



EDITORIAL

¿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

A. L. Martín de Francisco*, P. Aljama**, M. Arias*, J. L. Górriz***, A. Martínez Castelao**** y J. Portolés*****

Servicio de Nefrología. *H.U Valdecilla. Santander. **H.U. Reina Sofía. Córdoba. ***H.U Dr. Peset. Valencia. ****H.U Bellvitge. Barcelona. *****F.H Alcorcón. Madrid.

El pasado 9 de marzo la Food and Drug Administration americana (www.fda.gov/bbs/topics/news/2007) emitió una advertencia de seguridad sobre los estimulantes eritropoyéticos en la que se afirma que cuando administraban estos productos para alcanzar una hemoglobina > 12 g/dl:

- Se aumenta el riesgo de muerte y complicaciones cardiovasculares serias.
- Se acorta el tiempo de progresión del tumor en pacientes afectos de cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia.
- Se disminuye la supervivencia y aumenta la mortalidad atribuida a la progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma de mama metastásico que reciben quimioterapia.

Asimismo esta advertencia refiere que las EPOs aumentan el riesgo de muerte cuando se administran para alcanzar una hemoglobina de 12 g/dl en pacientes con enfermedad maligna activa aunque no reciban quimioterapia ni radiación, una población para la que no está autorizada el uso de EPOs. Además en aquellos pacientes que reciben EPO preoperatorio para reducir las transfusiones, y que no reciben anticoagulación profiláctica se han detectado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda.

En consecuencia la FDA advierte que deben utilizarse las dosis de EPO más bajas posibles de forma

gradual para evitar la necesidad de transfusiones y no superar los 12 g/dl de hemoglobina.

Siete semanas después (27 de abril) la EMEA (European Medicines Agency) comunica una evaluación postautorización de los productos eritropoyéticos. (Ref. EMEA /188068/2007) Hay que destacar dos informaciones de interés:

- En el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica, una hemoglobina mayor de 12 g/dl se asocia con un aumento en las complicaciones serias cardiovasculares y en la mortalidad de todas las causas. El tema está bajo discusión con grupos de expertos pero de momento la EMEA aconseja precaución cuando se eleven los valores de hemoglobina por encima de 12 g/dl.

- Hay evidencia de incremento de mortalidad y morbilidad cuándo se utiliza EPO en pacientes con cáncer sin recibir quimioterapia, una indicación no aprobada para la EPO que sí lo está para pacientes con cáncer y que reciben quimioterapia (fichas técnicas de todas las EPOs).

El presente documento pretende resumir las bases científicas de estas posiciones en cuanto al paciente renal se refiere ya que las condiciones del paciente oncológico (dosis mucho más altas en periodos cortos,...) son diferentes y no son extrapolables al paciente renal.

PROBLEMAS DERIVADOS DE LA CORRECCIÓN DE HEMOGLOBINA EN LA ERC

Es cierto que este aviso de la FDA se basa fundamentalmente en los datos relacionados con EPO

Correspondencia: Ángel L. M. de Francisco
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Valdecilla
39005 Santander
E-mail: martinal@unican.es

en oncología. Los nefrólogos conocemos por experiencia y estudios, desde hace años, que el aumento en las concentraciones de hemoglobina en pacientes con ERC se asocia con un incremento en la calidad de vida y supervivencia¹. Sin embargo existe un debate constante respecto a los niveles óptimos de hemoglobina a alcanzar.

En los inicios del tratamiento con EPO advertíamos elevación de la presión arterial (PA) y en ocasiones encefalopatía hipertensiva, algo que relacionamos con un rápido ascenso del hematocrito. En cierta forma es comprensible que la anemia pueda servir para proteger de los efectos devastadores de la hipertensión y que su excesiva corrección en pacientes hipertensos (la mayoría de los insuficientes renales) aumente la PA asociado a un incremento en la resistencia vascular². Se han descrito así mismo complicaciones relacionadas con la elevación de hematocrito en estos pacientes, como trombosis del acceso vascular en pacientes en hemodiálisis y una mayor facilidad para desarrollar eventos cardiovasculares³.

META-ANÁLISIS QUE ANALIZAN LAS CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE DIFERENTES VALORES DE HEMOGLOBINA EN LOS PACIENTES CON ERC

Dos meta-análisis recientes estudian los beneficios y daños de diferentes niveles de hemoglobina o hematocrito en pacientes con anemia renal que reciben eritropoyetina humana recombinante.

El primero de ellos³ revisa 22 ensayos controlados randomizados que incluye a 3.707 pacientes. Concluyen que la Hb > 13,3 g/dl no se asoció con una reducción en el riesgo de mortalidad por cualquier causa comparado con 12 g/dl en pacientes en diálisis o en prediálisis. Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en pacientes prediálisis respecto a la necesidad de inicio de diálisis. No se encontró tampoco diferencias en el riesgo de trombosis vascular. Los valores inferiores de hemoglobina aumentaron el riesgo de convulsiones (RR 5,25) y disminuyeron el riesgo de episodios hipertensivos (RR 0,50). Los autores concluyen no obstante que son necesarios estudios más potentes, bien diseñados y más pragmáticos, dirigidos a «end points» concretos (mortalidad, inicio de diálisis, complicaciones mayores).

El segundo meta-análisis⁴ revisa nueve estudios controlados randomizados (con un mínimo de 100 pacientes cada uno) que incluyen 5.143 pacientes con anemia renal tratados con EPO con un mínimo seguimiento de 12 semanas. Encuentran un significativo aumento en el riesgo de mortalidad por cual-

quier causa (RR 1,17; p: 0,031) y trombosis del acceso vascular (RR 1,34; p: 0,0001) en el grupo con hemoglobina más elevada y también un aumento en el riesgo de hipertensión no controlada (RR 1,27; p: 0,04) La incidencia de infarto de miocardio fue similar en ambos grupos. Los autores concluyen que aunque las actuales guías del manejo de la anemia en pacientes con ERC recomiendan concentraciones de hemoglobina de 11 g/dl o superiores, y aunque las guías 2006 NKF-KDOQI sugieren que hay poca evidencia de beneficio por encima de 13 g/dl, no especifican ninguna recomendación sobre la hemoglobina máxima, que deben tener estos enfermos tratados con EPO⁵. Ellos sugieren que puesto que este meta-análisis muestra un exceso de riesgo de complicaciones mayores (incluida muerte) cuando la hemoglobina se eleva de 12-16 g/dl deben recomendarse claramente niveles máximos de hemoglobina.

ESTUDIOS CON AMPLIO NÚMERO DE PACIENTES QUE SON REFERENCIA NECESARIA PARA ANALIZAR EL TEMA

Hay cuatro estudios randomizados y prospectivos en la literatura que son importantes para conocer el problema que discutimos.

Hemodiálisis

1. Besarab⁶ estudió 1.233 pacientes en hemodiálisis con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica. Randomizan dos grupos: un primer grupo que recibe suficiente EPO y hierro para alcanzar un hematocrito normal (39 a 45%) y otro grupo que mantiene hematocrito entre 27 y 33%. Hubo más muertes por todas las causas que las esperables en el grupo con hematocrito normal. Aunque el excesivo número de eventos primarios (muerte o infarto agudo de miocardio no fatal) no alcanzó el límite predefinido para parar el ensayo, el estudio fue suspendido ya que la continuación del mismo no iba a demostrar que un hematocrito normal se fuera a acompañar de beneficio alguno. La conclusión de este estudio fue que en pacientes en hemodiálisis con evidencia clínica de ICC o cardiopatía isquémica la administración de EPO para elevar el hematocrito a 42% no está recomendada

2. Parfrey y cols.⁷ estudian 596 pacientes incidentes en hemodiálisis que no presentan enfermedad cardíaca sintomática ni dilatación ventricular. Se trata de un estudio doble ciego randomizado con dos brazos de hemoglobina: baja (9,5 a 11,5 g/dl) y

alta (13,5 a 14,5 g/dl) tratados con Epo alfa hasta 72 semanas. La hemoglobina media a las cuatro semanas fue de 10,9 y 13,3 g/dl respectivamente. No se encontraron diferencias en el objetivo primario del estudio (índice de volumen ventricular izquierdo) ni tampoco en el índice de masa ventricular izquierda. Entre los objetivos secundarios solo se evidenció a favor del grupo con más alta hemoglobina una mejoría significativa en el índice de calidad de vida SF-36. Los autores concluyen que la normalización de la hemoglobina en pacientes incidentes en hemodiálisis, comparada con la corrección parcial de la anemia no tiene efecto beneficioso alguno sobre la estructura cardíaca.

Comentarios a estos estudios

En el estudio de Besarab, aunque hubo más eventos primarios en el grupo con hematocrito normal, sin embargo la mortalidad disminuyó con valores más elevados de hematocrito en ambos grupos (30% de reducción en el riesgo de muerte o infarto agudo de miocardio por cada 10% de aumento de hematocrito para ambos grupos). Además 32 pacientes del grupo de hematocrito normal fallecieron entre 16 y 318 días después de suspender la EPO, cuando verosíblemente los valores de hematocrito fueron más bajos. Por otra parte los pacientes del grupo de hematocrito normal que fallecieron habían recibido más hierro iv en los 6 meses previos que aquéllos que sobrevivieron. El efecto deletéreo del hierro debe tenerse en cuenta ya que hubo más muertes por infección o sepsis en el grupo de hematocrito normal que en el grupo de hematocrito bajo (32 *versus* 22).

En el estudio de Parfrey aunque no hubo cambios en la estructura cardíaca sí hubo mejoría en la calidad de vida. Un estudio español⁸ confirmó los datos previos de que una corrección parcial de la anemia desde valores de hemoglobina muy bajos (< 10 g/dl) se asocia con una mejoría de los índices que estudian la función ventricular izquierda en pacientes con estadio de ERC 4. La ausencia de efecto al mejorar la hemoglobina desde valores más altos puede ser interpretada negativamente aunque no solo influye la anemia en ello. El uso de betabloqueantes, IECAS, ARA 2, el control de peso interdialítico o la reducción de la PA son así mismo factores a considerar así que el tema es algo más complejo.

Prediálisis

Se trata de dos estudios que representan los estudios más extensos en pacientes que no están in-

cluidos en diálisis publicados hasta el momento; ambos estudian la hipótesis de que un nivel elevado de hemoglobina puede mejorar la evolución de los pacientes y el resultado en ambos fue negativo.

1. Estudio CHOIR⁹ (Correction of Hemoglobin and outcomes in Renal Insufficiency). Se trata de un estudio abierto que incluye a 1.432 personas con enfermedad renal crónica de las cuales 715 fueron asignadas de forma aleatoria para recibir una dosis de EPO-Alfa con el objetivo de alcanzar un nivel de hemoglobina de 13,5 g/dl y 717 para alcanzar un objetivo de hemoglobina de 11,3 g/dl. La duración media del estudio fue de 16 meses. El objetivo primario fue el compuesto por muerte, infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca (sin encontrarse en diálisis) y ACVA.

Se produjeron 222 eventos: 125 en el grupo de hemoglobina alta comparado con 97 eventos en el grupo con hemoglobina más baja (HR 1,34; intervalo de confianza 95%, 1,03 a 1,74; $p = 0,03$). Hubo 65 muertes (29,3%) 101 hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva (45,5%) 25 infartos de miocardio (11,3%) y 23 ACVAS (10,4%). 7 pacientes (3,2%) fueron hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio combinados y 1 paciente (0,5%) murió después de un accidente vascular cerebral. La mejoría en la calidad de vida entre ambos grupos fue similar. Una mayor cantidad de pacientes en el grupo de la hemoglobina elevada tuvo al menos un evento adverso importante.

Los autores concluyen que una hemoglobina de 13,5 g/dl (comparándola con 11,3 g/dl) se asoció con un aumento del riesgo sin mejoría en la calidad de vida.

2. Estudio CREATE¹⁰. En este estudio se aleatorizan 603 pacientes con un filtrado glomerular estimado entre 15 y 35 ml/min x 1,73 m² de superficie corporal, y débil-moderada anemia (Hb entre 11 y 12,5 g/dl) para alcanzar un valor de Hb en el rango normal (13,0-15,0 g/dl en el grupo 1) o rango subnormal (10,5-11,5 g/dl en el grupo 2). Se administró eritropoyetina Beta subcutánea en el momento de la randomización en el grupo 1 y sólo después de que el nivel de hemoglobina hubiera caído por debajo de 10,5 g/dl en el grupo 2. El objetivo primario del estudio fue un conjunto de 8 eventos cardiovasculares; los objetivos secundarios incluyeron índice de masa ventricular izquierda, índices de calidad de vida y la progresión de la Enfermedad Renal Crónica.

Durante los 3 años del estudio, la corrección completa de la anemia no afectó a la posibilidad de sufrir un primer evento cardiovascular (58 eventos en el grupo 1 *versus* 47 eventos en el grupo 2; AR 0,78;

intervalo de confianza 95% (0,53-1,14; $p = 0,20$). La masa ventricular izquierda permaneció estable en ambos grupos. El filtrado glomerular medio estimado fue basalmente de 24,9 ml/min en el grupo 1 y 24,2 ml/min en el grupo 2 y disminuyó 3,6 y 3,1 ml/min/año respectivamente ($p = 0,40$). Se indicó diálisis más frecuentemente en los pacientes del grupo 1 que en los del grupo 2 (127 *versus* 111, $p = 0,03$). El estado de salud general y la función física mejoró significativamente ($p = 0,003$ y $p < 0,001$ respectivamente en el grupo 1 comparado con el grupo 2). No hubo una diferencia significativa en la incidencia combinada de eventos cardiovasculares adversos entre ambos grupos pero los episodios hipertensivos y las cefaleas fueron más prevalentes en el grupo 1.

Los autores concluyen que en pacientes con Enfermedad Renal Crónica, la corrección temprana y completa de la anemia no reduce el riesgo de eventos cardiovasculares.

Comentarios a estos estudios

CREATE y CHOIR han ayudado a enfocar la atención en la necesidad de la realización de estudios bien hechos, aleatorizados y controlados en esta población pero no han contestado de forma suficiente a la cuestión más importante de cuál es el nivel óptimo de hemoglobina en los pacientes con CKD.

Además hay importantes diferencias entre ellos¹¹. En el caso del CHOIR aunque el estudio fue similar al CREATE los pacientes fueron de mayor edad, mayor importancia de la diabetes, mayor índice de masa corporal, más hipertensión como causa de enfermedad renal y una presión del pulso más elevada que los participantes en el estudio CREATE. Asimismo, y porque el estudio fue realizado en USA las dosis de eritropoyetina fueron más elevadas que en el CREATE con una dosis media de 11.000 unidades, casi tres veces más elevada que en cualquier otro estudio sobre enfermedad renal crónica y control de la anemia y la tasa de drop-out fue superior al 40%. Además, en el estudio CHOIR la prevalencia de hipertensión y coronariopatía (by-pass) antes del inicio del estudio fue mayor en el grupo de normalización, y no hay que olvidar que el objetivo compuesto final estaba basado precisamente en las complicaciones cardiovasculares.

El estudio CHOIR se paró después de un análisis intermedio ya que no se demostraba ningún beneficio en el brazo con hemoglobina elevada. Cuando las curvas se separan aproximadamente al 15-18^o mes existe un número muy pequeño de pacientes en ese momento (el 50% se pierden en cada grupo debido a inicio de diálisis fundamentalmente). Se

trata pues de un estudio aleatorizado y controlado de 700 pacientes que no alcanzaron la hemoglobina diana de 13,5 (la media fue de 12,8 g/dl) a pesar de recibir 11.000 unidades de EPO. Asimismo no hubo diferencias al contrario en los estudios que hasta el momento conocemos en la calidad de vida en el grupo de alta hemoglobina pero no está claro cuando fue medida la calidad de vida.

Otra limitación de la interpretación de los resultados en el estudio CHOIR es una alta tasa de retirada de pacientes del mismo, 20,6% en el brazo de Hb alta y 22,3 en el brazo de Hb baja, la mayoría de ellas por decisión del investigador (no se incluyen la finalización del estudio por inicio de terapia sustitutiva renal). Los pacientes retirados del estudio fueron considerados como «censurados» en el momento de la retirada y no como excluidos. La exclusión en el análisis de la quinta parte de pacientes de un estudio puede influir en los resultados finales.

En lo que respecta al CREATE el porcentaje de complicaciones fue muy inferior a lo esperado (6 *versus* 15%) y la tasa de mortalidad fue mucho menor que la detectada en los estudios en pacientes en diálisis. Ello puede deberse a que en los estudios en los que se basó el tamaño muestral son estudios antiguos donde el uso de IECAS o ARA II no fue común en la población, los valores de presión arterial objetivo eran superiores a los actuales, lo mismo que los valores de fósforo y PTH. Por otra parte cuando los pacientes se introducen en un estudio aleatorizado y controlado se produce un efecto en el que el grupo control se comporta mejor de lo esperado. Un importante aspecto es que hubo una definitiva mejoría en la calidad de vida en aquellos pacientes aleatorizados hacia el grupo de hemoglobina elevada.

Coincidimos con A Levin¹¹ que en este momento en relación con los resultados de estas publicaciones no parece que se pueda defender una hemoglobina normal en pacientes con enfermedad renal crónica. Las razones probablemente puedan explicarse por los cambios que aparecen de manera fisiológica asociados a la enfermedad renal crónica: cambios en la resistencia vascular, aumento en el estrés oxidativo y alteraciones en la integridad de la pared. Puede ser que los valores de hemoglobina por debajo de la normal se asocien con reducciones en el «shear stress» y en la integridad de la célula endotelial mientras se mantiene una oxigenación tisular apropiada.

No obstante sería importante considerar metodología de análisis más precisas para confirmar así mismo estos resultados. Una herramienta de análisis estadístico es la utilización del «propensity store»

que es una técnica de análisis que tiene la ventaja de lograr estimaciones del efecto de tratamiento más precisas por equilibrar las covariables minimizando el sesgo entre los grupos analizados. Roberts y cols.¹² analizan más de 93.000 pacientes del Medicare y utilizando el «propensity score» detectan que los mayores niveles de Hb se asociaron a una menor mortalidad y posibilidad de primera hospitalización. Los niveles de Hb por encima de 12 g/dl no se asocian a mayor mortalidad ni hospitalización.

LA NECESIDAD DE INDIVIDUALIZAR LOS VALORES MÁXIMOS DE HEMOGLOBINA EN LA CORRECCIÓN CON EPO DE LA ANEMIA RENAL

Las advertencias de las Agencias (FDA y EMEA) sobre complicaciones cardiovasculares por la corrección de la Hb hasta niveles normales se ha realizado fundamentalmente en base al tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos en los que dicha corrección se realiza durante un periodo muy breve de tiempo utilizando dosis mucha más altas que las utilizadas en los pacientes con ERC.

Los pacientes con anemia renal son diferentes a los oncológicos y muy diferentes entre sí. Esta singularidad está reconocida en las Guías europeas que consideran que: «Hemoglobinas superiores a 11 g/dl deben ser consideradas en función de cada individuo considerando el género, la edad, la raza, la actividad y la comorbilidad. Valores superiores a 12 g/dl no son recomendables a pacientes con enfermedad cardiovascular severa. Hasta que no existan más datos parece prudente recomendar unos valores de hemoglobina en pacientes diabéticos que no superen los 12 g/dl especialmente en aquellos con arteriopatía periférica. Pacientes con EPOC pueden beneficiarse de una hemoglobina más elevada»¹³. Es decir, la individualización deberá reconocerse ya que existe heterogeneidad de los pacientes y de sus características y comorbilidades.

Esta necesidad de individualización es aún más clara en los muy jóvenes. Amaral y cols.¹⁴ analizan datos del Medicare y Medicaid, en el que se incluyen 677 adolescentes en hemodiálisis, de los cuales 238 hospitalizaron y 54 fallecieron durante un seguimiento de 3 años. Unos niveles de Hb \geq 11 g/dl se asociaron a un menor riesgo de muerte sin detectar una mayor riesgo en pacientes con Hb > 12 g/dl. Con las limitaciones de un estudio retrospectivo, es un dato más que apoya la hipótesis de que la individualización en la obtención de niveles de Hb, en este caso adolescentes con una edad media de 16 años y cuya causa de enfermedad renal era en el 41% malformaciones del sistema urinario.

Otro aspecto a considerar en la individualización es la diferencia entre pacientes en hemodiálisis y los pacientes con ERC no en diálisis. Tras una sesión de HD los niveles de Hb se incrementan por hemoconcentración al ultrafiltrar uno o tres litros de volumen. Ello puede hacer incrementar la concentración de Hb con los riesgos cardiovasculares y de trombosis inherentes a dicha hemoconcentración. Esta situación no puede extrapolarse a los pacientes con ERC no en diálisis.

Por otra parte establecer un margen de Hb entre 11 y 12 g/dl es «muy estrecho». Se debe considerar cierto grado de flexibilidad en cada paciente considerando esta individualización en los objetivos.

La pregunta que hemos de responder es si el valor de hemoglobina debe estar entre 11 y 12 g/dl, como aconseja el «warning box» de la FDA para un paciente en hemodiálisis diabético de 72 años con miocardiopatía y arteriopatía periférica e igualmente para un paciente de 32 años con una nefropatía Ig A en estadio de ERC 5 no en diálisis. Parece evidente que la individualización es necesaria como son necesarios los estudios que definan mejor cual debe ser la hemoglobina ideal para cada grupo de pacientes. Por lo que conocemos hasta el momento podríamos considerar que Hb > 13 no son seguras para determinados pacientes y podríamos sugerir que los niveles objetivo pueden estar entre 11-13 g/dl. En el caso de pacientes con importante morbilidad cardiovascular debemos considerar 11-12 g/dl como objetivo. En cualquier caso es prudente recomendar la monitorización periódica de la hemoglobina en los pacientes con ERC y dicha monitorización deberá ser más frecuente en pacientes con alto riesgo de complicaciones cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ.: Anemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 19 (1): 121-32, 2004.
2. Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G, Swartz C.: Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 43 (6): 876-83, 1971.
3. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Craig JC: Haemoglobin and haematocrit targets for the anemia of chronic kidney disease The Cochrane Library. Issue 1, 2007.
4. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, Krum H: Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 3; 369 (9559): 381-8, 2007.
5. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 47 (5 Supl. 3): S11-145, 2006.
6. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA: The effects of nor-

A. L. MARTÍN DE FRANCISCO y cols.

- mal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339: 584-590, 1988.
7. 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* 16 (7): 2180-9, 2005.
 8. Ayus JC, Go AS, Valderrábano F, Verde E, De Vinuesa SG, Achinger SG, Lorenzo V, Arieff AI, Luño J; Spanish Group for the Study of the Anemia and Left Ventricular Hypertrophy in Pre-dialysis Patients. Effects of erythropoietin on left ventricular hypertrophy in adults with severe chronic renal failure and hemoglobin < 10 g/dl. *Kidney Int* 68: 788-795, 2005.
 9. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, the CHOIR Investigators. Corrección de la anemia con Epoetin alfa en la Enfermedad Renal Crónica *N Engl J Med* 355: 2085-2098, 2006.
 10. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, MacDougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 16; 355 (20): 2071-84, 2006.
 11. Levin A: Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 22 (2): 309-12, 2007.
 12. Roberts TL, Foley RN, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Collins AJ: Anaemia and mortality in haemodialysis patients: interaction of propensity score for predicted anaemia and actual haemoglobin levels. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1652-62, 2006.
 13. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, MacDougall IC, MacLeod A, Wiecek A, Cameron S; 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* 19 (Supl. 2): ii1-47, 2004.
 14. Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S: Association of mortality and hospitalization with achievement of adult haemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 17: 2878-2885, 2006.