

Anemia en el enfermo renal

Juan Manuel López Gómez^a, Soraya Abad Estebanez^b

^a Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Enlaces de Interés

- [Agentes biosimilares de la eritropoyesis](#)

Fecha actualización: 28/10/2018

TEXTO COMPLETO

INTRODUCCION

La anemia es una complicación frecuente en la [enfermedad renal crónica](#) (ERC), que aumenta conforme disminuye el filtrado glomerular, precisando tratamiento en muchos casos desde los estadios 3 y 4 [1]. Suele ser de tipo normocítico y normocrómico, con un recuento normal de reticulocitos, y bien tolerada hasta fases avanzadas de la ERC [2]. Próximos a iniciar el tratamiento sustitutivo con diálisis, la anemia se agrava bastante, siendo habitual que el 85-90% de los pacientes en hemodiálisis precisen tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) [3][4].

La causa principal de la anemia asociada a la ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina (EPO) por el riñón, de modo que aunque los niveles séricos de esta hormona son similares a los de la población general, están desproporcionadamente bajos para el nivel de hemoglobina que presentan.

La EPO es una glicoproteína, con un PM de 30.400 daltons, que se produce en las células endoteliales de los capilares peritubulares, en respuesta a la hipoxia. En la médula ósea, estimula la serie hematopoyética a distintos niveles del proceso de maduración del eritrocito.

Además del déficit de EPO, en la ERC existen otras causas potenciales de anemia que quedan reflejadas en la [\(Tabla 1\)](#) [5]. Es importante destacar la ferropenia como un frecuente factor asociado a la disminución de la EPO, especialmente en casos con tratamiento antiagregante o

anticoagulante.

La presencia de anemia sin tratamiento se asocia en algunos casos a alteraciones cardiovasculares tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca, que pueden asociarse a mayor mortalidad y tasa de hospitalización [6][7][8][9][10][11][12][13] , aunque no se puede establecer una clara relación causa-efecto. Otros posibles síntomas asociados son la debilidad, fatiga, letargia, alteraciones del sueño, anorexia y disminución de la capacidad cognitiva, junto con una peor percepción de la calidad de vida.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

El tratamiento específico de la anemia renal es el empleo de AEE en asociación con ferropoterapia adecuada, sin olvidar compensar posibles deficiencias nutricionales que pueden aparecer como resultado de las restricciones dietéticas, anorexia y pérdidas en diálisis.

Beneficios del tratamiento

En muchos casos, la respuesta al tratamiento es tan favorable que la sola corrección de la anemia ha demostrado que muchos de los síntomas tradicionalmente achacados al estado urémico son en realidad achacables a la anemia y revierten tras su corrección.

La mejoría de la anemia tras el tratamiento se asocia a beneficios cardiovasculares como la disminución de la masa del ventrículo izquierdo y del gasto cardiaco, junto con menor incidencia de angina, episodios de insuficiencia cardiaca congestiva e ingresos hospitalarios [14][15]. La mejoría de la hipoxia favorece el aumento de las resistencias periféricas con mejor tolerancia hemodinámica en hemodiálisis.

Los beneficios no-cardiovasculares del tratamiento de la anemia quedan reflejados en la (Tabla 2).

Ferropoterapia Concepto de ferropenia

Los mecanismos más frecuentes de ferropenia son las pérdidas sanguíneas a nivel gastrointestinal, en los dializadores y líneas de diálisis, así como en las extracciones para análisis y la malabsorción intestinal de hierro relacionada con la ingesta de bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones y quelantes de fosfatos.

La hepcidina es una proteína sintetizada por el hígado que regula la absorción intestinal de hierro y su disponibilidad. En casos de infección aguda o inflamación, se estimula su síntesis hepática y

aumenta su concentración sérica, que bloquea la absorción intestinal de hierro y favorece su secuestro a nivel del sistema retículo endotelial. Por tanto, la utilización del hierro está disminuida en casos de inflamación y esta alteración está preferentemente mediada por la hepcidina [16].

El diagnóstico de ferropenia se basa fundamentalmente en la determinación de los niveles de ferritina sérica y del índice de saturación de la transferrina (IST). Otros parámetros menos utilizados y su significado clínico quedan reflejados en la (Tabla 3). Cuando la concentración de ferritina sérica es inferior a 100 ug/L, se considera un déficit absoluto de hierro. Sin embargo, la ferritina puede comportarse como un reactante de fase aguda y en algunas situaciones, es un mal marcador de los depósitos de hierro. En aquellos casos con niveles elevados de ferritina sérica pero con IST<20%, se trata de una deficiencia funcional de hierro, donde están indicados los suplementos de hierro [17]. Los marcadores del estado del hierro deben solicitarse al menos una vez cada 3 meses.

Formulaciones de hierro intravenoso

En casos de anemia leve y ferropenia, se puede iniciar tratamiento con ferioterapia oral, preferentemente con sales ferrosas y en ayunas, pero la tolerancia digestiva suele ser mala y los resultados son pobres. Recientemente, está disponible el citrato férrico como quelante intestinal de fosfatos, pero además, este complejo presenta un efecto simultáneo mejorando los depósitos de hierro, con buena tolerancia y eficacia, lo que abre nuevas opciones a la ferioterapia oral [18][19][20].

El tratamiento con AEE incrementa las necesidades de hierro, de tal modo que la cantidad de hierro ingerida oralmente, incluso con suplementos diarios, no es suficiente para una adecuada eritropoyesis. Por ello, es necesaria con frecuencia la administración de suplementos de hierro por vía parenteral [21], que son más eficaces que por vía oral [22]. Esta vía de administración será por tanto electiva en casos de intolerancia al hierro oral o cuando no se logren los objetivos de ferritina e IST.

En la (Tabla 4) se describen los preparados de hierro más empleados en la administración intravenosa. El dextrano está hoy en día en desuso por los potenciales efectos adversos. El gluconato, el sacarato y el isomaltósido tienen eficacia similar [23][24]. No obstante, el gluconato no está disponible en España y la Agencia Española del Medicamento recomienda no iniciar nuevos tratamientos con isomaltósido debido al riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. La carboximaltosa permite administrar hasta 1000 mg por vía IV en una sola dosis, en infusión durante

unos 15 minutos. Tiene especial interés en pacientes en prediálisis, en diálisis peritoneal, en hemodiálisis domiciliaria o en trasplantados.

Todas las sales de hierro disponibles pueden presentar con mayor o menor frecuencia reacciones alérgicas, incluso de anafilaxis, por lo que es recomendable hacer una administración inicial de prueba con dosis bajas y velocidad de infusión lenta para asegurar la ausencia de complicaciones

Objetivos del tratamiento

Dado que la ferropenia es la causa más importante de respuesta inadecuada a los AEE, es recomendable iniciar el tratamiento con suplementos de hierro hasta alcanzar los niveles mínimos de los depósitos férricos antes de comenzar con los AEE. Además, el tratamiento con hierro IV conlleva una menor necesidad de AEE [25]. Los niveles adecuados para iniciar el tratamiento con ferroterapia en pacientes en hemodiálisis quedan señalados en la (Tabla 3). Para pacientes en diálisis peritoneal o en prediálisis, la ferritina sérica debe ser >100 ng/dl. Existe poca evidencia sobre los niveles máximos recomendables, pero en principio, parece razonable actuar con moderación, no superando niveles de ferritina sérica de 500 ng/ml en pacientes no inflamados o un IST>50% [26].

Efectos adversos de la ferroterapia

El efecto más destacable es la reacción anafiláctica, aunque su frecuencia es muy rara con los nuevos preparados. Sin embargo, se han descrito otros efectos negativos que van asociados a la capacidad del hierro IV para generar radicales libres y peroxidación lipídica. En algunos estudios, se ha descrito un riesgo mayor de estrés oxidativo y mortalidad [27], aunque no han sido confirmados por otros autores [28][29]. No obstante, en un reciente metaanálisis de ensayos clínicos controlados y randomizados, se demuestra que altas dosis de hierro IV en pacientes en HD no se asocian a mayor riesgo de mortalidad, infección, eventos cardiovasculares y hospitalización [30].

Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) Características

La introducción de la EPO recombinante (epoetina) hace ya tres décadas, la llegada de otros AEE y su uso generalizado en pacientes con ERC han convertido la anemia renal en un problema de menor importancia.

En la actualidad, en España, se disponen de cuatro AEE, que se diferencian básicamente por su vida media. Sus características se reflejan en la (Tabla 5). Todos los AEE son seguros e igual de eficaces cuando se emplean con arreglo a la ficha técnica. En el caso de la epoetina, la vía subcutánea es más

eficaz que la intravenosa [31]. La darbepoetina- α es un AEE similar a la EPO a la que se incorporan 22 moléculas de ácido siálico, lo que modifica su farmacocinética, multiplicando por tres su vida media cuando se administra por vía IV. Estas características hacen posible su administración semanal o quincenal con eficacia. El AEE más recientemente incorporado al mercado es el CERA (activador continuo del receptor de la eritropoyetina), que es una epoetina- β a la que se añade un grupo polietilenglicol, que le confiere la vida media más larga y permite su empleo en dosis única mensual. Las principales ventajas de los AEE de larga duración están en los pacientes en domicilio, que incluyen la ERC no-en-diálisis, la hemodiálisis domiciliaria, la diálisis peritoneal y los pacientes anémicos portadores de un trasplante renal funcionando y en todos ellos, la vía de administración es habitualmente subcutánea.

En Europa, están disponibles algunos biosimilares de la epoetina como Retacrit® (epoetina-zeta) o Binocrit® (epoetina- α). Estudios recientes muestran equivalencia en seguridad y eficacia con respecto a las moléculas originales [32] [33], mientras que en otros estudios, el empleo de biosimilares requiere aumentar la dosis hasta un 40% [34].

En la actualidad, están en diferentes fases de ensayo clínico otros tipos de AEE con diferentes mecanismos de acción.

Objetivo de hemoglobina

Varios ensayos clínicos desarrollados en pacientes en diálisis y prediálisis, con/sin diabetes mellitus, sugieren que valores normales de hemoglobina no presentan ventajas clínicas relevantes y en cambio, pueden asociarse a algunos efectos adversos [35][36][37][38][39][40]. Aunque otros estudios demuestran que valores altos de hemoglobina se asocian a una mejor calidad de vida y capacidad para el ejercicio [41][42][43][44][45][46] [47], la corrección de la anemia renal hasta alcanzar valores normales de hemoglobina no está recomendada.

Por tanto, la hemoglobina diana sigue siendo objeto de cierta controversia y las guías de práctica clínica no están de acuerdo en los niveles a alcanzar. En algunas de ellas, parecen primar más los conceptos economicistas y de reembolso que los criterios clínicos y además, se asume que todos los pacientes son iguales [48][49][50][51][52][53]. Con carácter general, el objetivo de hemoglobina debe establecerse de forma individualizada, adecuado a las características de cada paciente, tales como la edad, nivel de actividad física, situación laboral y comorbilidad, debiendo mantenerse habitualmente entre 10-12 g/dL de hemoglobina, sin superar nunca los 13 g/dL cuando son tratados

con AEE [54] [55].

En pacientes con baja comorbilidad, la respuesta a los AEE suele ser mejor, se alcanzan niveles de hemoglobina más altos con escaso riesgo de eventos cardiovasculares y con mejores supervivencia y tasa de hospitalización [56][57][58], mientras que pacientes que requieren altas dosis de AEE pueden presentar mayor tasa de eventos y riesgo de mortalidad, independientemente de los niveles de Hb [36][59]. En casos de insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, cáncer o diabetes, los objetivos de hemoglobina deben ser algo inferiores.

Pautas de tratamiento con AEE

- En pacientes en diálisis, una vez rellenos los depósitos de hierro, se iniciará tratamiento con AEE, cuando los niveles de hemoglobina estén entre 10 y 11 g/dl. No obstante, cada vez es más frecuente que el paciente en diálisis tenga tratamiento para su anemia desde fases avanzadas de la ERC, por lo que solo habrá que ajustar dosis. En hemodiálisis, es preferible la administración IV, mientras que la vía subcutánea es de elección en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo, en diálisis peritoneal o en pacientes con trasplante renal.
- En hemodiálisis, la dosis media inicial puede estimarse en 4000-6000 UI/semana de EPO- α ó EPO- β , administradas en una, dos ó tres veces. La dosis equivalente de darbepoyetina- α es de 20-30 ug/semana (factor de conversión 1:200). La dosis recomendada de CERA según ficha técnica es de 0,6 ug/kg cada 15 días para luego pasar a una única dosis doble mensual, aunque en la práctica clínica, se pueden iniciar con dosis más bajas. En la ERC avanzada, en diálisis peritoneal o en trasplantados renales, la dosis necesarias suelen ser inferiores.
- El hematocrito/hemoglobina deben ser controlados al menos mensualmente. En casos de infección o de estados inflamatorios agudos, los controles se realizaran más frecuentemente. Los depósitos de hierro deberán mantenerse en todo momento por encima de los valores recomendados.
- Si la respuesta es insuficiente, se aumentará la dosis en un 25-50% hasta alcanzar la hemoglobina diana y en caso de que la Hb > 12 g/dl, se reducirán las dosis un 25%
- Investigar posibles causas de cambios repentinos en los niveles de hemoglobina sin que se hayan modificado las dosis de AEE, que con frecuencia se deben a procesos inflamatorios intercurrentes o hemorragias, a veces subclínicas
- Dosis de epoetina mayores de 200-250 UI/Kg/semana o sus equivalencias en otros AEE de larga

duración deben hacer pensar en algún tipo de resistencia.

- Una vez alcanzada la hemoglobina diana, las dosis se ajustarán “por tanteo” según la evolución de la anemia.
- Es deseable mantener niveles estables de hemoglobina. Su variabilidad se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad y hospitalización [60][61]. Sin embargo, la relación entre variabilidad y mortalidad no está clara, ya que puede ser una consecuencia subrogada de la comorbilidad subyacente, y otros autores no la encuentran [62][63].

Efectos adversos del tratamiento con AEE

La experiencia clínica acumulada en el uso de los AEE ha dado lugar a que los efectos indeseables sean muy escasos. La (Tabla 6) resume los más relevantes. El aumento del hematocrito da lugar a una disminución del agua plasmática y ello ocasiona una disminución de la eficacia depurativa de la hemodiálisis. Por otro lado, ocasiona un aumento de la viscosidad sanguínea, lo que puede contribuir a incrementar la coagulación de los dializadores, especialmente cuando se emplean técnicas de hemodiafiltración en postdilución.

En casos aislados, se ha descrito un incremento de la presión arterial en relación con un incremento rápido de los niveles de hemoglobina. Los mecanismos implicados no están claros, aunque se han sugerido diferentes posibilidades, que quedan reflejadas en la (Tabla 7) [64][65]. En casos de hipertensión arterial incontrolada no estaría indicado el empleo de AEE.

En la actualidad, la aplasia pura de células rojas es una complicación excepcional, que se produce por la aparición de anticuerpos tipo IgG específicos frente a los AEE. El resultado es una anemia severa hiporregenerativa, con niveles muy bajos de reticulocitos y una ausencia casi completa de precursores de glóbulos rojos en la médula ósea. A finales de la década de los 90', se produjo un aumento brusco de su incidencia, que fue relacionado con algunos de los cambios efectuados en el proceso de fabricación de una epoetina- α , y que fue especialmente llamativo cuando se administraba por vía subcutánea [66].

Baja respuesta a los AEE

En general, la respuesta a los distintos AEE es muy variable de unos pacientes a otros, pero cuando la hemoglobina no aumenta con arreglo a lo esperado tras el tratamiento con un AEE, debe sospecharse un proceso intercurrente o alguna deficiencia nutricional que esté alterando la

respuesta eritropoyética. Las causas más frecuentes de respuesta insuficiente a los AEE quedan recogidas en la (Tabla 8).

En la actualidad, no existe una definición precisa de hiporrespuesta a los AEE. Sin embargo, con el fin de establecer un criterio objetivo de dosis/respuesta, se ha venido empleando el cociente entre la dosis de epoetina en UI/Kg/semana (o el equivalente para otros AEE) y la concentración de Hb en g/dl, conocido como índice de resistencia eritropoyético. Esta relación permite identificar aquellos pacientes con pobre respuesta cuando, de forma orientativa, el índice es superior a 25-30 UI semanales de epoetina/Kg de peso/g/dl o dosis equivalentes de otros AEE.

La hiporrespuesta a los AEE se asocia a mayor mortalidad y tasa de eventos cardiovasculares [56][57][58][67], probablemente como consecuencia de la comorbilidad subyacente. En ocasiones, la causa de la hiporrespuesta puede ser totalmente asintomática y es preciso investigar posibles factores de comorbilidad asociada que la puedan estar condicionando. De hecho, en el subanálisis del estudio TREAT, entre los pacientes asignados al grupo de hemoglobina alta, aquellos con hiporrespuesta a los AEE eran los que tenían mayor número de eventos [58]. No obstante, la deficiencia de hierro continúa siendo la causa más frecuente de respuesta insuficiente, seguida de los estados de inflamación de origen múltiple.

Otras medidas terapéuticas.

Se aconsejan suplementos de ácido fólico o vitamina B12 cuando los niveles séricos estén disminuidos; no están recomendados los suplementos de vitamina C o L-carnitina y el empleo de andrógenos no está justificado por sus potenciales efectos secundarios.

En pacientes en hemodiálisis, el empleo de agua ultrapura, materiales biocompatibles, dosis adecuadas de heparina para evitar que los dializadores queden repetidamente con restos hemáticos, así como la minimización de flebotomías para análisis sanguíneos pueden ayudar a optimizar el efecto de los AEE.

Evitar transfusiones sanguíneas en lo posible, especialmente en aquellos pacientes con posibilidad de trasplante renal, aunque en casos de pobre respuesta a dosis altas de AEE, se debe considerar la opción de transfusiones periódicas antes que aumentar aún más las dosis de los AEE.

Producción inadecuada de EPO
Deficiencia de hierro
Hemólisis
Pérdidas de sangre (digestivas, hemodiálisis, análisis, etc)
Deficiencias de ácido fólico ó vitamina B₁₂.
Inflamación
Malnutrición
Uremia per se
Hiperparatiroidismo secundario
Intoxicación por aluminio
Hiperesplenismo (rara)
Hipotiroidismo

Tabla 1. Causas de hiporespuesta a los AEE

Mejoría de la capacidad para el ejercicio
Mejoría de la hemostasia y de la función plaquetaria
Mejoría del apetito y del estado nutricional
Mejoría de la función sexual (impotencia)
Mejor tolerancia al frío
Mejoría de las alteraciones del sueño
Mejoría de la calidad de vida (función cognitiva, depresión)
Mejoría del prurito
Mejoría del crecimiento en niños
Mejoría de la miopatía
Menor necesidad de transfusiones y título de anticuerpos citotóxicos

Tabla 2. Efectos beneficiosos no cardiovasculares de los AEE

Parámetro	Significado	Ferrotterapia si:
Ferritina sérica	Depósitos tisulares	<200 ug/L en HD y <100
Índice de saturación de transferrina	Hierro funcional	<20%
% de hematíes hipocrómicos	Hierro incorporado a hematíes	<10%
Otros parámetros menos utilizados:		
Ferritina eritrocitaria		
Hemoglobina reticulocitaria		
Concentración de receptores de transferrina		
Protoporfirina eritrocitaria libre		

Tabla 3. Parámetros de detección de ferropenia y significado

COMPUESTO	Fe elemento (mg/ml)	PREPARADO
Fe-dextrano	50	Cosmofer®
Fe-gluconato	12,5	Ferrlecit®
Fe-sacarato	20	Venofer®
Fe-isomaltósido	100	Monoferro®
Fe-carboximaltosa	50	Ferinject®

Tabla 4. Sales de hierro para administración parenteral

AEE	Via IV.	Via SC.	Administración
EPOETINA- α	6,8 \pm 2,7	19,4 \pm 10,7	1-3 veces/semana
EPOETINA- β	8,8 \pm 2,2	24,2 \pm 11,2	1-3 veces/semana
DARBEPOETINA- α	25,3 \pm 2,2	48,8 \pm 5,2	Semanal, quincenal
CERA (Epoetina- β pegilada)	133 \pm 9,8	137 \pm 21,9	Quincenal, mensual

Tabla 5. Farmacocinética de los AEE (vida media en horas calculada en sujetos voluntarios sanos, salvo para darbepoetina que es en población en diálisis peritoneal)

Disminución de la eficacia en hemodiálisis
Hemoconcentración intradializador en hemodiafiltración
Trombosis del acceso vascular (rara)
Empeoramiento de la hipertensión (rara)
Convulsiones (raras)
Aplasia pura de células rojas (rara)

Tabla 6. Efectos adversos potenciales del tratamiento con AEE

Altas dosis de AEE
Historia previa de hipertensión arterial
Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Aumento de la sensibilidad simpática vascular
Daño endotelial
Aumento del calcio citosólico
Aumento de la relación tromboxano/prostaciclina vascular

Tabla 7. Potenciales mecanismos patogénicos de la hipertensión arterial mediados por AEE

Deficiencia de hierro
Sangrado activo (más frecuentes: digestivo y ginecológico)
Inflamación
Infección/sepsis
Neoplasias malignas
Hiperparatiroidismo secundario
Intoxicación por aluminio
Malnutrición y deficiencias vitamínicas
Interacción por drogas (teofilina, IECAs, ARA-II, inmunosupresores)
Materiales bioincompatibles en HD
Mala calidad del agua para HD
Hipotiroidismo
Dosis insuficiente de diálisis
Síndrome de intolerancia al injerto renal no funcionante
Desarrollo de aplasia pura de células rojas (rara)
Hospitalización

Tabla 8. Causas de baja respuesta a los AEE

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kazmi WH, Kausz AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:803. [Pubmed]
2. McGonigle RJ, Wallin JD, Shaddock RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984;25(2):437. [Pubmed]
3. Mc Causland FR, Claggett B, Burdmann EA, Eckardt KU, Kewalramani R, Levey AS, McMurray JJ, Parfrey P, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto RD, Pfeffer MA. C-Reactive Protein and Risk of ESRD: Results From the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). *Am J Kidney Dis*. 2016 Dec;68(6):873-881. [Pubmed]
4. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2014 Jan 2;9(1):e84943. [Pubmed]
5. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Oct;23(10):1631-4. [Pubmed]
6. Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:125. [Pubmed]
7. Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, et al. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2919. [Pubmed]
8. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, et al. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a

- middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003; 64:610. [Pubmed]
9. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:27. [Pubmed]
10. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:610. [Pubmed]
11. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:1309. [Pubmed]
12. Collins AJ, Li S, St Peter W, et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:2465. [Pubmed]
13. Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P: A prospective multicenter study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: the MAR Study. *Nephrol Dial Transplant* 22: 500&507, 2007. [Pubmed]
14. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1775. [Pubmed]
15. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Sheps D, Schwartz D, Yachnin T, Baruch R, Tchebiner J, Zubkov A, Shaked M, Steinbruch S, Keren G, Iaina A. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int.* 2001;21 Suppl 3:S236. [Pubmed]
16. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, Simpson S, Wiegerinck E, Swinkels DW, Mann DL, Afshar-Kharghan V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011;86(1):107-9. [Pubmed]
17. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, Singh AK, Moran JE, Dahl NV, Rizkala AR, DRIVE Study Group. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):975.
18. Fishbane S, Block GA, Loram L, Neylan J, Pergola PE, Uhlig K, Chertow GM. Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1851-1858.
19. Umanath K, Jalal DI, Greco BA, Umeukeje EM, Reisin E, Manley J, Zeig S, Negoj DG, Hiremath AN, Blumenthal SS, Sika M, Niecestro R, Koury MJ, Ma KN, Greene T, Lewis JB, Dwyer JP; Collaborative Study Group. Ferric Citrate Reduces Intravenous Iron and Erythropoiesis-Stimulating Agent Use in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2015Oct;26(10):2578-87.
20. Nakanishi T, Hasuike Y, Nanami M, Yahiro M, Kuragano T. Novel iron-containing phosphate binders and anemia treatment in CKD: oral iron intake revisited. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Oct;31(10):1588-94. [Pubmed]
21. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(5):897-906.
22. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov;68(5):677-690. [Pubmed]

23. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Winkelmayr WC, Wang L, Kshirsagar AV. Comparative Short-term Safety of Sodium Ferric Gluconate Versus Iron Sucrose in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jan;67(1):119-27. [Pubmed]
24. Bhandari S, Kalra PA, Kothari J, Ambühl PM, Christensen JH, Essaian AM, Thomsen LL, Macdougall IC, Coyne DW. A randomized, open-label trial of iron isomaltoside 1000 (Monofer®) compared with iron sucrose (Venofer®) as maintenance therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Sep;30(9):1577-89. [Pubmed]
25. Michels WM, Jaar BG, Ephraim PL, Liu Y, Miskulin DC, Tangri N, Crews DC, Scialla JJ, Shafi T, Sozio SM, Bandeen-Roche K, Cook CJ, Meyer KB, Boulware LE; DEcIDE Network Patient Outcomes in End Stage Renal Disease Study Investigators. Intravenous iron administration strategies and anemia management in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Jan 1;32(1):173-181.
26. 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 [Pubmed]
27. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis-role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(4):984-90. [Pubmed]
28. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, Franklin-Becker E, Faich G. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(6):1623-32.
29. Kletzmayer J, Hörl WH. Iron overload and cardiovascular complications in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 2:25-9. [Pubmed]
30. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, Rigatto C, Tangri N. Safety of Intravenous Iron in Dialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar 7;13(3):457-467.
31. Wright DG, Wright EC, Narva AS, Noguchi CT, Eggers PW. Association of Erythropoietin Dose and Route of Administration with Clinical Outcomes for Patients on Hemodialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Oct 7;10(10):1822-30.
32. Weir MR, Pergola PE, Agarwal R, Fink JC, Kopyt NP, Singh AK, Kumar J, Schmitt S, Schaffar G, Rudy A, McKay JP, Kanceva R. A Comparison of the Safety and Efficacy of HX575 (Epoetin Alfa Proposed Biosimilar) with Epoetin Alfa in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrol*. 2017;46(5):364-370.
33. Hörbrand F, Bramlage P, Fischaleck J, Hasford J, Brunkhorst R. A population-based study comparing biosimilar versus originator erythropoiesis-stimulating agent consumption in 6,117 patients with renal anaemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Apr;69(4):929-36. [Pubmed]
34. Minutolo R, Borzumati M, Sposini S, Abaterusso C, Carraro G, Santoboni A, Mura C, Filiberti O, Santoro D, Musacchio R, Imperiali P, Fiorini F, De Nicola L, Russo D. Dosing Penalty of Erythropoiesis-Stimulating Agents After Switching From Originator to Biosimilar Preparations in Stable Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jul;68(1):170-2. [Pubmed]
35. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355:2085. [Pubmed]
36. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339:584. [Pubmed]

37. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:381. [Pubmed]
38. Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al. Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2180. [Pubmed]
39. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355:2071. [Pubmed]
40. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019. [Pubmed]
41. Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49:194. [Pubmed]
42. Moreno F, Sanz-Guajardo D, López-Gómez JM, et al. Increasing the hematocrit has a beneficial effect on quality of life and is safe in selected hemodialysis patients. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group of the Spanish Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:335. [Pubmed]
43. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, et al. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1425. [Pubmed]
44. Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:726. [Pubmed]
45. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:519. [Pubmed]
46. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:535. [Pubmed]
47. Furuland H, Linde T, Ahlmén J, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:353. [Pubmed]
48. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(Suppl 4):S1.
49. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:474.
50. Working Party for European Best Practices Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Target Guideline II.1: What are the appropriate haemoglobin targets for anaemia treatment?. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2):ii6. [Pubmed]
51. 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. [Pubmed]
52. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A, Szczech L. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):849-59

53. Barrett BJ, Fenton SS, Ferguson B, et al. Clinical practice guidelines for the management of anemia coexistent with chronic renal failure. Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 13:S292.
54. NICE clinical guideline 39. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/anaemia-management-in-people-with-chronic-kidney-disease>. [Pubmed]
55. Evans M, Carrero JJ, Bellocco R, Barany P, Qureshi AR, Seeberger A, Jacobson SH, Hylander-Rössner B, Rotnitzky A, Sjölander A. Initiation of erythropoiesis-stimulating agents and outcomes: a nationwide observational cohort study in anaemic chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Nov 1;32(11):1892-1901.
56. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*. 2008 Dec;(111):S75-81 [Pubmed]
57. Kilpatrick RD, Critchlow CW, Fishbane S, et al. Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1077. [Pubmed]
58. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:1146. [Pubmed]
59. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jan;61(1):44-56. [Pubmed]
60. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1181. [Pubmed]
61. Rosner MH, Bolton WK. The mortality risk associated with higher hemoglobin: is the therapy to blame? *Kidney Int* 2008; 74:695-7. [Pubmed]
62. Brunelli SM, Lynch KE, Ankers ED, Joffe MM, Yang W, Thadhani RI, Feldman HI. Association of hemoglobin variability and mortality among contemporary incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1733-40. [Pubmed]
63. 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(1):133-8.
64. Vaziri ND. Mechanism of erythropoietin-induced hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:821. [Pubmed]
65. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM, et al. Effects of normal hematocrit on ambulatory blood pressure in epoetin-treated hemodialysis patients with cardiac disease. *Kidney Int* 1999; 56:253. [Pubmed]
66. Macdougall IC. Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 4:iv9.
67. Luo J, Jensen DE, Maroni BJ, Brunelli SM. Spectrum and Burden of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness Among Contemporary Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov;68(5):763-771. [Pubmed]
-