

[Ver artículo en página 114](#)

## Corrección de la anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo: enseñanzas del estudio TREAT

ALM de Francisco<sup>1\*</sup>, P. Aljama<sup>2\*</sup>, M. Arias<sup>1\*</sup>, E. Fernández<sup>3</sup>, J.L. Górriz<sup>4</sup>, J.M. López Gómez<sup>5</sup>, A. Martínez Castela<sup>6</sup>, J. Portolés<sup>7\*</sup>

Servicios de Nefrología. <sup>1</sup> Hospital Universitario Valdecilla. Santander. <sup>2</sup> Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

<sup>3</sup> Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz. <sup>4</sup> Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. <sup>5</sup> Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>6</sup> Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona. <sup>7</sup> Fundación Hospital Alcorcón. Madrid

\* REDinREN (Instituto de Salud Carlos III, Red 6/0016)

[Nefrología 2010;30\(1\):15-20](#)

Uno de los avances terapéuticos más importantes para el control de la anemia del paciente con enfermedad renal crónica (ERC) fue la síntesis de la eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO) en 1985. Para quienes en aquellos momentos tratábamos a pacientes en diálisis con hemoglobinas de 5 a 7 g/dl únicamente nos quedaba la posibilidad de realizar múltiples transfusiones que no sólo aumentaban la posibilidad de infecciones virales sino que también sensibilizaban a los pacientes ante un eventual trasplante renal o producían sobrecarga de hierro. Los resultados de los ensayos clínicos fueron tan claros<sup>1,2</sup> que la rHuEPO fue aceptada por las agencias regulatorias sanitarias como agente terapéutico en 1988, sólo 3 años después de su descubrimiento.

Pronto se observó que la corrección de la anemia en pacientes con ERC aún no en diálisis también conseguía efectos beneficiosos. Un metaanálisis de los datos publicados en estudios aleatorizados con más de 200 pacientes prediálisis hasta 2001 demostraba que el tratamiento temprano con rHuEPO corregía la anemia, evitaba las transfusiones y mejoraba la calidad de vida y la capacidad de ejercicio<sup>3</sup>.

El efecto de la corrección de la anemia renal sobre la mortalidad se estudió de forma retrospectiva. Un estudio retrospectivo longitudinal realizado en 44.550 pacientes en hemodiálisis (Fresenius Medical Care, EE.UU.) demostró que la supervivencia fue inferior en pacientes con hemoglobina inferior a 9 g/dl y superior en pacientes con hemoglobina igual o superior a 13 g/dl<sup>4</sup>. Asimismo, datos del estudio prospecti-

vo español MAR, que incluye a 1.428 pacientes de 119 centros<sup>5</sup> y de la organización americana Da Vita con 58.058 pacientes<sup>6</sup>, coincidían en la observación de que los valores de hemoglobina inferiores a 12 g/dl aumentaban la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis.

Así pues, la rHuEPO había resultado ser un fármaco eficaz que había mejorado la clínica y la supervivencia en estudios retrospectivos realizados en pacientes con ERC.

Pero...

Las primeras observaciones preocupantes llegaron en el estudio prospectivo de Besarab<sup>7</sup>: en pacientes en hemodiálisis con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica la administración de rHuEPO para elevar el hematocrito al 42% se asociaba con más muertes por todas las causas que las esperables en el grupo con hematocrito normal (39-45%) y que en el de hematocrito bajo (27-33%). Dos estudios simultáneos en Europa (CREATE) y en EE.UU. (CHOIR) prospectivos y aleatorizados en pacientes prediálisis llegaron a la conclusión de que los niveles objetivo de hemoglobina de 13-15 g/dl frente a 10,5-11,5 g/dl<sup>8</sup> y de 13,5 g/dl frente a 11,3 g/dl<sup>9</sup> se asociaron con un aumento del riesgo cardiovascular y que la corrección completa y temprana de la anemia no reducía el riesgo de experimentar episodios cardiovasculares. Ciertamente, los tres estudios mencionados pueden ser analizados de forma crítica por tener algunas debilidades metodológicas<sup>10</sup>, pero se siguieron de unas advertencias de seguridad, en EE.UU. por parte de la FDA y en Europa por parte de la EMEA. Ambas se resumen en que en el tratamiento de pacientes con ERC, una hemoglobina mayor de 12 g/dl se asocia con un aumento en las complicaciones cardiovasculares serias y en la mortalidad por todas las causas<sup>11</sup>. Asimismo, en estas advertencias de seguridad se incluía

**Correspondencia:** ÁLM de Francisco

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

[martinal@unican.es](mailto:martinal@unican.es)

## comentario editorial

an aspectos importantes en los pacientes con cáncer tratados con rHuEPO: «se acorta el tiempo de progresión del tumor en pacientes afectados de cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia y disminuye la supervivencia y aumenta la mortalidad atribuida a la progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma de mama metastático que reciben quimioterapia».

Como consecuencia de las anteriores observaciones, las guías de práctica clínica cambiaron los objetivos de hemoglobina para los pacientes con ERC tratados con rHuEPO. El grupo europeo de anemia de la ERBP en 2009 realizó la siguiente recomendación: «En opinión del grupo de trabajo ERBP, parece razonable mantener en la población con ERC niveles de hemoglobina entre 11 y 12 sin pasar intencionalmente de 13, aunque la evidencia real para la elección de este valor es muy limitada»<sup>12</sup>.

Posteriormente, se han publicado los resultados del estudio TREAT, que se presentaron en la reunión americana de finales de octubre de 2009, el mismo día en que aparecen en la revista *The New England Journal of Medicine*<sup>13</sup>. En resumen, el estudio analiza a 4.038 pacientes con diabetes, ERC y anemia. Fueron asignados aleatoriamente 2.012 pacientes al tratamiento con darbepoetina alfa, para alcanzar un nivel de hemoglobina de aproximadamente 13 g/dl y 2.026 pacientes fueron tratados con placebo, si bien podían recibir darbepoetina alfa de rescate cuando el nivel de hemoglobina fuera de menos de 9,0 g/dl. Los objetivos primarios fueron los resultados del combinado de muerte o un acontecimiento cardiovascular (infarto de miocardio no fatal, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame cerebral u hospitalización por isquemia miocárdica) y muerte o inicio de tratamiento renal sustitutivo.

La Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) había sido invitada a participar en este estudio 3 años antes y, tras reunirnos en Madrid con sus promotores, decidimos no participar por nuestro rechazo a tener a pacientes en el grupo placebo sin tratamiento con rEPO hasta que la hemoglobina fuera inferior a 9 g/dl. Entonces no pareció a los nefrólogos convocados que fuera una decisión éticamente aceptable.

En este mismo número aparece un excelente análisis estructurado<sup>14</sup> de los miembros del equipo editorial de NEFROLOGÍA que analiza los resultados de este estudio en el que los riesgos del tratamiento con rEPO en los pacientes diabéticos con ERC sin tratamiento sustitutivo y anemia oscurecen los potenciales beneficios.

### NUESTRA OPINIÓN SOBRE EL ESTUDIO TREAT

Se trata de un estudio que, sin duda, traerá consecuencias en la práctica clínica. No obstante, existen algunos interrogantes que deben ser aclarados:

1. La definición de placebo de la Real Academia Española es la siguiente: «Sustancia que, careciendo por sí misma de acción terapéutica, produce algún efecto curativo en el enfermo, si éste la recibe convencido de que esa sustancia posee realmente tal acción». En el estudio TREAT el grupo placebo recibe tres intervenciones con acción terapéutica:
  - a) El 46% de los pacientes asignados a placebo recibieron al menos una dosis de darbepoetina como terapia de rescate.
  - b) El grupo placebo recibió más hierro intravenoso (20,4 frente a 14,8%;  $p < 0,001$ ).
  - c) El grupo placebo precisó más transfusiones (24,5 frente a 14,8%;  $p < 0,001$ ) y, por consiguiente, recibió aún más hierro.

Estas intervenciones produjeron una elevación progresiva de la hemoglobina a lo largo del estudio, con una mediana de ésta de 10,6 g/dl (IQ: 9,9-11,3) en el grupo placebo, por lo que muchos de los pacientes alcanzaron cifras recomendadas por las guías en lo que se puede considerar el tratamiento óptimo para los diabéticos. Esto tiene poco que ver con la intención de tratar a este grupo en el diseño inicial. Resulta evidente que el propósito inicial del TREAT era abrir claramente una ventana diferencial de hemoglobina entre ambos grupos, lo que no se consiguió por completo (en el grupo tratado con darbepoetina se alcanzó una mediana de 12,5 g/dl; IQ: 12,0-12,8). Una adecuada estrategia en el diseño del estudio podría haber sido que todos los pacientes hubieran iniciado el estudio habiendo recibido una adecuada repleción de hierro, probablemente por vía intravenosa. Tras comprobar que los pacientes presentaban los depósitos férricos acorde con las cifras recomendadas en las guías (ferritina  $>100$  ng/ml e índice de saturación de transferrina [IST]  $>20\%$ )<sup>12</sup>, debería haberse iniciado la aleatorización. De esta forma se hubiera evitado la variabilidad en la respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) inducida por el tratamiento con hierro sólo en algunos pacientes durante el transcurso del ensayo clínico.

2. Otro aspecto que debe considerarse es la mediana de las dosis de darbepoetina utilizadas en el grupo de intervención, de 176  $\mu\text{g}/\text{mes}$  (IQ: 104-305). Se trata de dosis realmente elevadas. En estudios en los que se intentaba mantener la hemoglobina en los rangos aconsejados mediante la administración de darbepoetina mensual en pacientes australianos con ERC (hemoglobina media de 11,4 g/dl) se precisaron dosis medias de 80  $\mu\text{g}$ <sup>15</sup>. En estudios americanos realizados en pacientes con ERC no en diálisis la dosis mediana de darbepoetina durante el periodo del estudio fue de 124,4  $\mu\text{g}/\text{mes}$  (106,2-140,0)<sup>16</sup>.

Esto es importante, ya que las dosis de AEE parecen aumentar las complicaciones. Szczech et al.<sup>17</sup> realizaron un análisis secundario del estudio CHOIR, para evaluar la re-

lación de las dosis de eritropoyetina con la evolución con un objetivo primario compuesto de muerte, hospitalización, insuficiencia cardíaca, ictus e infarto de miocardio. En el modelo ajustado, el riesgo asociado con una hemoglobina alta no fue significativo ( $p = 0,49$ ), mientras que la dosis alta de eritropoyetina se asoció con un 57% más de riesgo de la variable principal de valoración ( $HR = 1,57$ ; IC: 1,04-2,36;  $p = 0,03$ ). El estudio español ANSWER<sup>18</sup> encuentra, asimismo, esta relación entre dosis altas de eritropoyetina y mortalidad en no respondedores. No obstante, cuando se ajusta por comorbilidades, malnutrición, acceso vascular y deficiencia de hierro, los niveles altos de dosis de AEE no incrementan el RR de morbimortalidad. Habría que contemplar si las comorbilidades son las causas que harían que se precisara la administración de dosis altas para lograr una respuesta suficiente. Es decir, que algunos de los resultados encontrados en el TREAT pudieran estar relacionados con las dosis excesivas de darbepoetina que recibieron los pacientes, más que con el valor de hemoglobina alcanzado. Está claro que habría que contemplar si esto es sólo por las dosis altas o quizá, como hemos comentado, por las causas subyacentes que hacen necesaria la administración de dosis altas para obtener una respuesta suficiente. Otras acciones de la eritropoyetina diferentes a la eritropoyesis, como acciones angiogénicas, antiapoptóticas, hemostáticas, etc., relacionadas con la expresión de receptores de eritropoyetina en células y tejidos no eritropoyéticos<sup>19</sup>, ventajosas a niveles de eritropoyetina fisiológicas, pudieran explicar su efecto perjudicial si se administra a dosis elevadas.

Parece interesante avanzar algunas recomendaciones que constituyan una estrategia prudente, de suerte que limitemos la dosis de AEE especialmente en aquellos casos que no alcanzan la hemoglobina diana y en los que los incrementos de las dosis sin limitación resultan inefectivos, caros y verosímilmente con efectos secundarios. Una idea de dónde puede situarse el límite de dosis de AEE se puede extraer de dos estudios: uno observacional de Regidor et al.<sup>6</sup> y otro del análisis secundario del CHOIR de Szech<sup>17</sup>, quienes lo sitúan por encima de 48.000 y de 80.000 U mensuales, respectivamente.

3. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario (31,4 frente a 29,7%) y los procedimientos de revascularización cardíaca fueron significativamente menos frecuentes en el grupo asignado a darbepoetina, hubo diferencias en cuanto a accidentes cerebrovasculares. En el estudio se observa un aumento de ictus, aunque con muy pocos casos, 101 frente a 53 (un 5% en el grupo tratado frente a un 2,6% en grupo de placebo), con un HR de 1,92, si bien es cierto que la diferencia fundamental se dió entre aquellos pacientes con ictus previo: un 12% de los pacientes del grupo asignado a darbepoetina desarrollaron nuevo ictus frente a un 4% en el grupo placebo, y que las personas con ictus presentan un riesgo

superior de repetir y, por tanto, un mayor riesgo que una persona que no ha tenido ningún episodio previo de ictus. Entre los pacientes sin antecedentes de ictus la diferencia fué mucho menor aunque algo superior en el grupo que recibió darbepoetina (4%) frente al placebo (2%). De hecho, parece, por datos preliminares de análisis secundarios, que los pacientes del grupo tratado con darbepoetina sin historia de ictus no tienen más riesgo que el grupo placebo, aunque hay que esperar a confirmar estos resultados. Este aumento del riesgo de ictus no se encontró en los estudios con pacientes con ERC, ni en el CHOIR ni en el estudio CREATE, con un 48% y un 26% de pacientes diabéticos, respectivamente<sup>8,9</sup>, ni tampoco en el metaanálisis de Strippoli<sup>20</sup>. Este incremento no se explica por diferencias en la presión sistólica. Es preciso un análisis secundario de estas poblaciones que responda a las siguientes cuestiones: ¿Cuál fue la hemoglobina alcanzada? ¿Qué dosis de AEE recibieron los pacientes? ¿Cuál fue la distribución por razas? ¿Cuál fue la distribución por géneros? ¿Hay diferencias entre la población americana y la europea?

4. Desde hace mucho tiempo sabemos que la corrección de la anemia renal mejora la calidad de vida<sup>21-23</sup>, una mejoría evidenciada en el estudio CREATE en cuanto a actividad física, vitalidad y estado mental. Utilizando tres instrumentos validados (LASA, KDQ y SF36) en el CHOIR se observa una mejoría en la calidad de vida al tratar la anemia con eritropoyetina, pero dicha mejoría no se produjo al llevar la hemoglobina objetivo a 13 g/dl. Es la misma conclusión a la que han llegado una reciente revisión y un metaanálisis<sup>24</sup> que encuentran una ligera y no clínicamente significativa diferencia en la calidad de vida al llevar la hemoglobina a valores superiores a 12 g/dl.

En el estudio TREAT únicamente se encontró una ligera mejoría en el *score* FACT-Fatigue, sin significado clínico, pero no en otros tests que medían energía y función física. Esto, ciertamente, es compatible con los datos referidos en los trabajos anteriores. La explicación puede deberse a que al no ampliarse la ventana de hemoglobinas que marcaran diferencias claras entre ambos grupos y con la administración de hierro en el grupo placebo, ésta alcanzó medianas incluidas en algunas guías, lo que disminuyó las diferencias. Un reciente estudio realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca y déficit de hierro demuestra claramente que sólo la reposición de hierro, tuvieran o no anemia los pacientes, mejoró los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida<sup>25</sup>.

En definitiva, es difícil observar diferencias en la calidad de vida cuando se corrigen los depósitos de hierro y la mediana de hemoglobina es de 10,6 g/dl. Es necesario, no obstante, constatar que en nuestra práctica clínica habitual sí encontramos muchas veces diferencias en el gra-

do de bienestar de los pacientes cuando, tras la administración de hierro, hacemos que la hemoglobina se incrementa con eritropoyetina de cifras de 10,5 g/dl a cifras de 12 g/dl.

- Es conocido que la administración de AEE a pacientes con cáncer se asocia con un aumento del riesgo trombotico y de la mortalidad<sup>26</sup>, pero la anemia del cáncer es diferente a la de la ERC: los niveles de EPO endógena son normales, el componente inflamatorio es muy importante y los pacientes reciben fármacos que interfieren la eritropoyesis. El paciente con cáncer presenta, además, una elevada predisposición a presentar trombosis venosa. En el estudio TREAT se observaron diferencias significativas de episodios de tromboembolias venosas (2 frente a 1,1%) y arteriales (8,9 frente a 7,1%) con mayor frecuencia en el grupo tratado con darbepoetina que en el grupo placebo. Estas diferencias significativas no se encuentran en los estudios CHOIR y CREATE, ni siquiera como complicaciones en las fístulas arteriovenosas. De nuevo, es conveniente realizar un análisis específico complementario de este grupo para conocer sus características en cuanto a hemoglobina máxima, dosis de EPO, edades, raza, género, factores protrombóticos, tipo, etc.
- En relación con el tratamiento de los pacientes con ERC y anemia hemos de considerar algunos puntos. Por una parte, destacar aspectos ya comentados: tanto en el grupo tratado con darbepoetina como en el grupo placebo se registró una alta tasa de transfusiones (14,8 frente a 24,5%) y, en segundo lugar, el porcentaje de pacientes que recibió hierro por vía intravenosa fue significativamente mayor en el grupo control (20,4 frente a 14,8%).

En relación con la administración de hierro como terapia coadyuvante en el tratamiento de la anemia, a pesar de que los datos de ferritina e IST se exponen como media y rango intercuartílico (valores que se sitúan entre el primer y tercer cuartil, es decir, la franja en la que se encuentran el 50% de los datos), no se dispone de porcentaje de pacientes que a lo largo del estudio hayan presentado déficit férrico. La media de ferritina al inicio del estudio, de 131 y 137 ng/ml en los grupos de tratamiento y placebo, respectivamente, supone unas cifras en el rango inferior del que han recomendado las guías, más aún teniendo en cuenta que los pacientes iban a recibir AEE y probablemente podían presentar déficit férrico durante su evolución.

- Un aspecto del estudio TREAT es la muy importante representación (más del 50%) de pacientes americanos. De todos es conocido que las cifras de mortalidad y dosis de AEE son más elevadas en EE.UU. que en Europa, por lo que parece aconsejable llevar a cabo un análisis comparativo de ambas poblaciones.

- Finalmente, otro aspecto que no queda explicado de forma clara en este estudio TREAT es el resultado del acontecimiento compuesto por muerte o enfermedad renal terminal en relación con la raza. El riesgo mayor fue para el grupo de no blancos no negros (n = 653; HR = 1,46), mientras que en los blancos fue intermedio (n = 2570; HR = 1,05) e inferior en la raza negra (n = 815; HR = 0,87). De nuevo, se necesitan análisis secundarios para esclarecer estas diferencias.

Es muy posible que este estudio nos lleve a redefinir los objetivos globales de hemoglobina para nuestros pacientes. Sin embargo, debemos recordar que resulta muy difícil mantener a los pacientes en un rango estrecho<sup>27</sup> y que los objetivos deben individualizarse en función del perfil de cada paciente. Las recomendaciones sobre la velocidad de corrección, las dosis máximas y el adecuado control de la tensión arterial (entre otros factores) pueden ser tan importantes como esta redefinición de objetivos.

## CONCLUSIONES

- El estudio TREAT es el primer estudio que compara un tratamiento placebo (¿) con AEE en pacientes diabéticos con anemia secundaria a ERC.
- No se observó efecto en el tratamiento con darbepoetina en relación con muerte, enfermedad renal terminal ni acontecimientos cardiovasculares. Se observó un aumento significativo en el riesgo de ictus, que fue doble en el grupo tratado con darbepoetina.
- Los datos del TREAT demuestran que se disminuyen las transfusiones sanguíneas en el grupo tratado con darbepoetina y que mejoran algunos aspectos de la calidad de vida.
- Los datos del TREAT sólo pueden aplicarse a pacientes diabéticos con ERC, no a los pacientes en diálisis ni en los sometidos a trasplante.
- Es necesaria la realización de nuevos análisis secundarios del TREAT para esclarecer algunos aspectos, concretamente los referentes a los pacientes del grupo placebo con hemoglobina inferior a 10 g/dl después de corregir el déficit de hierro con los pacientes del grupo tratado con hemoglobina superior a 12 g/dl.

## RECOMENDACIONES

Después del estudio TREAT las recomendaciones del Grupo de Anemia de la S.E.N., para pacientes con ERC en estadios 3-5 no en diálisis, son las siguientes:

- Todo paciente con ERC no en diálisis, con hemoglobina inferior a 11 g/dl y con déficit de hierro (IST <20%; ferri-



- tina <100 ng/ml) debe recibir hierro oral (ERC 3-4) o intravenoso (ERC 4-5) hasta cumplir los objetivos de las guías, no superando los valores de ferritina por encima de 500 ng/ml<sup>12</sup>.
2. Una vez conseguidos los parámetros férricos recomendados, de persistir la anemia hay que tener en cuenta:
    - a) En caso de pacientes diabéticos, utilizar AEE siempre que la hemoglobina sea inferior a 10 g/dl con la finalidad de lograr un objetivo comprendido entre 10 y 11 g/dl y, en casos seleccionados, sin sobrepasar los 12 g/dl. En los pacientes con historia previa de ictus no recomendamos tratar con AEE y de hacerlo (excepcionalmente por anemia sintomática) sólo como recuperación cuando el nivel de hemoglobina sea de menos de 9,0 g/dl.
    - b) En caso de pacientes no diabéticos, una vez corregidos los parámetros férricos utilizar AEE siempre que la hemoglobina sea inferior a 11 g/dl, con un objetivo entre 11 y 12 g/dl y sin sobrepasar los 13 g/dl.
  3. En cualquier caso, los límites mensuales de dosis de eritropoyetina máximos recomendados en pacientes con anemia, ERC 3-5, no en diálisis son:
    - a) 40.000 U/mes de Epo alfa o beta.
    - b) 200 µg/mes de darbepoetina.
    - c) 200 µg/mes Cera.

Aunque no es una conclusión directa del estudio TREAT, la necesidad de dosis más altas requeriría un estudio más completo de las potenciales causas de hiporrespuesta.

Esperamos conseguir con estas recomendaciones más análisis secundarios del TREAT y más estudios que clarifiquen estos hallazgos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. *Lancet* 1986;22:1175-8.
2. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987;316:73-8.
3. Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, et al. Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20(3):CD003266.
4. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:1908-14.
5. Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P. MAR Study-Group: A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):500-7.
6. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):1181-91.
7. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1988;339:584-90.
8. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, et al, CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-84.
9. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al, the CHOIR Investigators. Corrección de la anemia con Epoetin alfa en la Enfermedad Renal Crónica. *N Engl J Med* 2006;355:2085-98.
10. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):309-12.
11. Martín de Francisco AL, Aljama P, Arias M, Górriz JL, Martínez Castela A, Portolés J. ¿Es necesario cambiar los niveles actuales de hemoglobina diana en pacientes con enfermedad renal crónica? A propósito del «boxed warning» de la FDA y del Public Statement de la EMEA. *Nefrología* 2007;27:399-409.
12. Locatelli F, Covic A, Eckardt KU, Wiecek A, Vanholder R, ERA-EDTA ERBP Advisory board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-54.
13. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al, the TREAT Investigators. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
14. Alcázar R, Tato A, García F, Barrios V, Quereda C. ¿Cambiará la prescripción de agentes estimulantes de la eritropoyesis en prediálisis tras los resultados del estudio TREAT? *Nefrología* 2010;30(1): 114-8.
15. Disney A, Jersey PD, Kirkland G, Mantha M, Charlesworth JA, Gallagher M, et al. Darbepoetin alfa administered monthly maintains hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis: a multicentre, open-label, Australian study. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(1):95-101.
16. Agarwal AK, Silver MR, Reed JE, Dhingra RK, Liu W, Varma N, et al. An open-label study of darbepoetin alfa administered once monthly for the maintenance of hemoglobin concentrations in patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. *J Intern Med* 2006;260:577-85.
17. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetinalpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008;74:791-8.
18. Fort J, Cuevas X, García F, et al, on behalf of all investigators from the ANSWER Study. High hemoglobin levels and low or medium erythropoiesis-stimulating agent dose are independent protective factors for mortality in the answer study M667. Milán: World Congress of Nephrology, 2009.

19. Hardee ME. Erythropoietin biology in cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:332-9.
20. Strippoli GF, Navaneethan SD, Craig JC. Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4.
21. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, Sullivan DJ, Zagari MJ, Frei D. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2180-9.
22. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1995;25:548-54.
23. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in endstage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1425-30.
24. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;22;169(12):1104-12.
25. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al., the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2009; 17.
26. Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic B, Samaras AT, Blau CA, Gleason KJ, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008;299(8):914-24.
27. Portolés JM, De Francisco AL, Górriz JL, Martínez-Castelao A, López-Gómez JM, Arias M, et al. Maintenance of target hemoglobin level in stable hemodialysis patients constitutes a theoretical task: a historical prospective study. *Kidney Int* 2008; 111(Suppl. Dec):S82-7.