126
	Sí	60	21,82	22,648	2,924

*Hb\_1\_var\_1fora= variabilidad por un valor de Hb fuera del objetivo*

*Hb\_5\_var\_1 sobre= variabilidad por un valor de Hb por encima del objetivo*

*Días =Días de hospitalización*

Correlaciones no paramétricas

Correlaciones

			MDRD18_MDRD03	Días	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
Rho de Spearman	MDRD18_MDRD03	Coefficiente de correlación	1,000	-,009	-,137	-,162
		Sig. (bilateral)	.	,941	,099	,051
		N	146	74	146	146
Días		Coefficiente de correlación	-,009	1,000	,163	,147
		Sig. (bilateral)	,941	.	,078	,111
		N	74	118	118	118
Hb_2_var_SD		Coefficiente de correlación	-,137	,163	1,000	,849(**)
		Sig. (bilateral)	,099	,078	.	,000
		N	146	118	229	229
Hb_3_var_SD_Residual		Coefficiente de correlación	-,162	,147	,849(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,051	,111	,000	.
		N	146	118	229	229

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*MDRD18\_MDRD03= diferencia entre la MDRD a los 18 meses y a los 3 meses*

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	MDRD_Qualit	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	125	71,17	8896,50
	1	21	87,36	1834,50
	Total	146		
Hb_3_var_SD_Residual	0	125	70,90	8863,00
	1	21	88,95	1868,00
	Total	146		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	1021,500	988,000
W de Wilcoxon	8896,500	8863,000
Z	-1,623	-1,810
Sig. asintót. (bilateral)	,105	,070

a Variable de agrupación: MDRD\_Qualit

Estadísticos de grupo

	MDRD_Qualit	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hb_2_var_SD	0	125	1,02638	,648487	,058002
	1	21	1,23072	,632265	,137972
Hb_3_var_SD_Residual	0	125	,81111	,573801	,051322
	1	21	1,08075	,672645	,146783

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*MDRD\_Qualit = MDRD reducción del 30%*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Infecciones	229	,22	,414	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Infecciones	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	179	110,91	19853,00
	1	50	129,64	6482,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	179	110,04	19696,50
	1	50	132,77	6638,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	3743,000	3586,500
W de Wilcoxon	19853,000	19696,500
Z	-1,767	-2,145
Sig. asintót. (bilateral)	,077	,032

a Variable de agrupación: Infecciones

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Infecciones = ingreso por infección*

**Relación de las variables demográficas con la variabilidad**

			Edad	Peso	Talla	IMC
Rho de Spearman	Hb_2_var_SD	Coefficiente de correlación	-,109	,072	,090	,019
		Sig. (bilateral)	,101	,282	,180	,778
		N	228	227	223	221
	Hb_3_var_SD_Residual	Coefficiente de correlación	-,003	,082	,101	,020
		Sig. (bilateral)	,968	,217	,134	,770
		N	228	227	223	221
	Edad	Coefficiente de correlación	1,000	-,156(*)	-,264(**)	,038
		Sig. (bilateral)	.	,019	,000	,571
		N	228	226	223	221
	Peso	Coefficiente de correlación	-,156(*)	1,000	,391(**)	,702(**)
		Sig. (bilateral)	,019	.	,000	,000
		N	226	227	221	221
	Talla	Coefficiente de correlación	-,264(**)	,391(**)	1,000	-,344(**)
		Sig. (bilateral)	,000	,000	.	,000
		N	223	221	223	221
	IMC	Coefficiente de correlación	,038	,702(**)	-,344(**)	1,000
		Sig. (bilateral)	,571	,000	,000	.
		N	221	221	221	221

\*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

\* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Sexe	229	,52	,501	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Sexe	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	Dona	109	108,79	11858,00
	Home	120	120,64	14477,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	Dona	109	106,12	11567,00
	Home	120	123,07	14768,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	5863,000	5572,000
W de Wilcoxon	11858,000	11567,000
Z	-1,352	-1,933
Sig. asintót. (bilateral)	,176	,053

a Variable de agrupación: Sexe

*Hb-2-var-SD= DE*

*Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Sexe= género*

*Dona = mujer; Home= hombre*

## **Relación de las variables bioquímicas con la variabilidad**

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Fibrinógeno	88	500,16	128,392	284	1073
Creat_Mig	229	3,0058	1,78919	,73	11,01
Creat_SD	229	,5252	,64054	,01	4,21
Uratos_Mig	225	6,9630	1,70321	2,50	11,55
Uratos_SD	216	1,0717	1,00408	,00	7,36
PTH_Mig	188	187,5477	152,29066	22,60	862,20
PTH_SD	131	55,5811	68,23817	,00	635,05
Ca_Mig	224	9,0179	,72993	2,40	10,50
Ca_SD	216	,4041	,40821	,00	4,06
P_Mig	223	4,0861	,83573	1,29	6,58
P_SD	215	,5567	,47276	,00	2,30
Alb_Mig	229	40,3515	4,60430	25,20	57,50
Alb_SD	229	3,0248	3,37481	,00	25,31
PCR_Mig	199	10,0772	15,84772	,16	112,95
PCR_SD	162	7,7742	15,55091	,00	142,77

*Creat\_Mig= Creatinina media*

*Creat\_SD= Creatinina DE*

*Uratos\_Mig= Uratos media*

*Uratos\_SD= Uratos DE*

*PTH\_Mig= PTH media*

*PTH\_SD= PTH DE*

*Ca\_Mig= Calcio media*

*Ca\_SD= Calcio DE*

*P\_Mig= Fosfatos media*

*P\_SD= Fosfatos DE*

*Alb\_Mig= Albúmina media*

*Alb\_SD= Albúmina DE*

*PCR\_Mig= PCR media*

*PCR\_SD= PCR DE*

			Fibrinógeno	Creat_Mig	Creat SD	Uratos_Mig	Uratos_SD	PTH_Mig	PTH_SD	Ca_Mig
Rho de Spearman	Hb_2_var_SD	Coefficiente de correlación	,237(*)	,011	,058	-,011	,149(*)	,019	,045	-,051
		Sig. (bilateral)	,026	,872	,386	,875	,029	,791	,609	,444
		N	88	228	228	225	216	188	131	224
	Hb_3_var_SD_Residual	Coefficiente de correlación	,286(**)	,040	,050	-,045	,136(*)	,029	,083	-,103
		Sig. (bilateral)	,007	,546	,453	,498	,046	,691	,348	,123
		N	88	228	228	225	216	188	131	224

			Ca SD	P_Mig	P_SD	Alb_Mig	Alb_SD	PCR_Mig	PCR_SD
Rho de Spearman	Hb_2_var_SD	Coefficiente de correlación	,256(**)	,018	,100	-,051	,008	-,059	-,025
		Sig. (bilateral)	,000	,792	,144	,443	,906	,410	,757
		N	216	223	215	224	205	199	162
	Hb_3_var_SD_Residual	Coefficiente de correlación	,206(**)	-,025	,127	-,140(*)	,054	-,022	,037
		Sig. (bilateral)	,002	,716	,063	,037	,444	,758	,639
		N	216	223	215	224	205	199	162

*Creat\_Mig= Creatinina media;Creat\_SD= Creatinina DE;Uratos\_Mig= Uratos media;Uratos\_SD= Uratos DE;PTH\_Mig= PTH media;PTH\_SD= PTH DE;Ca\_Mig= Calcio media  
Ca\_SD= Calcio DE;P\_Mig= Fosfatos media;P\_SD= Fosfatos DE;Alb\_Mig= Albúmina media;Alb\_SD= Albúmina DE;PCR\_Mig= PCR media;PCR\_SD= PCR DE;  
Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

## Relación de las variables hematológicas con la variabilidad

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hto_mig	229	34,6578	3,94124	24,20	50,33
Hto_SD	229	3,1619	2,74533	,07	27,51
VCM_mig	228	91,3951	6,75837	66,73	108,88
VCM_SD	226	2,7656	3,79900	,21	30,61
CHCM_mig	227	33,2341	4,65440	24,30	95,80
CHCM_SD	226	,9121	2,21077	,06	32,27
ISAT_mig	229	20,8643	9,21480	7,80	76,57
ISAT_SD	229	6,2499	4,97199	,00	33,41
Fer_mig	229	248,0867	286,83508	12,59	1927,50
Fer_SD	229	88,3961	104,08710	,00	509,82

			Hto_SD	VCM_SD	CHCM_SD	ISAT_SD	Fer_SD
Rho de Spearman	Hb_2_var_SD	Coefficiente de correlación	,855(**)	,251(**)	,151(*)	,078	,128
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,023	,372	,116
		N	229	226	226	229	229
	Hb_3_var_SD_Residual	Coefficiente de correlación	,738(**)	,230(**)	,112	,120	,157
		Sig. (bilateral)	,000	,000	,092	,170	,053
		N	229	226	226	229	229

Hto\_mig= hematocrito medio; Hto\_ SD= hematocrito DE; VCM\_mig= VCM medio; VCM\_SD= VCM DE; CHCM\_mig=CHCM medio; CHCM\_SD=CHCM DE; ISAT\_mig=ISAT medio; ISAT\_SD=ISAT DE; Fer\_mig=Ferritina media; Fer\_SD= Ferritina DE.

## Relación de los AEE con la variabilidad

Prueba de Kruskal-Wallis

Rangos

	EPO	N	Rango promedio
Hb_2_var_SD	1	23	103,96
	2	149	117,91
	3	57	111,84
	Total	229	
Hb_3_var_SD_Residual	1	23	103,13
	2	149	118,17
	3	57	111,51
	Total	229	

### Estadísticos de contraste(a,b)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
Chi-cuadrado	1,057	1,237
gl	2	2
Sig. asintót.	,590	,539

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: EPO

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*EPO=AEE; 1= eritropoyetina beta; 2=darbepoetina alfa;3= CERA*

## ANOVA de un factor

## Descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
					Límite inferior	Límite superior		
1	23	11,583	1,2718	,2652	11,033	12,133	9,5	13,7
2	149	11,635	1,2375	,1014	11,435	11,836	9,1	14,7
3	57	11,290	1,0472	,1387	11,012	11,568	8,5	14,2
Total	229	11,544	1,2005	,0793	11,388	11,700	8,5	14,7

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	4,956	2	2,478	1,731	,180
Intra-grupos	323,633	226	1,432		
Total	328,590	228			

*Hemoglobina media*

1= eritropoyetina beta; 2=darbepoetina alfa;3= CERA

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Cambio de dosis	229	,65	,479	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Cambio de dosis	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	81	97,56	7902,00
	1	148	124,55	18433,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	81	94,29	7637,50
	1	148	126,33	18697,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	4581,000	4316,500
W de Wilcoxon	7902,000	7637,500
Z	-2,948	-3,500
Sig. asintót. (bilateral)	,003	,000

a Variable de agrupación: Cambio de dosis

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0= sin cambio de dosis; 1= con cambio de dosis*

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Cambio de EPO	229	,36	,482	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Cambio de EPO	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	146	114,61	16732,50
	1	83	115,69	9602,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	146	115,72	16895,00
	1	83	113,73	9440,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	6001,500	5954,000
W de Wilcoxon	16732,500	9440,000
Z	-,119	-,218
Sig. asintót. (bilateral)	,905	,828

a Variable de agrupación: Cambio de EPO

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0= sin cambio de AEE; 1= con cambio de AEE*

**Descriptivos**

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Hb_2_var_SD	1	57	1,40635	,819442	,108538	1,18892	1,62378	,150	3,459
	2	56	,90565	,468066	,062548	,78030	1,03100	,050	2,269
	3	110	,84988	,525360	,050091	,75060	,94916	,050	2,673
	4	5	,73828	,398862	,178377	,24303	1,23354	,050	1,007
	Total	228	1,00025	,640434	,042414	,91667	1,08382	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	1	57	1,10694	,747086	,098954	,90871	1,30517	,088	2,791
	2	56	,67097	,403254	,053887	,56298	,77896	,049	1,904
	3	110	,64212	,481988	,045956	,55103	,73320	,023	2,494
	4	5	,62174	,361078	,161479	,17341	1,07008	,049	,924
	Total	228	,76496	,574672	,038059	,68997	,83995	,023	2,791

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Nivel de dosis:*

*1= cada 7 días; 2= cada 14 días; 4= cada 21 días; 3=cada 30 días*

## Pruebas no paramétricas

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Pauta	228	2,28	,864	1	4

## Prueba de Kruskal-Wallis

### Rangos

	Pauta	N	Rango promedio
Hb_2_var_SD	1	57	148,18
	2	56	111,72
	3	110	99,22
	4	5	97,80
	Total	228	
Hb_3_var_SD_Residual	1	57	144,95
	2	56	110,54
	3	110	100,89
	4	5	111,20
	Total	228	

### Estadísticos de contraste(a,b)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
Chi-cuadrado	21,178	17,043
gl	3	3
Sig. asintót.	,000	,001

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Pauta

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Pauta:*

*1= cada 7 días; 2= cada 14 días; 4= cada 21 días; 3=cada 30 días*

## Descriptivos

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
Hb_2_var_SD	1	23	,93913	,675932	,140942	,64684	1,23143	,050	2,146
	2	149	1,03169	,661028	,054154	,92467	1,13870	,050	3,459
	3	57	,95001	,569762	,075467	,79884	1,10119	,058	2,673
	Total	229	1,00206	,639616	,042267	,91878	1,08534	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	1	23	,71236	,601075	,125333	,45244	,97229	,049	1,872
	2	149	,79097	,588939	,048248	,69563	,88632	,049	2,791
	3	57	,71850	,524355	,069453	,57937	,85763	,023	2,494
	Total	229	,76504	,573412	,037892	,69038	,83970	,023	2,791

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Nivel de dosis :*

*1= dosis bajas; 2= dosis intermedias; 3=dosis altas*

Pruebas no paramétricas  
 Prueba de Kruskal-Wallis  
 Rangos

	Nivell_Dosi	N	Rango promedio
Hb_2_var_SD	1	23	103,96
	2	149	117,91
	3	57	111,84
	Total	229	
Hb_3_var_SD_Residual	1	23	103,13
	2	149	118,17
	3	57	111,51
	Total	229	

Estadísticos de contraste(a,b)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
Chi-cuadrado	1,057	1,237
gl	2	2
Sig. asintót.	,590	,539

a Prueba de Kruskal-Wallis

b Variable de agrupación: Nivell\_Dosi

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*Nivel de dosis:*

*1=dosis bajas;2=dosis intermedias; 3=dosis altas*

## Relación de la medicación concomitante con la variabilidad

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	IECAs	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	,00	142	107,71	15295,00
	1,00	86	125,71	10811,00
	Total	228		
Hb_3_var_SD_Residual	,00	142	113,94	16179,50
	1,00	86	115,42	9926,50
	Total	228		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	5142,000	6026,500
W de Wilcoxon	15295,000	16179,500
Z	-1,997	-,165
Sig. asintót. (bilateral)	,046	,869

a Variable de agrupación: IECAs

Estadísticos de grupo

	IECAs	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hb_2_var_SD	,00	142	,95600	,653805	,054866
	1,00	86	1,07189	,613552	,066161
Hb_3_var_SD_Residual	,00	142	,76512	,578940	,048584
	1,00	86	,76685	,570646	,061534

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0=sin IECA; 1=con IECA*

## Rangos

	ARA II	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	148	119,67	17711,50
	1	81	106,46	8623,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	148	118,07	17474,00
	1	81	109,40	8861,00
	Total	229		

### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	5302,500	5540,000
W de Wilcoxon	8623,500	8861,000
Z	-1,443	-,947
Sig. asintót. (bilateral)	,149	,344

a Variable de agrupación: ARA II

### Estadísticos de grupo

	ARA II	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hb_2_var_SD	0	148	1,04919	,671900	,055230
	1	81	,91596	,569916	,063324
Hb_3_var_SD_Residual	0	148	,78859	,585761	,048149
	1	81	,72201	,551096	,061233

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0= sin ARA II;1=con ARA II*

Rangos

	ARV	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	227	114,17	25917,00
	1	2	209,00	418,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	227	114,25	25935,00
	1	2	200,00	400,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	39,000	57,000
W de Wilcoxon	25917,000	25935,000
Z	-2,015	-1,822
Sig. asintót. (bilateral)	,044	,068

a Variable de agrupación: ARV

Estadísticos de grupo

	ARV	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hb_2_var_SD	0	227	,99085	,627933	,041677
	1	2	2,27409	,948888	,670965
Hb_3_var_SD_Residual	0	227	,75572	,562179	,037313
	1	2	1,82253	1,133156	,801262

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0= sin ARV; 1=con ARV*

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Citostáticos	229	,14	,352	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Citostáticos	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	196	112,41	22032,00
	1	33	130,39	4303,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	196	111,77	21906,50
	1	33	134,20	4428,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	2726,000	2600,500
W de Wilcoxon	22032,000	21906,500
Z	-1,443	-1,799
Sig. asintót. (bilateral)	,149	,072

a Variable de agrupación: Citostáticos

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0= sin citostáticos; 1= con citostáticos*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Fe	229	,88	,323	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Fe	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	27	107,59	2905,00
	1	202	115,99	23430,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	27	111,30	3005,00
	1	202	115,50	23330,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	2527,000	2627,000
W de Wilcoxon	2905,000	3005,000
Z	-,619	-,309
Sig. asintót. (bilateral)	,536	,757

a Variable de agrupación: Fe

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Fe=suplementos de hierro*

*0= sin suplementos de hierro; 1= con suplementos de hierro*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Fe oral	229	,87	,338	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Fe oral	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	30	113,78	3413,50
	1	199	115,18	22921,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	30	112,32	3369,50
	1	199	115,40	22965,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	2948,500	2904,500
W de Wilcoxon	3413,500	3369,500
Z	-,108	-,238
Sig. asintót. (bilateral)	,914	,812

a Variable de agrupación: Fe oral

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Fe oral=suplementos de hierro por vía oral  
0= sin suplementos de hierro oral; 1= con suplementos de hierro oral*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Fe EV	228	,25	,436	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Fe EV	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	170	113,14	19233,50
	1	58	118,49	6872,50
	Total	228		
Hb_3_var_SD_Residual	0	170	113,49	19293,50
	1	58	117,46	6812,50
	Total	228		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	4698,500	4758,500
W de Wilcoxon	19233,500	19293,500
Z	-,534	-,395
Sig. asintót. (bilateral)	,594	,693

a Variable de agrupación: Fe EV

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Fe EV= hierro por vía intravenosa  
0= sin hierro endovenoso; 1= con hierro endovenoso*

## Relación de la comorbilidad con la variabilidad

Pruebas no paramétricas

### Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Diabetes	229	,44	,497	0	1

Prueba de Mann-Whitney

### Rangos

	Diabetes	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	129	114,15	14725,00
	1	100	116,10	11610,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	129	113,74	14673,00
	1	100	116,62	11662,00
	Total	229		

### Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	6340,000	6288,000
W de Wilcoxon	14725,000	14673,000
Z	-,221	-,326
Sig. asintót. (bilateral)	,825	,745

a Variable de agrupación: Diabetes

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual;*

*0= sin diabetes;1=con diabetes*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Dislipemia	229	,88	,323	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Dislipemia	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	27	117,50	3172,50
	1	202	114,67	23162,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	27	118,20	3191,50
	1	202	114,57	23143,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	2659,500	2640,500
W de Wilcoxon	23162,500	23143,500
Z	-,209	-,268
Sig. asintót. (bilateral)	,835	,789

a Variable de agrupación: Dislipemia

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual;*

*0= sin dislipemia;1=con dislipemia*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
HTA	229	,95	,214	0	1

Rangos

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	11	116,82	1285,00
	1	218	114,91	25050,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	11	111,59	1227,50
	1	218	115,17	25107,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	1179,000	1161,500
W de Wilcoxon	25050,000	1227,500
Z	-,093	-,175
Sig. asintót. (bilateral)	,926	,861

a Variable de agrupación: HTA

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual;*

*0= sin HTA; 1=con HTA*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Card isqu	229	,31	,462	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Card isqu	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	159	116,68	18552,00
	1	70	111,19	7783,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	159	116,16	18469,50
	1	70	112,36	7865,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	5298,000	5380,500
W de Wilcoxon	7783,000	7865,500
Z	-,578	-,399
Sig. asintót. (bilateral)	,563	,690

a Variable de agrupación: Card isqu

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Card isqu=cardiopatía isquémica*

*0= sin cardiopatía isquémica; 1=con cardiopatía isquémica*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
ICC	229	,24	,428	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	ICC	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	174	113,80	19801,00
	1	55	118,80	6534,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	174	114,36	19898,00
	1	55	117,04	6437,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	4576,000	4673,000
W de Wilcoxon	19801,000	19898,000
Z	-,488	-,262
Sig. asintót. (bilateral)	,626	,794

a Variable de agrupación: ICC

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; ICC= insuficiencia cardíaca congestiva  
0= sin ICC; 1=con ICC*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
ECV	229	,13	,333	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	ECV	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	200	112,28	22455,50
	1	29	133,78	3879,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	200	110,62	22123,00
	1	29	145,24	4212,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	2355,500	2023,000
W de Wilcoxon	22455,500	22123,000
Z	-1,633	-2,630
Sig. asintót. (bilateral)	,102	,009

a Variable de agrupación: ECV

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; ECV=enfermedad cerebro-vascular*

*0= sin ECV; 1=con ECV*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Vasc perif	229	,51	,501	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Vasc perif	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	113	110,28	12462,00
	1	116	119,59	13873,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	113	109,91	12420,00
	1	116	119,96	13915,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	6021,000	5979,000
W de Wilcoxon	12462,000	12420,000
Z	-1,063	-1,147
Sig. asintót. (bilateral)	,288	,251

a Variable de agrupación: Vasc perif

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Vasc perif=enfermedad vascular periférica  
0= sin enfermedad vascular periférica; 1=con enfermedad vascular periférica*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Neo activa	229	,15	,361	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Neo activa	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	194	114,13	22140,50
	1	35	119,84	4194,50
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	194	112,54	21832,00
	1	35	128,66	4503,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	3225,500	2917,000
W de Wilcoxon	22140,500	21832,000
Z	-,470	-1,325
Sig. asintót. (bilateral)	,638	,185

a Variable de agrupación: Neo activa

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Neo activa= neoplasia activa  
0= sin neoplasia activa; 1= con neoplasia activa*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Hemorragias	229	,13	,338	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Hemorragias	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	199	111,38	22164,00
	1	30	139,03	4171,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	199	111,25	22139,00
	1	30	139,87	4196,00
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	2264,000	2239,000
W de Wilcoxon	22164,000	22139,000
Z	-2,132	-2,205
Sig. asintót. (bilateral)	,033	,027

a Variable de agrupación: Hemorragias

*Hb-2-var-SD= DE;Hb-3-var-SD- Residual= DE residual*

*0= sin hemorragia;1=con hemorragia*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Transf	228	,22	,415	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Transf	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	178	107,20	19081,00
	1	50	140,50	7025,00
	Total	228		
Hb_3_var_SD_Residual	0	178	108,40	19296,00
	1	50	136,20	6810,00
	Total	228		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	3150,000	3365,000
W de Wilcoxon	19081,000	19296,000
Z	-3,155	-2,633
Sig. asintót. (bilateral)	,002	,008

a Variable de agrupación: Transf

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual; Transf=transfusión*

*0= sin transfusión; 1=con transfusión*

Pruebas no paramétricas

Estadísticos descriptivos

	N	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Hb_2_var_SD	229	1,00206	,639616	,050	3,459
Hb_3_var_SD_Residual	229	,76504	,573412	,023	2,791
Infecciones	229	,22	,414	0	1

Prueba de Mann-Whitney

Rangos

	Infecciones	N	Rango promedio	Suma de rangos
Hb_2_var_SD	0	179	110,91	19853,00
	1	50	129,64	6482,00
	Total	229		
Hb_3_var_SD_Residual	0	179	110,04	19696,50
	1	50	132,77	6638,50
	Total	229		

Estadísticos de contraste(a)

	Hb_2_var_SD	Hb_3_var_SD_Residual
U de Mann-Whitney	3743,000	3586,500
W de Wilcoxon	19853,000	19696,500
Z	-1,767	-2,145
Sig. asintót. (bilateral)	,077	,032

a Variable de agrupación: Infecciones

*Hb-2-var-SD= DE; Hb-3-var-SD- Residual= DE residual  
0= sin ingresos por infección; 1=con ingresos por infección*

