



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

*PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, CIENCIAS DE
LA SALUD Y ODONTOLÓGICAS*

*RELACIÓN DEL DESGASTE PROTEÍNICÓ ENERGÉTICO EN ADULTOS CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS, SOBRE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA*

TITULACIÓN POR TESIS

Que para optar por el grado de:

**MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A:

AILEMA JANETH GONZÁLEZ ORTIZ

TUTOR:

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES ESPINOSA CUEVAS NC.

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

MÉXICO D.F. AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

CONTENIDO	PÁGS
Abreviaturas.....	3
Resumen.....	4
Antecedentes.....	5-6
Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica.....	6-8
Anemia en la Enfermedad Renal Crónica.....	8-9
Resistencia a la Eritropoyetina.....	10
Desgaste Proteínico Energético.....	11
Metabolismo del Hierro.....	14
Diagnóstico de desgaste proteínico energético.....	15
Composición Corporal.....	16
Vector de Impedancia Bioelectrica.....	17
Planteamiento del problema.....	20
Pregunta de investigación.....	21
Justificación.....	21
Hipótesis.....	21
Objetivos general y específicos.....	22
Material y Métodos.....	22
Tamaño de muestra.....	22
Población de estudio.....	23
Descripción del estudio.....	24
Operacionalización de las variables.....	28
Análisis estadístico.....	29
Aspectos éticos.....	30
Resultados.....	30
Discusión.....	43
Limitantes.....	44
Fortalezas.....	44
Recursos humanos.....	44
Recursos físicos y financieros.....	45
Bibliografía.....	46
Anexos.....	53

ABREVIATURAS

Desgaste proteínico energético (DPE)
Enfermedad Renal Crónica (ERC)
Tasa de filtrado glomerular (TFG)
Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)
Hemodiálisis (HD)
Casos por millón de habitante (cpmh)
Diálisis Peritoneal (DP)
Eritropoyetina (EPO)
Eritropoyetina recombinante humana (RHuEPO)
Hematocrito (Hto)
Hemoglobina (Hb)
National Kidney Foundation (NKF)
Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K-DOQI)
Interleucina-6 (IL-6)
Factor necrosis tumoral alfa (TNF α)
Índice nutricional de Bilbrey (IB)
Evaluación global subjetiva (EGS)
Malnutrition Inflammation Score (MIS)
Índice de Masa Corporal (IMC)
Vectores de impedancia bioeléctrica (VIBE)
Impedancia Bioeléctrica (IBE)
Sociedad Internacional de Nutrición y Metabolismo Renal (ISNRM)
Proteína C-reactiva (PCR)
Terapia de reemplazo renal (TRR)
Resistencia (R)
Reactancia (Xc)
Resistencia / altura (R/E)
Reactancia / altura (Xc/E)
Índice de respuesta a la Eritropoyetina (IRE)
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ)
Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)
Porcentaje de reducción de urea (URR)

RESUMEN

Introducción: Una de las principales causas de morbilidad es el síndrome anémico, que presenta una prevalencia de hasta un 45%^{1,2}. Aunque los mecanismos patogénicos de la anemia son múltiples, el déficit de eritropoyetina aparece como el factor dominante.

Hipótesis: Los pacientes con ERC en HD con DPE tienen una respuesta disminuida al tratamiento con rHuEPO, en comparación con aquellos pacientes sin DPE.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de 57 pacientes en hemodiálisis, al periodo enero-diciembre 2014. Se identificaron a los participantes para el ensamble de la cohorte mediante diagnóstico de DPE con la herramienta “Malnutrition Inflammation Score” (MIS) y bioimpedancia eléctrica (BIE) al inicio de la terapia con Eritropoyetina y tras 3 meses de seguimiento. Se realizó estadística descriptiva, se analizaron las diferencias entre grupos con DPE y sin DPE, además del cálculo el riesgo relativo al tratamiento considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados: Se incluyeron 57 pacientes, (30 sin DPE y 27 con DPE), se perdieron 3 pacientes, quedando 54 para el análisis final en donde se obtuvo que aquellos pacientes que tienen un puntaje de 0 a 6 por MIS (sin desgaste) es considerado como factor protector frente al tratamiento con EPO, sin embargo no presenta significancia estadística (**RR = 0.743 (IC 95% 0.525- 1.051)**)

Conclusiones: Los pacientes sin DPE diagnosticados responden hasta 2 veces al tratamiento con EPO vs aquellos que presentan DPE, por lo tanto es importante considerar el correcto estado de nutrición como un factor protector frente a la respuesta favorable al tratamiento con Epo.

ANTECEDENTES

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida como una anomalía en la función o en la estructura del riñón, presente por 3 meses o más con implicaciones en la salud, la ERC es clasificada con base en las categorías de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y albuminuria según las guías prácticas clínicas de la evaluación y manejo de la enfermedad renal crónica: *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* de la Sociedad Internacional de Nefrología. (1,2) (figura 1)

				Categorías albuminuria persistente Descripción y rango		
				A 1	A 2	A 3
				Normal a leve Aumento	Aumento Moderado	Aumento Severo
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías Tasa Filtrado Glomerular (Ml/Min/1.73m ²) Descripción y rango	G1	Normal o elevado	≥ 90			
	G2	Descenso leve	60-89			
	G3a	Descenso leve a moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado a severo	30-44			
	G4	Descenso severo	15-29			
	G5	Falla renal	< 15			

Verde: bajo riesgo. ;Amarillo: aumento moderado de riesgo; Naranja: alto riesgo
Rojo: Riesgo muy elevado

Figura 1 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease KDIGO 2012. *Off. J. Int. Soc. Nephrol.* 3, (2013)

El concepto de ERC se desarrolló después del reconocimiento de la contribución del desorden en la estructura y la función renal sobre la salud de los individuos en un amplio rango de severidad. Las primeras etapas de la enfermedad renal a menudo son asintomáticas y de ser detectadas durante la evaluación de las condiciones de comorbilidad, podrían ser reversibles.

La ERC es una enfermedad en donde la acumulación de toxinas, líquidos y electrolitos que los riñones excretan normalmente, originan el síndrome urémico. Este síndrome lleva a la muerte, salvo lograr por medio de alguna terapia de reemplazo se

eliminen las toxinas del organismo(3). Tal es el caso de la hemodiálisis (HD) que consiste en utilizar un circuito extracorpóreo para difundir sustancias por una membrana semipermeable bidireccional. Consta de bombear sangre, mientras que el líquido de diálisis es impulsado por la máquina a contracorriente. El movimiento de sustancias de desecho se da por transporte pasivo siguiendo un gradiente de concentración. Son tres los principales componentes de la diálisis: el dializador, el sistema de transporte y la composición del líquido de diálisis. Estos tres componentes son ajustados dependiendo del exceso de volumen que se desea eliminar(4). El régimen de HD es de 3-5 horas/2-3 veces por semana. Su objetivo es extraer moléculas de bajo e intermedio peso molecular de la sangre, las cuales se eliminarían por vía renal(4,5).

En la actualidad se considera la HD un procedimiento seguro, con una tasa estimada de 1 muerte por cada 75,000 tratamientos. La edad, las patologías subyacentes como diabetes, enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca y el apego del paciente al tratamiento tiene un gran impacto en la frecuencia y la severidad de eventos adversos.(6)

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN MÉXICO

La ERC es la resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, fenómeno que ocurre de manera similar en todo el mundo y que lamentablemente, conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada. Está considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos ; por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución(7,8).

Se estima una incidencia de pacientes con ERC de 377 casos por millón de habitante (cpmh) y una prevalencia de 1,142cpmh al año, cuenta con alrededor de 52000 pacientes en terapias de reemplazo de los cuales 66% están en tratamiento de diálisis peritoneal (DP) y 34% en HD, de los cuales 93% son adultos que oscilan entre los 20 a 69 años datos reportados durante el año 2010. Las causas de ERC en HD son diabetes mellitus 54%, hipertensión arterial 21%, glomerulopatías crónicas 11%, causas no determinadas 5,6%, riñones poli quísticos 4,3%, malformaciones congénitas de la vía

urinaria 2,1%, nefropatía lúpica 1,2%, nefropatía túbulo intersticial 0,4%, litiasis urinaria 0,3% y causas vasculares 0,1%(cuadro 1) (9).

Cuadro 1. Aspectos epidemiológicos generales de la población

VARIABLE	Hemodiálisis
	N=11,010
Adultos	10,921(99%)
Varones	5,600
Mujeres	5,321
Pediátricos	89(1%)
Varones	64
Mujeres	25
Grupos de edad (años)	Rango (18-84)
10 a 19	89 (0,8%)
20 a 29	1,547 (14%)
30 a 39	1,298 (11,8%)
40 a 49	2,329 (21,2%)
50 a 59	2,175 (19,8%)
60 a 69	2,882 (26,2%)
70 a 79	597 (5,4%)
>80	93 (0,8%)
Causas de IRC (%)	----
Diabetes Mellitus	54
Hipertensión arterial	21
Glomerulopatías crónicas	11
No determinada	5,6
Riñones poli quísticos	4,3
Malformaciones urinarias congénitas	2,1
Nefropatía lúpica	1,2
Nefropatía túbulo-intersticial	0,4
Litiasis urinaria	0,3
Vasculares	0,1

Méndez-Durán Antonio et.al. *Diálisis y Traspl.* 31, 7–11 (2010)

Por otro lado encontramos que una de las principales causas de morbilidad es el síndrome anémico, que presenta una prevalencia de hasta un 45% (cuadro 2), el cual a su vez parece ser un elemento importante para vincular las concentraciones elevadas de citosinas con el pobre resultado en los pacientes, es considerado una complicación importante y el principal factor limitante de la rehabilitación en estos pacientes. Aunque los mecanismos patogénicos de la anemia renal son múltiples, entre las principales causas podemos destacar una eritropoyesis inadecuada ya sea por un déficit en la producción de eritropoyetina, depósitos de hierro insuficientes, estados inflamatorios crónicos (mediadores inflamatorios interfieren con la maduración de los precursores de glóbulos

rojos en la médula ósea), hiperparatiroidismo severo (determina la aparición de mielofibrosis que puede obliterar la médula ósea) y/o procesos infecciosos intercurrentes.

También contribuyen al desarrollo de la anemia una menor vida media de los glóbulos rojos, el déficit de vitaminas hidrosolubles, la administración de medicamentos citotóxicos o inmunosupresores y el uso de IECA. Varios estudios demuestran una asociación entre la resistencia a la eritropoyetina (EPO) y pobres resultados clínicos, con aumento de la morbilidad cardiovascular, la progresión más rápida a la enfermedad renal terminal y mortalidad por cualquier causa (10,11)

Cuadro 2 Causas de morbilidad-mortalidad en hemodiálisis en México

VARIABLE	N= 11,010	(%)
Supervivencia (meses)	32(rango 17-63)	
MORBILIDAD		
Complicaciones	Síndrome anémico	45%
	Infección del Acceso Vascular	34%
	Descontrol Hipertensivo	28%
	Retención hídrica	12%
	Insuficiencia Cardíaca	9%
	Hiperfosfatemia	7%
MORTALIDAD		
Nº Causa	Causa	Promedio (%)
1	Cardiovasculares	
	Insuficiencia cardíaca	
	Evento vascular cerebral	54%
	Infarto agudo al miocardio	
2	Causas infecciosas	
	Shock séptico	37%
	Falla orgánica múltiple	
3	Shock hipovolémico	
	Sangrado Digestivo	5,6%
4	Desequilibrio hidroelectrolítico	
	Hipercalemia	2%
5	Otros	1,4%

Méndez-Durán, J. Francisco Méndez-Bueno, Teresa Tapia-Yáñez, A. M. M. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Traspl.* 31, 7–11 (2010)

La deficiencia en la secreción de EPO eventualmente produce anemia: una vez que la TFG cae por debajo de 60ml/min/1.73m²(8) el hematocrito empieza a disminuir; sin embargo, la anemia resulta clínicamente valorable una vez que la TFG ha disminuido a menos de 30ml/min/1.73m². Esta complicación se asocia a un gran número de alteraciones fisiológicas, tales como: disminución del transporte de oxígeno a los tejidos y su utilización; aumento del gasto cardíaco; hipertrofia y dilatación de las cavidades cardíacas;

angina de pecho; insuficiencia cardíaca; disminución de la concentración y agilidad mental; alteración del ciclo menstrual y alteración del estado inmunológico (8,11).La anemia presente en la ERC es un trastorno multifactorial que puede ser manejado con éxito con eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) y dosis de hierro.(12)

ANEMIA EN ERC

La incorporación de la rHuEPO al tratamiento de la anemia de origen renal ha supuesto el más importante avance en este campo. Sin embargo un porcentaje responde de forma defectuosa o incluso no responde en absoluto, de ahí surge el término “resistencia” dado que con las dosis utilizadas, las concentraciones séricas de EPO alcanzadas para lograr obtener una respuesta son extremadamente altas. La terapia de la anemia y la EPO está influenciada por una variedad de factores tales como la dosis de diálisis, el estado del hierro, la pérdida de sangre y el estado nutricional. La inflamación subyacente y las infecciones son muy comunes en los pacientes de diálisis y uno de los principales factores que influyen en el manejo de la anemia(13).Indirectamente, la inflamación y la infección aguda o crónica también inhiben la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro de los macrófagos y los hepatocitos por hepcidina. El requerimiento de la dosis de eritropoyetina es un predictor de mortalidad en esta población(13). Las mejoras en la gestión de la anemia han sido objeto de ensayos clínicos con nuevos agentes y regímenes de tratamiento que tratan de demostrar las ventajas potenciales para los pacientes y proveedores de atención médica, sin comprometer la eficacia o la seguridad sobre todo en lo que respecta a las concentraciones de hemoglobina (Hb) y el aumento de la misma en el tiempo, un agente ideal sería proporcionar una corrección leve en las concentraciones de Hb y luego mantenerlas dentro del rango meta en la reducción de la frecuencia de la dosis(14).

RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA

La National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI) definió la pobre respuesta al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis con la presencia de al menos una de estas 3 condiciones:

- i) Cuando hay una disminución significativa en las concentraciones de Hb con una dosis constante de EPO.
- ii) Cuando es necesario un aumento significativo en la exigencia de las unidades de EPO, para preservar cierta concentración de hemoglobina.
- iii) Cuando se tiene un fracaso para elevar las concentraciones de Hb de >11g/dL a pesar de una dosis máxima equivalente a >500 UI/kg/semana (1,15)

El rango de Hb que se recomienda alcanzar es 11-12g/dl. Para ello generalmente es suficiente con administrar dosis iniciales de 50-150 Unidades/kilogramo (U/kg) y posteriormente de mantenimiento 40 U/kg, aún existe debate sobre el momento óptimo para iniciar la terapia con rHuEPO y las concentraciones de Hb que deben alcanzarse(16–18).

Sin embargo el concepto “resistencia a la rHuEPO” es un tema controvertido, se considera una dosis habitual de 50-150 unidades/kg/semana, con esto se esperaría un incremento de 1g/dl/mes de hemoglobina, hasta alcanzar la normalidad. Una ausencia o clara deficiencia de respuesta en 8-12 semanas sugiere la posibilidad de resistencia.

Las causas más comunes de resistencia a la rHuEPO son deficiencia de hierro, hiperparatiroidismo secundario, procesos crónicos inflamatorios y la desnutrición. El déficit de hierro es la principal causa de fallo en la respuesta al tratamiento con rHuEPO, sin embargo no debe olvidarse que los procesos inflamatorios o infecciosos activos pueden bloquear transitoriamente la respuesta a la ferroterapia y por consiguiente a la rHuEPO(19–21).

Por otro lado encontramos que la mortalidad en diálisis permanece alta, encontrando a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte en los pacientes con ERC(22,23). Múltiples mecanismos se han propuesto para explicar la mortalidad cardiovascular en la ERC, encontrando una fuerte asociación entre el desgaste proteínico energético, la caquexia caridaca y las concentraciones elevadas de Interleucina-6 (IL-6) y (Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) (24–26), todos ellos asociados al estado de nutrición.

DESGASTE PROTEÍNICO- ENEGÉTICO (DPE)

La desnutrición proteínico energética ha sido identificada como un problema común en los pacientes con enfermedad renal crónica, reportándose una prevalencia actual del 18 al 70% (8,15,27–29). En el 2010 Espinosa y col. encontraron una prevalencia del estado de nutrición en pacientes en hemodiálisis en donde : 35.5% de la población se encontraba dentro del rango normal 40.8% en desnutrición leve, 13.2 % en desnutrición moderada y 10.5% en desnutrición grave, encontrando al 64.5% de la población en hemodiálisis en algún grado de desnutrición(30) diagnosticada por el índice nutricio de Bilbrey (IB) (31), otras prevalencias han sido reportadas alrededor del mundo y los métodos de diagnóstico han sido distintos , tales como las herramientas Evaluación Global Subjetiva (EGS), Malnutrition Inflammation Score (MIS),Vectores de Impedancia Bioelectrica (VIBE), Índice de Masa Corporal (IMC) entre otros . (Cuadro 3).

El término “desgaste proteínico-energético” se refiere a una condición definida de forma sistemática en función de determinados criterios y refleja la desnutrición y emaciación causada no sólo por la pobre ingesta de nutrientes, sino también por el agotamiento resultante de las condiciones inflamatorias y no inflamatorias que prevalecen en esta población.

Cuadro 3. Prevalencia de desnutrición en pacientes con hemodiálisis

Estudio	PAIS	Tamaño muestra	Edad	Métodos	PREVALENCIA
Ciancarusso et al. 1995	Italia	224 DP 263 HD	60±14 56±15	EGS	42.3%
Cordeiro et al. 2009	Suecia	173 HD	65(51-74)	EGS	43%
Rambod et al. 2009	USA	809 HD	53±15	MIS> 5	46.8%
Espinosa et al. 2010	México	76	46.8±16. 3	EGS IB VIBE	64.5%
Benner et al. 2010	USA	286015 HD	56± 15	MIS> 6	54%
Mazairac et al. 2011	Países bajos, Noruega Canadá	560 HD	64± 14	EGS nPNA<1.0g/kg/d IMC <23 Albúmina <4.0g/dl Creatinina <10mg/dl	17% 53% 25% 58% 62%

Todos ellos asociados con mortalidad en pacientes en terapia de reemplazo renal(23,32–34). Se asocia constantemente el riesgo de muerte en pacientes en hemodiálisis, al aumento de la tasa de catabolismo proteico y la pobre ingesta de alimento, presentando particularmente concentraciones de albúmina sérica por debajo de la normalidad, siendo este uno de los predictores más fuertes de mortalidad(23,26,35). (36).

Sin embargo Lopes y col. estudiaron de manera independiente cada uno de los principales predictores de mortalidad en pacientes con ERC en hemodiálisis en donde encontraron que la *caquexia* presentaba mayor riesgo relativo que cualquier otro indicador, siendo éste de 1.75 con relación a la mortalidad en los mismos, encontrándose por encima de albúmina, IMC y la proteína C reactiva (PCR) (6) (figura 2).

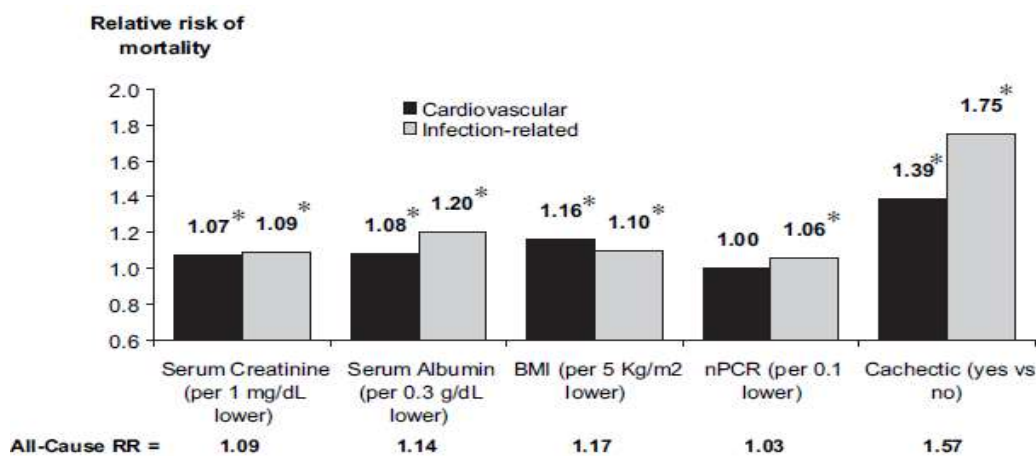


Figura 2. Riesgo relativo ajustado de muerte por causas cardiovasculares e infecciones asociados con los indicadores nutricionales. RR, riesgo relativo. Los riesgos relativos se ajustaron por edad, sexo, raza, comorbilidades, neutrófilos: relación de linfocitos y la diálisis por catéter. p < 0,01
Lopes, A. A. *et al.* Study (DOPPS). *J. Ren. Nutr.* 20, 224–34 (2010)

Varios estudios han demostrado la relación independiente entre los procesos inflamatorios (indicados por una elevada concentración de IL-6) y el riesgo por Mortalidad Cardiovascular, esto asociado a su vez con anorexia y un aumento en el catabolismo proteico(6),. El complejo síndrome desgaste-inflamación puede estar relacionado directamente con la anorexia, los pacientes en HD crónica tienen una elevada prevalencia de DPE, debido a que estas dos condiciones se producen de forma concomitante, se ha hecho referencia a ellas en conjunto con el Síndrome desgaste-inflamación para subrayar las complicaciones ateroscleróticas de esta entidad. A su vez este

síndrome se correlaciona con un peor pronóstico, incluyendo una disminución en la calidad de vida, mayores tasas de hospitalización, anemia y muerte (37) (figura 3).

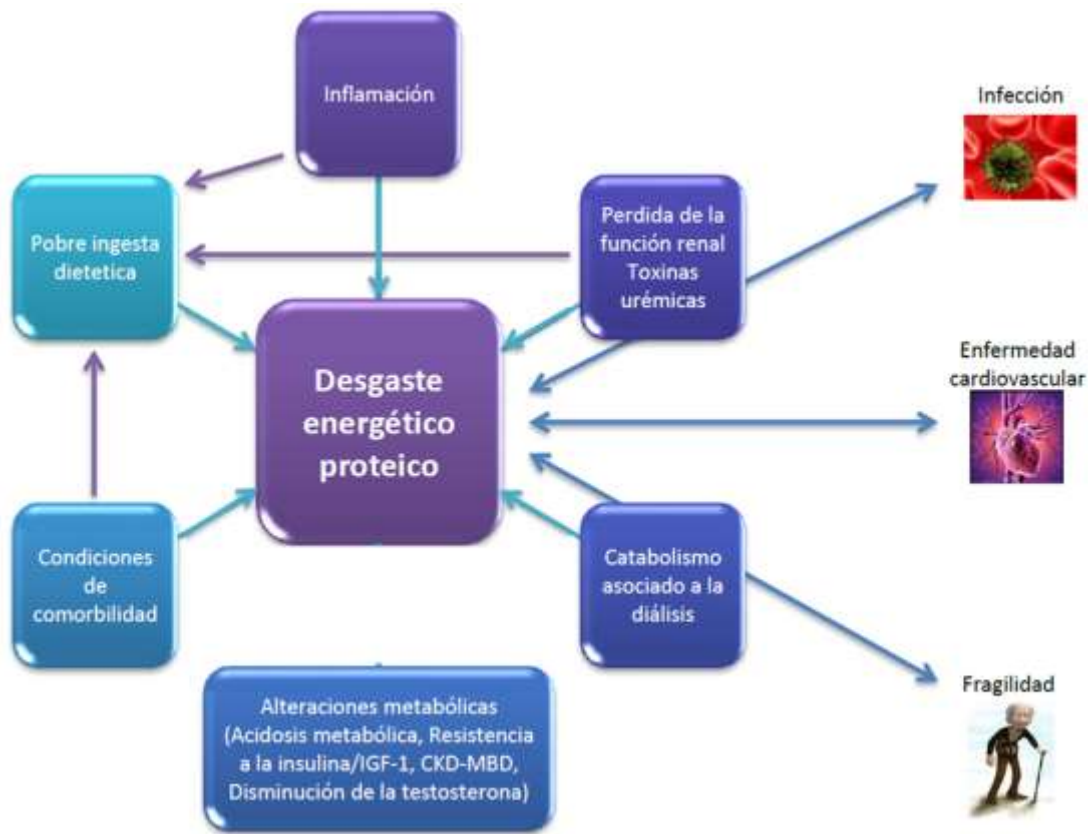


Figura 3.- Representación esquemática de las causas y manifestaciones del síndrome de desgaste-energético-proteico. Fouque, D. *et al.*. *Kidney Int.* 73, 391–8 (2008).

Un apetito anormal puede ser un factor de riesgo en los pacientes en HD para tales resultados desfavorables como una respuesta menor al tratamiento con Eritropoyetina, peor calidad de vida, aumento en las tasas de mortalidad y hospitalización(37).En consecuencia de este, la inflamación puede inducir daño celular endotelial y disfunción endotelial, que predisponen a la formación de la placa aterosclerótica. Es importante considerar que la inflamación puede ser tanto una causa como una consecuencia del DPE(6).

Está bien establecido que la ERC conlleva un riesgo elevado de trastornos inflamatorios y de otras comorbilidades, pero también hay que señalar que el tratamiento de reemplazo de por sí puede aportar factores de riesgo adicionales para la inflamación, tales como la misma diálisis o membranas no bio-compatibles.

La inflamación describe un síndrome con lo cual las concentraciones elevadas de citosinas pro-inflamatorias tales como IL-1, IL-6 y TNF- α son un enlace común entre la inflamación-desnutrición-aterosclerosis.

El papel de las citosinas pro-inflamatorias, agentes anti-citosinas pueden ser útiles para optimizar la eficacia de la rh-Epo en pacientes anémicos con ERC. Otras estrategias terapéuticas potenciales incluyen minimizar la exposición a las causas de la inflamación de diversas comorbilidades, tales como infecciones persistentes y la insuficiencia cardiaca crónica(38). La anemia puede ser uno de los vínculos entre las citosinas pro-inflamatorias elevadas y los malos resultados en los pacientes. Se han propuesto varios mecanismos posibles que unen citosinas con anemia. Estos mecanismos incluyen supresión de la médula ósea de la eritropoyesis, la secreción de eritropoyetina reducida, sangrado intestinal y el metabolismo del hierro alterado(39). Probablemente el mecanismo más importante para la anemia inducida por citosinas pro-inflamatorias es la supresión de la médula ósea de la eritropoyesis(24).

La IL-1 e IL-6 pueden antagonizar la capacidad de eritropoyetina para estimular la proliferación de la médula ósea en cultivo. Los pacientes con anemia por desórdenes crónicos tienen inapropiadamente bajas las concentraciones de eritropoyetina para su grado de anemia y se ha postulado que las citosinas pro-inflamatorias pueden ser la causa de anemia por la inhibición de la secreción de la eritropoyetina(24,25).

METABOLISMO HIERRO

Además parece haber una relación positiva entre las concentraciones de ferritina y marcadores de ferritina que puede actuar para la reacción de una fase aguda. Incluso, las citosinas pueden inducir la síntesis de ferritina en el nivel transcripcional y promover la absorción de hierro también por los hepatocitos. Por lo tanto, el aumento en la producción de ferritina debido a la inflamación, previene la entrega de hierro a los precursores de eritrocitos derivando hierro para la agrupación de almacenamiento retículo-endotelial. Sin embargo, un reciente estudio holandés ha demostrado que la absorción de la mucosa y la transferencia, de hierro fue mucho menor en los pacientes con enfermedad inflamatoria que en pacientes sin una inflamación, en respuesta de fase aguda también puede afectar a la disponibilidad de hierro mediante la reducción de la absorción de hierro en la dieta(40–42).

Como se puede ver el proceso aterosclerótico acelerado de la ERC puede implicar varios procesos interrelacionados, tales como el estrés oxidativo, la disfunción endotelial, calcificación vascular, inflamación, anemia, desgaste y todos ellos susceptibles de intervención. Sin embargo es importante considerar que dada la complejidad de estos procesos el diagnóstico del estado de nutrición en esta población podría ser confuso, y extenso, sin embargo siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Nutrición y Metabolismo Renal (ISNRM) , se han elaborado varias estrategias al respecto.

DIAGNÓSTICO DE DESGASTE PROTEÍNICÓ ENERGÉTICO (DPE)

Se recomienda la evaluación del estado de nutrición mediante herramientas que incluyan la evaluación de la inflamación y los criterios para el diagnóstico del DPE(23,33). Se considera que una mejor forma para evaluar el estado de nutrición en estos pacientes es el uso de índices nutricios compuestos o herramientas validadas para este diagnóstico, ya que este diagnóstico se vuelve más entendible al incluir diversos indicadores, tal es el caso del MIS , que es una herramienta de trabajo que pareciera ser un predictor más sensible y fuerte , para el diagnóstico de DPE en este grupo de pacientes(33,43–46), incluye más componentes que la EGS es práctico y fácil de aplicar. Hoy en día es utilizada para evaluar el estado de nutrición al menos en 100,000 pacientes por año(45). El MIS incluye los componentes originales de la EGS, junto con el IMC, concentración de albúmina de suero, fijación de hierro, que se encuentran disponibles en casi todos los pacientes en diálisis alrededor del mundo(44,45,47). Por lo tanto realizar el MIS en un paciente no necesita pruebas adicionales y no suele imponer costo adicional, sobre todo porque todas las variables suelen estar en los registros del paciente o pueden ser obtenidos directamente del paciente por medio de un breve examen nutricional.

Se realizó un estudio en donde se asoció la calidad de vida y la mortalidad en un periodo de seguimiento a 5 años, se encontró que el riesgo de mortalidad a 1 año aumenta significativamente con pacientes que tienen una puntuación ≥ 4 de la sumatoria total de los ítems del MIS. Se encontró que la predicción del MIS se comporta de manera similar a la de la concentración sérica de IL-6 y algo más alta que la proteína C-reactiva (PCR) . Este hallazgo implica que las concentraciones de PCR y de IL-6 pueden ser reemplazados

fácilmente por el MIS en la práctica clínica diaria para determinar el estado de desgaste-inflamación del paciente y que de tener acceso a ambas herramientas, aumentaría la sensibilidad para diagnóstico de DPE en esta población (23,44,45,48–50)(figura 4).

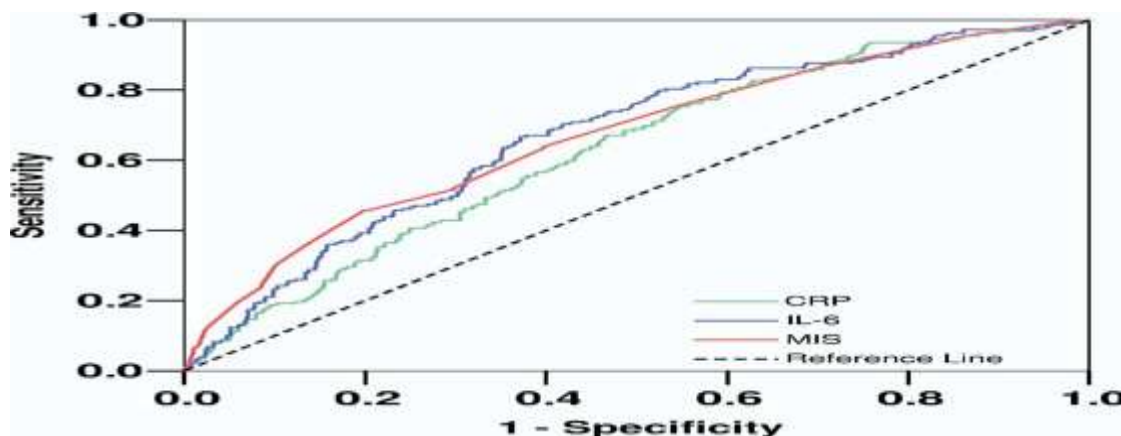


Figura 4. Característica de funcionamiento del receptor (ROC) curvas de probabilidades que se obtuvieron a partir de regresión de riesgos modelos, incluyendo la proteína C reactiva (CRP) nivel, la interleucina Nivel 6 (IL-6), y la malnutrición-inflamación Puntuación (MIS) como variables independientes y todas las causas de mortalidad, la variable dependiente. Rambod, M. *et al.*. *Am. J. Kidney Dis.* 53, 298–309 (2009).

Además de ser un predictor de mortalidad se ha demostrado que el MIS presenta una buena fiabilidad y validez para diagnosticar el DPE en pacientes con ERC que se encuentran en terapia de remplazo renal (TRR), es un instrumento fácil y rápido de aplicar, además es importante resaltar que el MIS considera todos los criterios acordados por la ISRNM para el diagnóstico de desgaste proteínico-energético recientemente en un estudio hecho por nuestro grupo de investigación . se realizó una adaptación cultural del MIS a la población mexicana en donde encontramos que presentaba una correcta consistencia interna, con un CCI = 0.829(51) siendo este totalmente aceptable, por lo cual se sugiere sea una herramienta de uso rutinario para evaluar DPE en población mexicana.

Otra herramienta útil y no invasiva para determinar el estado de nutrición del paciente es mediante el estudio de la composición corporal.

COMPOSICIÓN CORPORAL

El estudio de la composición corporal es imprescindible para comprender el efecto que tienen la dieta, el crecimiento, la actividad física, la enfermedad y otros factores del entorno sobre el organismo. De manera más concreta, constituye el eje central de la

valoración del estado de nutrición , de la monitorización de pacientes con desnutrición aguda o crónica, del diagnóstico y tipificación del riesgo asociado a la obesidad, constituye además de distintas formas y en diferentes grados al diagnóstico, tratamiento y evaluación del estado de nutrición en numerosas especialidades médicas siendo por lo tanto, un área activa de la ciencia básica y la investigación clínica.(52) En la práctica clínica la expansión de los compartimentos líquidos o hiper-hidratación, es definida como aparente cuando está asociada a un aumento de peso de 4-5kg correspondiente, a una expansión de los volúmenes fluidos del 30% (edema aparente). Una expansión de los líquidos de hasta 4-5 kg no es clínicamente identificable a causa de la presión negativa en los tejidos blandos. De tal manera que la literatura ha informado un abordaje nuevo, basado en el vector de impedancia llamado método gráfico RXc, el cual supera las limitaciones convencionales del análisis de impedancia bioeléctrica (IBE) antes mencionadas, ya que no requiere de los componentes corporales ni de ecuaciones de predicción (30,38,52-54).

VECTOR DE IMPEDANCIA MÉTODO GRÁFICO RXc

El método se basa en el análisis de la distribución bivariada del vector de impedancia en una población sana. Dicho método considera a la Resistencia (R) oposición al flujo de la corriente, a través de un cuerpo) y a la Reactancia (Xc desplazamiento de fase de la corriente a medida que pasa a través de las membranas biológicas y las interfaces de tejidos) como miembro del vector de impedancia (Z), así como el ángulo de fase. Los dos componentes de la impedancia estandarizados por la estatura (R/E, Xc/E) se puede representar en coordenadas rectangulares, lo que permite visualizarlos como dos variables que forman la distribución normal bivariada. Las correlaciones entre estas dos variables determinan la forma elipsoidal de la distribución, a lo que se le llama gráfica RXc. Esta distribución normal está realizada en población sana, de la cual se desprenden tres percentiles de referencia o elipses de tolerancia al 50%, 75% y 95% que representan la normalidad de los componentes corporales.(30,52,53,55) (Figura 4A y 4B.)

Es probable que la exactitud se mantenga satisfactoria dentro de la elipse de tolerancia al 75%^{47,48}. El estado nutricional puede ser evaluado por el ángulo de fase (arco tangente de X_c/R) y puede ser interpretado como mayor o menor masa celular. Mediante la evaluación de la impedancia por ángulo de fase y longitud del vector, es posible evaluar la nutrición e hidratación en los pacientes simultáneamente. En los extremos de la composición corporal, se pueden distinguir claramente los cambios hacia la obesidad (vector pequeño, ángulo de fase grande), musculatura (vector largo, ángulo de fase grande), delgadez (vector largo, ángulo de fase más pequeño) y caquexia (vector pequeño, ángulo de fase extremadamente pequeño), la principal ventaja de este método sobre otros métodos de composición corporal es, que permite que la información sobre los cambios tanto de hidratación como tejido pueden ser obtenidas simultáneamente.²³

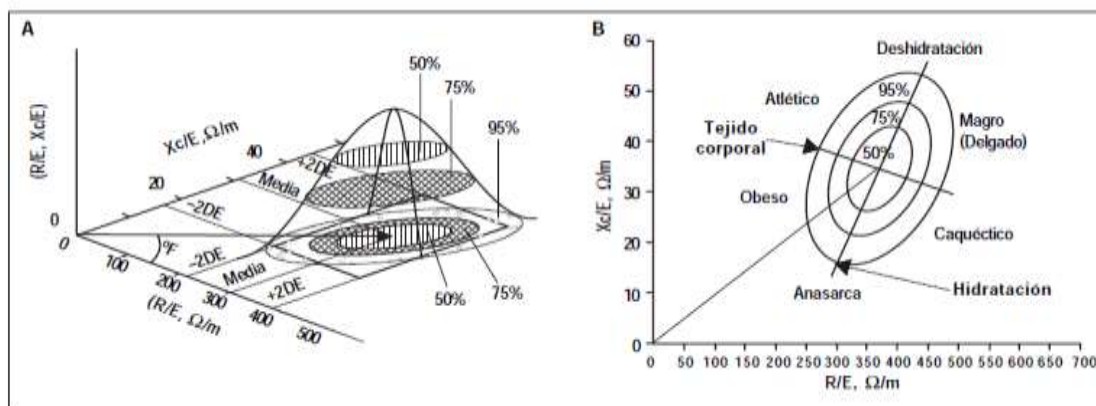


Figura 4A. Análisis de VIBE representada con la gráfica RXc. Los intervalos bivariados de referencia para el sujeto sano adulto en una distribución normal que considera $\bar{x} \pm 2 DE$ a partir de la media de las variables de la impedancia estandarizadas por la estatura (X_c/E , R/E) se representan como elipses de tolerancia al 50,75 y 95%, específicas para cada sexo. Considerando que un vector tiene la probabilidad de situarse dentro de la elipse del 95%, pero fuera del rango de normalidad, por lo tanto en la práctica clínica se considera sólo a las elipses del 50 y 75% como rangos de normalidad. Figura 4B Interpretación cualitativa de la composición corporal obtenida a partir de los vectores de impedancia. Espinosa-Cuevas, *et al. Rev. Investig. Clínica* 59, 15–24 (2007)

Dado que el DPE, la inflamación y anemia son frecuentes en pacientes en hemodiálisis y que una forma de evaluarlo es a través de herramientas tanto de composición corporal como los VIBE y herramientas conjuntas de DPE como el MIS y considerando la respuesta disminuida a los agentes estimulantes de la eritropoyesis que a menudo son causa de la anemia, la literatura reciente ha considerado al complejo síndrome de desgaste-inflamación como un predictor independiente de la disminución de la capacidad de respuesta a los estimulantes de la eritropoyesis en pacientes en hemodiálisis,

Se realizó una búsqueda en la literatura en donde se encontró una gran cantidad de diferencias para evaluar el estado de nutrición, desgaste o caquexia, motivo por el cual los resultados aún no son concluyentes, y la literatura reciente sugiere realizar más investigaciones al respecto.

Puesto que el estado de nutrición se ha considerado como un factor independiente para presentar resistencia al tratamiento con eritropoyetina, los métodos para resistencia a su vez han sido distintos han sido evaluados mediante índices que incluyen la dosis semanal o mensual, dividida entre la concentración de hemoglobina, entre kilogramo de peso, considerando en todas una hemoglobina menor a 12 y 13mg/dl ajustando la dosis siempre según el tratamiento, a su vez se ha considerado el término respuesta satisfactoria o no, según lo estipulado en las guías K-DOQI , las principales limitantes de estos estudios, es que en uno solo consideran el estado de nutrición como índice de masa corporal y el estudio en donde si utilizan el puntaje del MIS es solo una medición transversal, solo existe un estudio en donde consideran la composición corporal medida por VIBE y el ángulo de fase frente a la anemia, sin embargo en este estudio excluyeron a los pacientes con ERC (cuadro 4).

AÑO AUTOR	DISEÑO	POBLACIÓN	OBJETIVO	RESULTADO
López-Gómez 2004(56)	Cohorte 3 años	43 post trasplantados , que inciden en Hd 48.6 ± 14.6 121 sin previa historia de trasplante en Hd 62.9 ± 13.8	Comparar la presencia de la falla renal pos-trasplante en pacientes que inciden en Hd vs pacientes en Hd sin historia de trasplante, que presentan un estado inflamatorio crónico y resistencia a la Epo	Post-trasplante Hb 10.4±1.9 Rh-epo 8862 ± 3924 IRE 16.1 ±9.0 Alb 3.2 ± 0.6 Prealb 25.3 ± 12.1 p<0.0001 PCR 4.1 ± 4.7 p<0.2 Sin trasplante Hb 12.7 ± 1.4 Rh-epo 6380 ± 3706 IRE 8.3 ± 5.5 Alb 3.8 ± 0.4 Prealb 32.3 ± 7.8 p<0.0001 PCR 1.3 ± 1.9 p<0.2

Colín-Ramírez 2006 México(38)	Transversal	132 falla cardiaca 18> años	Identificar si la presencia de anemia y sobrecarga de volumen contribuyen a un peor estado clínico, y calidad de vida en pacientes con falla cardiaca.	Pacientes con Hb 12,33 ± 0.67 p<0.0001 Hct 37.28 ± 2.49p<0.0001 ° Fase 4.65 p< 0.05 Hb 15.09± 1.55 p<0.0001 Hct 45.01 ± 4.70 p<0.0001 ° Fase 5.48 ± 1.17
Kalantar-Zadeh 2009(21)	Cohorte 1 año	580 en HD 59± 15	Identificar los factores predictivos con menor respuesta a los agentes estimulantes de la Epo en pacientes en Hd, para mejorar la anemia y reducir la variabilidad de la Hb.	Resistencia Imc 26.6 ± 6.8 Alb 3.67 ± 0.42 CFTH 192 ± 47 P 5.9 ± 1.7 Hb 14.3 ± 1.3 Dosis epo 33,505 Unidad/sem 11032 Respuesta Imc 25.8 ± 5.6 Alb 3.86 ± 0.34 CFTH 205 ± 40 P 5.6 ± 1.1 Hb 12.0 ± 1.1 Dosis epo 5,506 Unidad/sem 3,346 No muestra sin son o no estadísticamente significativos
Fujikawa 2012(20)	Cohorte 4 meses	2,104 en HD	Investigar presencia de variabilidad en la evolución temporal del Índice Respuesta Eritropoyetina y asociación con mortalidad	Pacientes con mayor dosis Epo hemoglobina 9.4 y menor dosis Hb 11.4 p<0.001 Imc 19.5 mayor dosis Imc 22.4 menor dosis p<0.001
Rattanaso - mpattikul 2013(49)	Transversal del estudio NIED	754 en HD	Asociar marcadores inflamación-nutrición y el MIS a la respuesta a los agentes estimulantes de la Eritropoyesis	Puntaje MIS 4.4±3.4 IRE/hb 177± 64 p<0.001 Puntaje MIS 6.4± 4.5 IRE/hb 1196±499 p<0.001 Puntaje 4.4±3.4 Hb 12.4 Puntaje MIS 6.4± 4.5 Hb 11.4

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La población en hemodiálisis tiene una prevalencia de anemia de 45 % y ésta es considerada como la principal causa de morbilidad en esta población, a su vez se ha encontrado que una de las principales causas de anemia es el déficit de EPO, con lo cual, se esperaría que con la incorporación del tratamiento de la rHuEPO para la anemia, esta prevalencia disminuyera. Sin embargo se ha visto que una parte de los pacientes responde de manera defectuosa e incluso no responde. Existen múltiples factores por los cuales la respuesta al tratamiento con rHuEPO se ve disminuida, tales como deficiencia de hierro, los

procesos inflamatorios y desnutrición entre otros. Por otro lado el DPE se caracteriza, a diferencia de la desnutrición, por anorexia, inflamación, disminución importante de las reservas proteicas musculares, e hipercatabolismo y es necesario considerar este aspecto como un factor causal de la pobre respuesta al tratamiento , ,Es por esto que la literatura reciente sugiere considerar el diagnóstico de desgaste, como un factor independiente al iniciar el tratamiento con agentes estimulantes de la Eritropoyesis, ya que se ha observado que aquellos pacientes que presentan desgaste proteínico energético tienen menor respuesta al tratamiento con eritropoyetina, sin embargo los resultados aún no son concluyentes. Es por ello que se ha planteado la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué relación existe entre el DPE y la respuesta al tratamiento con EPO en adultos con ERC en hemodiálisis pertenecientes a la unidad de hemodiálisis crónica del INNSZ?

JUSTIFICACIÓN

Estudios recientes han demostrado una asociación entre en DPE y la respuesta al tratamiento con EPO, las formas de medirlo han sido diversas, sin embargo se ha encontrado que a mayor desgaste medido por MIS hay una menor respuesta al tratamiento con EPO.

Considerando que el estudio de composición corporal por VIBE es una herramienta importante y con resultados satisfactorios para este mismo diagnóstico, se esperaría que aquellos pacientes con presencia de desgaste, sobre-hidratación o caquexia por esta evaluación tengan una menor respuesta al tratamiento con eritropoyetina .

HIPÓTESIS

Los pacientes con ERC en HD con DPE tienen una respuesta disminuida al tratamiento con rHuEPO, en comparación con aquellos pacientes sin DPE.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre el DPE medido por la herramienta MIS y por vectores de impedancia bioeléctrica y la respuesta al tratamiento con Epo en adultos con ERC en hemodiálisis pertenecientes a la unidad de hemodiálisis crónica del INNSZ

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer las características clínicas de la población determinadas por diagnóstico de MIS

Determinar la relación del puntaje del MIS con las concentraciones de hemoglobina.

Determinar la relación del ángulo de fase con las concentraciones de hemoglobina.

Determinar la relación del diagnóstico de desgaste por MIS con la respuesta al tratamiento con EPO.

Determinar la relación del diagnóstico de desgaste por vectores de impedancia con la respuesta al tratamiento con EPO.

Determinar el riesgo relativo para resistencia a la EPO con presencia o ausencia de desgaste por MIS.

Determinar el riesgo relativo para resistencia a la EPO con presencia o ausencia de desgaste por ángulo de fase.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del Estudio: Estudio de cohortes Retrospectivo

Lugar y tiempo: Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán periodo Enero 2014 -Diciembre 2014

Unidad de muestreo: Expedientes de pacientes pertenecientes a la Unidad de Hemodiálisis Crónica del Instituto.

Tiempo de seguimiento por paciente: 12 semanas

TAMAÑO DE MUESTRA:

Se utilizó la fórmula para comparar dos medias.

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

se estableció un error tipo I del 5% ($\alpha = 0.05$) para una prueba de 2 colas y una potencia estadística del 80% ($1-\beta = 0.80$). En donde sustituimos con lo siguiente:

Z_{α} = Valor de z relacionado con $\alpha = 0.05$, es igual a ≈ 1.96

Z_{β} = Valor de z relacionado con un $\beta = 0.20$ (poder de 80%), es de ≈ -0.84

$$DE = 1.2$$

μ_1 = Media 12.4 de hemoglobina en pacientes sin desgaste

μ_2 = Media 11.4 de hemoglobina en pacientes con desgaste

$$n = 2 \left[\frac{(1.96 - (-0.84))1.2}{12.4 - 11.4} \right]^2 = 22.57 + 20\% \approx 27 \text{ por grupo } 54 \text{ en total}$$

Considerando nuestra hipótesis, que es encontrar un cambio tanto en las concentraciones de hemoglobina como en el índice de respuesta a la eritropoyetina y ambos cálculos son aplicables para nuestro objetivo decidimos estudiar a 54 pacientes y quedarnos con el mayor cálculo del tamaño de muestra.

Población de estudio

Criterios de inclusión:

Pacientes en Hemodiálisis Crónica

Adultos de 20 a 69 años

Con $Kt/V > 1.2$ y/o $URR > 65\%$

Pacientes que tengan prescripción de EPO y la aplicación sea dentro de la unidad

Criterios de exclusión:

Pacientes que estén recibiendo tratamiento de inducción a la remisión.

Pacientes con prótesis metálicas que puedan interferir en la medición de la impedancia eléctrica

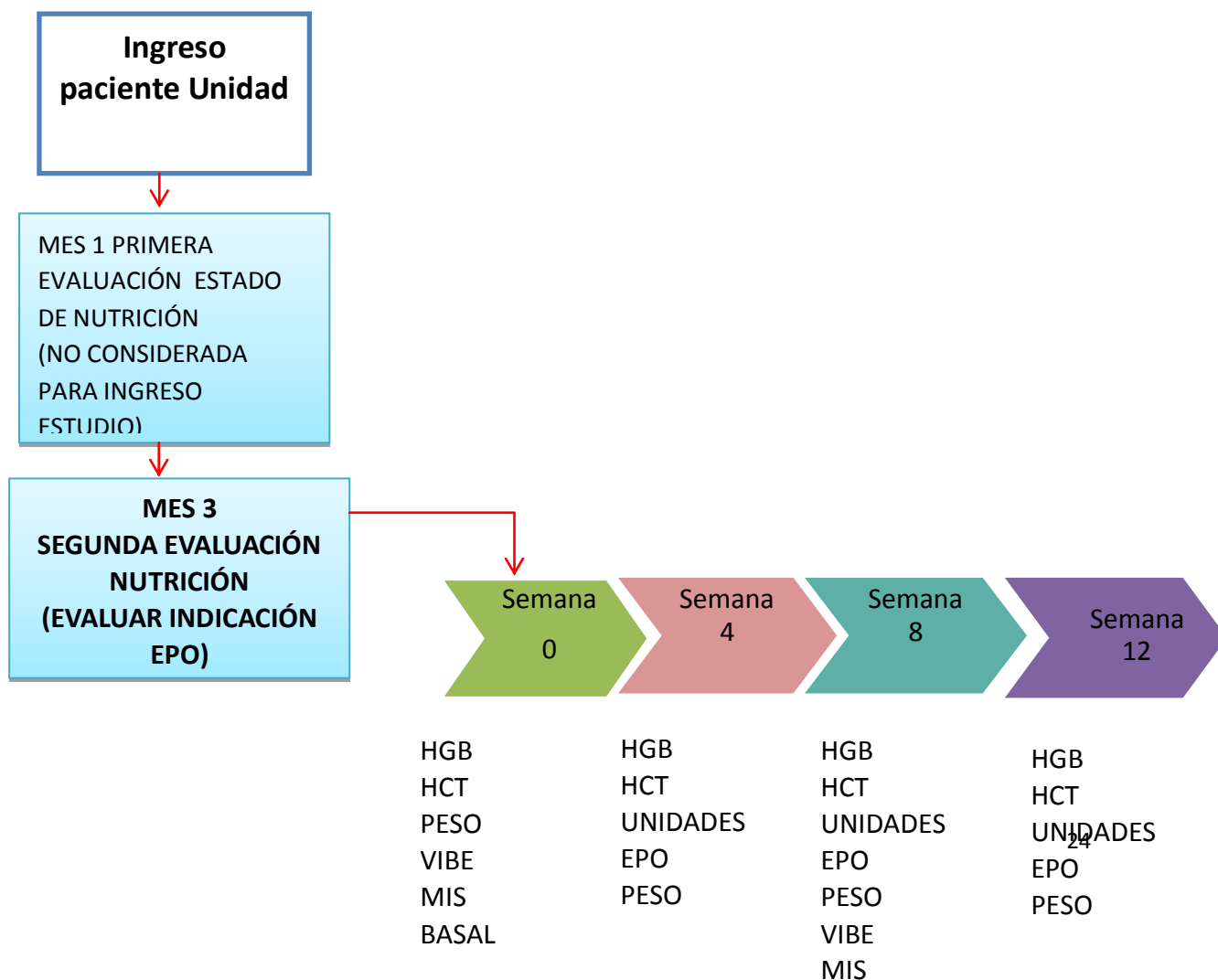
Pacientes con enfermedad infecciosa activa, que hayan estado en urgencias u hospitalización 3 meses previos

Pacientes que no acudan a muestra de laboratorios

Criterios de eliminación:

Pacientes que fallezcan durante el periodo de estudio

.DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO



TIEMPO 0 Se revisaron todos los expedientes de los posibles sujetos que pudieran ser incluidos dentro del estudio. Se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios

TIEMPO 1 Para el ensamble de la cohorte se tomó en cuenta el puntaje total del último MIS, en donde aquellos participantes que tuvieran un puntaje mayor a 6 serían considerados con DPE, mientras que aquellos que de la sumatoria total de los ítems tuvieran un puntaje igual o menor a 6 serían considerados SIN DPE, quedando de esta manera la población dividida en 2 cohortes.

Se dio un seguimiento de 12 semanas a cada uno de los participantes en donde a partir de la indicación de EPO, se consideró el diagnóstico o no de DPE, tanto por MIS, como por vectores de impedancia bio-eléctrica. Además de recabar los últimos resultados de laboratorio, así como el diario de aplicaciones de EPO al final de la sesión de hemodiálisis, de cada uno de los participantes.

TIEMPO 2 Finalmente tras el seguimiento se consideraron para el análisis todos aquellos pacientes que fueron incluidos en el estudio, tomando nuevamente, los datos de la última impedancia, MIS y concentraciones de hemoglobina.

RESPUESTA A LA EPO

Para considerar la respuesta satisfactoria al tratamiento con Epo, fueron consideradas la presencia de al menos una de estas 3 condiciones: una significativa disminución en las concentraciones de Hb con una dosis constante de EPO, un aumento significativo en la exigencia de las unidades de EPO, para preservar cierta concentración de Hb o cuando el paciente no alcanzó las concentraciones de hemoglobina de $>11\text{g/dL}$ a pesar de una dosis máxima equivalente a $>500\text{ UI/kg/semana}$, según lo descrito por la K-DOQI y nuevamente sustentado en KDIGO 2012 (1,57)

ANTROPOMETRIA

Se consideraron mediciones antropométricas (estatura, peso, circunferencia de brazo y pliegues cutáneos como bicipital, tricipital, subescapular y suprailíaco), con estos datos se

estimó el índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal total y circunferencia muscular de brazo.

MALNUTRITION INFLAMATION SCORE (MIS)

Se evaluó el estado de nutrición mediante la herramienta MIS), que de acuerdo a la clasificación obtenida a través del puntaje asignado, se definieron las categorías de la siguiente manera: Presencia de desgaste, ausencia de desgaste, de igual manera se consideró con el puntaje total de la sumatoria de los ítems (12,45,46,49,51). Este método incluye signos clínicos, bioquímicos y parámetros antropométricos: (a) Historia médica 1.- pérdidas en el peso seco, 2.- ingesta dietética, 3.- síntomas gastrointestinales, 4.- capacidad funcional, 5.- comorbilidad según tiempo en diálisis, (B)Examen Físico 6.- pérdida de los depósitos de grasa o pérdida de grasa subcutánea, debajo del ojo, bíceps, tríceps, 7.- signos de pérdida de masa magra; clavícula, escapula, hombros o cuádriceps, (C) IMC 8.- índice de masa corporal, (D) parámetros bioquímicos 9.- albúmina y 10 capacidad de fijación de hierro o transferrina. La clasificación data de: 0,1 y 2 estado de nutrición normal, 3 a 4 desnutrición leve, 5,6 y 7 desnutrición moderada y 8> desnutrición grave, sin embargo para fines de estudio y considerando los trabajos previos, se considerará la media de 6 para el puntaje total del MIS(49)

COMPOSICIÓN CORPORAL

Los pacientes en su evaluación de rutina son evaluados por un análisis de IBE entre 10 y 20 minutos después de la sesión de hemodiálisis. Para la medición de la IBE, se colocan dos “electrodos emisores” por los cuales se hace pasar una pequeña corriente alterna, conformando así un circuito bioeléctrico en donde el componente principal es el cuerpo humano. Simultáneamente, se ponen en contacto con el cuerpo otros dos electrodos, llamados “electrodos sensores” que miden el voltaje producido por el flujo de corriente alterna entre los dos puntos del cuerpo humano donde están localizados dichos electrodos sensores. El vector IBE (BIVE) es usado para determinar el estado de desgaste e hidratación. Aquellos pacientes cuyos vectores cayeron al lado derecho de las elipses de referencia de la población mexicana fueron considerados como pacientes con desgaste, de igual manera se consideró el ángulo de fase de manera cuantitativa e independiente al vector.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se registraron los estudios de rutina tales como eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos , glucosa, nitrógeno ureico, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, albúmina , al inicio y al final del estudio, respecto al perfil de hierro, Hormona paratiroidea y ferritina se realiza un perfil a los pacientes cada 2 o 3 meses aproximadamente según la indicación médica, por lo que estos datos se obtuvieron con un margen ± 2 meses a la inclusión del paciente en el estudio.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina	por interrogatorio directo	Femenino, masculino	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos al inicio del estudio	Años	Cuantitativa Continua
Desgaste proteínico Energético MIS (Índice desnutrición-inflamación)	Condición definida de forma sistemática en función de determinados criterios y refleja la desnutrición y emaciación causada no solo por la pobre ingesta de nutrientes, sino también por el agotamiento resultante de las condiciones inflamatorias y no inflamatorias	Por puntaje total Por diagnóstico	Sumatoria simple de los ítems 0-30 0-6 estado nutrición normal >7 desgaste	Cuantitativa continua Cualitativa nominal
Desgaste proteínico Energético Vector de impedancia bio-eléctrica	Condición definida de forma sistemática en función de determinados criterios y refleja la desnutrición y emaciación causada no solo por la pobre ingesta de nutrientes, sino también por el agotamiento resultante de las condiciones inflamatorias y no inflamatorias	Mediante la evaluación de la impedancia por ángulo de fase y longitud del vector, es posible evaluar la nutrición e hidratación pacientes simultáneamente	Cuadrante inferior laterales derecho, fuera elipse tolerancia 75 %	Cualitativa nominal
		R (resistencia) Xc (reactancia) °F (ángulo de fase)	Ohms °	Cuantitativa continua
		por diagnóstico ángulo de fase	0-4.9° desgaste ≥5° bien nutrido	Cualitativa nominal
Eritropoyetina Recombinante humana	Sustancia sintética capaz de estimular la producción de globulos rojos e incrementa el hematocrito.	Sustancia sintética capaz de estimular la producción de globulos rojos e incrementa el hematocrito	Unidades por mes	Cuantitativa continua
Respuesta Eritropoyetina	Relación entre el nivel de Hemoglobina y dosis de Eritropoyetina.	Índice de resistencia a la eritropoyetina (unidades/kgpeso/semana 350) Sin cambios en la concentración de hemoglobina.	Respuesta Resistencia	Cualitativa nominal

Hemoglobina	Proteína transportadora de oxígeno de los eritrocitos	Determinación de concentración de hemoglobina en sangre por método de espectrofotometría automatizada 12-16 normal < 12 anemia	g/dl	Cuantitativa continua
Hiperparatiroidismo secundario Grave	Alteración en el equilibrio del calcio que progresa a medida que disminuye la función RENAL ocasionando un aumento en la producción de PTH en un intento por mantener estables los niveles de dicho elemento. El estímulo continuo causa que las glándulas paratiroides trabajen en exceso.	Concentraciones de PTH superiores a 800 picogramos por mililitro pg/mL	Presencia Ausencia	Cualitativa nominal
Glucosa sérica	Concentración sérica de glucosa colesterol de una muestra de sangre del sujeto en ayuno medido en cada visita	Concentración sérica de glucosa	mg/dL	Cuantitativa continúa

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva, las variables continuas serán presentadas en medias aritméticas y desviación estándar, para aquellas con distribución normal, o como medianas o rango inter-cuartil. Se realizó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar la distribución de los datos. Para poder determinar si existían diferencias estadísticas entre los grupos se realizó la prueba de χ^2 para las variables cualitativas, para las cuantitativas U de Mann Whitney o prueba t de Student según su distribución. Para determinar la relación del puntaje del MIS con el índice de respuesta a la EPO se realizó una correlación de Spearman. Para determinar la relación del diagnóstico del MIS con el índice de respuesta a la EPO se realizó una χ^2 considerando el diagnóstico dicotómico.

Finalmente para determinar la relación del ángulo de fase con el índice de respuesta a la eritropoyetina, se realizó una correlación de Pearson y se estimó el riesgo relativo frente a la respuesta satisfactoria o no al tratamiento y las elipses de confianza de los vectores de impedancia fueron comparadas con la prueba T^2 de Hotelling. Se tomó una $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

ASPECTOS ÉTICOS:

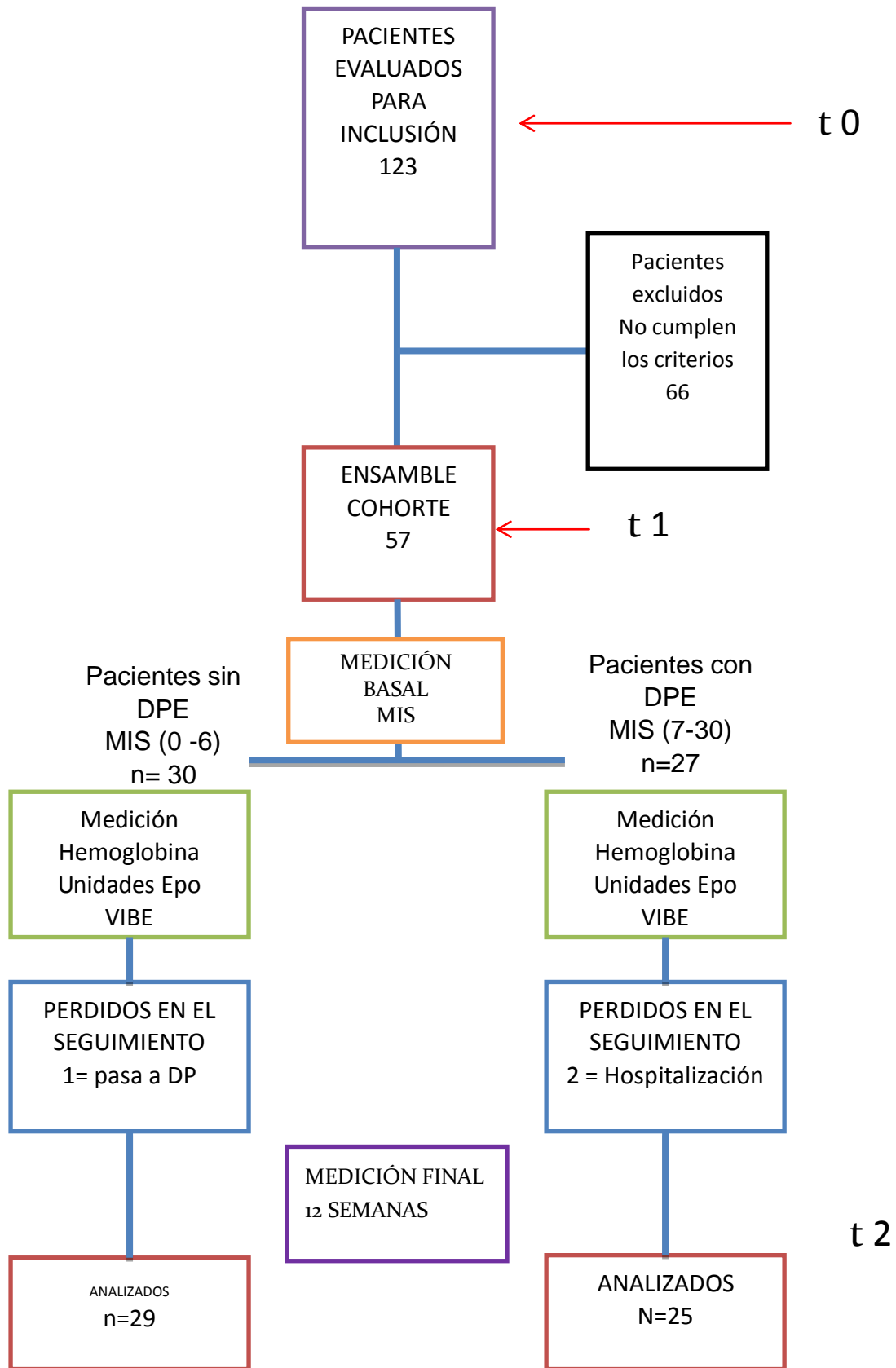
El presente estudio se ajusta a lo estipulado por el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación médica mundial en las declaraciones de Helsinki (1964) y las modificaciones adoptadas por la XXIX asamblea mundial en Tokio (1975) en cuanto a investigación biomédica con sujetos humanos.

Además, cumple con las normas éticas y se ajusta a lo estipulado por el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación médica mundial, comprometiéndolo al investigador a ser confidencial conforme a los datos obtenidos y futuras publicaciones.

El protocolo fue aceptado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán el 9 de Febrero 2015 con número de acuerdo 1407.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 123 expedientes de pacientes pertenecientes a la unidad de hemodiálisis crónica de la institución, durante los meses enero-diciembre 2014, de los cuales se excluyeron 66 pacientes por las siguientes causas; 23 no tuvieron prescripción de eritropoyetina durante el tiempo que permanecieron en la unidad, 1 paciente no acudió a toma de laboratorios cuando se le indicó el tratamiento con eritropoyetina, 6 por ser adultos mayores de 70 años, 2 por tener placa metálica que limitaba la medición de la bioimpedancia, 1 porque la aplicación de eritropoyetina es realizada fuera de la unidad y no se tiene la total certeza de su aplicación, 16 tuvieron una estancia menor a 3 meses, 2 a pesar de la indicación médica no tuvieron aplicación del tratamiento, 12 presentaron hospitalizaciones recurrentes, 1 falleció y finalmente 2 se encontraban en tratamiento de inducción a la remisión y tuvieron recuperación después de más de 3 meses de tratamiento.



Se incluyeron 57 pacientes atendidos de forma consecutiva en la Unidad, de los cuales 30 no presentaron desgaste y 27 si lo presentaron (cuadro 5). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas, en las variables; peso (60.9 ± 13.53 vs 51.15 ± 11.30 $p < 0.009$) e IMC (22.92 ± 4.52 vs 20.09 ± 2.58 $p < 0.006$) entre ambos los grupos.

Con respecto a las características bioquímicas en la población de estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de creatinina y albúmina principalmente (cuadro 6).

Cuadro 5. Características generales de la población

VARIABLE (%)	SIN DESGASTE n=30 (52.63)	DESGASTE n=27 (47.36)	Valor p
EDAD (años)	31.5 (20-69)	28 (19-67)	0.772
TIEMPO EN HD (meses)	5 (3-24)	4 (3-24)	0.222
PESO (kg)	60.9 ± 13.53	51.15 ± 11.30	0.009
ESTATURA (metros)	1.61 ± 0.08	1.58 ± 0.96	0.226
IMC (kg/m ²)	22.92 ± 4.53	20.09 ± 2.58	0.006
KTV	1.57 ± 0.33	1.78 ± 0.38	0.366
CTFH mg/dl	280.18 ± 117.74	229.40 ± 56.45	0.075
URR %	78.01 ± 10.46	78.05 ± 9.19	0.884

Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar, las no paramétricas como porcentajes o rangos inter-cuartiles
 * Las variables categóricas se compararon mediante pruebas de χ^2 , y las variables continuas se compararon mediante pruebas t o Mann-Whitney U-test o prueba de Kruskal-Wallis, según la variable.

Cuadro 6. Características bioquímicas basales de la población

VARIABLE	SIN DESGASTE n=30	DESGASTE n=27	Valor p
Creatinina (mg/dl)	10.01 ± 3.93	7.94 ± 4.15	0.040
Sodio (mmol/L)	137.97 ± 4.42	138.30 ± 3.39	0.802
Potasio (mmol/L)	5.20 ± 0.69	4.93 ± 0.99	0.278
Fósforo (μ g/L)	5.12 ± 1.61	4.88 ± 2.21	0.560
Albúmina (g/dl)	3.55 ± 0.40	3.17 ± 0.52	0.003
Glucosa (mg/dl)	102 (72 -571)	109 (71-597)	0.272
Ac. Úrico (mg/dl)	7.85 ± 2.59	7.7 ± 1.96	0.714

Hemoglobina (g/dl)	9.13 ± 1.78	9.24 ± 1.28	0.908
Hematocrito (%)	27.90 ± 5.53	28.29 ± 4.04	0.887
PTH (pg/mL)	357.80 (112.8-1126.1)	276.5 (104-1005)	0.967

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar, las no paramétricas como medianas o rangos inter-cuartiles * Las variables categóricas se compararon mediante pruebas de χ^2 , y las variables continuas se compararon mediante la pruebas T o U de Mann-Whitney, según la variable.

Como se puede observar los pacientes que no presentan desgaste por MIS tienen concentraciones de creatinina mayores que aquellos que si lo tienen. Nuestros resultados confirman cómo la creatinina que se ha documentado como un buen marcador de masa magra en pacientes con HD, se asocia con el diagnóstico de desgaste, siendo la concentración de creatinina mayor en pacientes sin desgaste. Como era de esperarse también la albúmina se encuentra más elevada en pacientes sin desgaste que en aquellos que tienen esta condición patológica (3.55 ± 0.40 vs 3.17 ± 0.52 g/dl $p < 0.003$). Cabe destacar que en los resultados basales no se encontraron diferencias significativas tanto de hemoglobina, como de hematocrito, , así como en el Hierro Sérico, capacidad insaturada de fijación, capacidad total de fijación de hierro y transferrina lo que permite estudiar dos grupos prácticamente homogéneos (Cuadro 7)

Cuadro 8. Perfil de Hierro según diagnóstico basal de DPE por MIS

VARIABLE	SIN DESGASTE ± DE n=26	DESGASTE ± DE n=26	Valor p
Hierro Sérico µg/dL	62(46-81.5)	56 (41-105.75)	0.884
Capacidad Insaturada de Fijación	181.04 ± 64.13	159.15 ± 63.22	0.221
Capacidad total de fijación	251.01 ± 54.49	234.76 ± 48.79	0.263
Índice de saturación de transferrina	25.5 (17.06-43.25)	26.46 (17.54- 45.56)	0.721

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar, las no paramétricas como medianas o rangos inter-cuartiles * Las variables categóricas se compararon mediante pruebas de χ^2 , y las variables continuas se compararon mediante la pruebas T o U de Mann-Whitney, según la variable

Cuadro 8. RESULTADOS BASALES DE IMPEDANCIA DE LA POBLACION POR ESTADO DE NUTRICION (MIS)

VARIABLE	SIN DESGASTE ± DE	DESGASTE ± DE	Valor p
HOMBRES			
	<i>n=12</i>	<i>n=12</i>	
Resistencia R (Ohms)	509.21± 104.96	582.27 ± 134.31	0.138
Reactancia Xc (Ohms)	50.42 ± 14.34	44.34 ± 16.18	0.451
° Fase °F (°)	5.67 ± 1.24	4.38 ± 1.36	0.018
Resistencia/altura (Ohms/metros)	306.60 ± 64.65	359.93 ± 95.17	0.118
Reactancia/altura (Ohms/metros)	30.38 ± 8.66	28.13 ± 12.81	0.609
MUJERES			
	<i>n=18</i>	<i>n= 15</i>	
Resistencia R (Ohms)	640.85 ± 109.34	711.63 ± 116.83	0.102
Reactancia Xc (Ohms)	52.68 ± 18.91	48.51 ± 19.01	0.241
° Fase °F (°)	4.61 ± 1.12	4.13 ± 1.57	0.146
Resistencia/altura (Ohms/metros)	407.78 ± 64.53	469.31 ± 77.87	0.033
Reactancia/altura (Ohms/metros)	33.89 ± 11.63	31.81 ± 12.35	0.643

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar.

* Las variables se compararon mediante pruebas t o Mann-Whitney U-test o el test Kruskal-Wallis, según la variable.

Respecto a las propiedades eléctricas del cuerpo de la población por género medidas por impedancia bio-eléctrica se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el ángulo de fase de los hombres (5.67 ± 1.24 vs 4.30 ± 1.22 $p < 0.008$) (cuadro 8) .Se puede observar que tanto en hombres como en mujeres la resistencia es ligeramente inferior en los pacientes sin desgaste, indicando mayor musculatura, sin llegar a ser estadísticamente significativa.

Al final del seguimiento se perdieron tres pacientes, 2 fueron hospitalizados después de haber entrado al estudio y uno pasó a Diálisis Peritoneal, quedando un total de 54 pacientes para el análisis. Para determinar la relación del puntaje del MIS con la respuesta al tratamiento a la EPO se realizó una correlación de Spearman entre el puntaje total de MIS y las concentraciones de Hemoglobina finales, encontrándose una correlación inversa entre las variables ($r = -0.389$ $valor p < 0.003$) lo que indica que a mayor puntaje de MIS, menor es la concentración de hemoglobina al final del periodo de estudio, de igual manera se realizó una correlación entre las concentraciones finales de hematocrito y puntaje total del MIS encontrando la misma correlación inversa entre ambas variables ($r = -0.368$ $valor$

p <0.005), mientras que para determinar la misma relación con el ángulo de fase se realizó una prueba de Pearson (**r= 0.254 valor p <0.059**) en donde se encontró una correlación positiva para el ángulo de fase, sin presentar significancia estadística, indicando que entre mayor sea el ángulo de fase, mayores serán las concentraciones de hemoglobina; respecto al ángulo de fase y hematocrito se encontró una correlación positiva (**r= 0.227 valor p <0.092**).

Al buscar la relación entre la respuesta al tratamiento con EPO en aquellos pacientes sin DPE por MIS (Figura 5), se encontró que de 30 casos analizados 12 (21.4%) respondieron de manera satisfactoria, mientras que 18 (32.14%) no respondieron al tratamiento. Por otro lado en aquellos pacientes con diagnóstico de DPE por MIS de un total de 26 casos analizados, 5 pacientes (8.9%) si respondieron al tratamiento, mientras que 21 (37.5 %) no respondieron al tratamiento con Epo.

Por otro lado en aquellos pacientes con diagnóstico de DPE por MIS de un total de 26 casos analizados, 5 pacientes (8.9%) si respondieron al tratamiento, mientras que 21 (37.5%) no respondieron al tratamiento con EPO (figura 5), sin embargo estas diferencias no presentaron significancia estadística ($p < 0.092$)

Posteriormente al estimar el riesgo relativo (RR) para respuesta satisfactoria al tratamiento con eritropoyetina, se obtuvo que aquellos pacientes que tienen un puntaje de 0 a 6 por MIS (sin desgaste) es considerado como factor protector frente al tratamiento con EPO, sin embargo no presenta significancia estadística (**RR = 0.743 (IC 95% 0.525- 1.051)**)

Por otro lado al estimar el RR para respuesta satisfactoria al tratamiento con eritropoyetina, según el diagnóstico de DPE obtenido por el ángulo de fase, considerando como punto de corte ángulo de fase < 5 como diagnóstico de DPE y ángulo de fase ≥ 5 sin DPE, se obtuvo que no presentar el diagnóstico de caquexia por vectores de impedancia bioeléctrica es considerado un factor protector frente a la respuesta al tratamiento con Epo (RR= 0.783 (IC 95% 0.55-1.115).

Respecto a la prueba de hipótesis, se evaluaron las concentraciones de hemoglobina, al inicio o medición basal, a la semana 4, a la semana 8 y tras concluir la semana 12, encontrando una mejoría estadísticamente significativa únicamente en aquellos pacientes

sin desgaste diagnosticado por MIS , respecto a los cambios en la concentración de Hgb según diagnóstico por °Fase, se encuentra que la concentración de Hgb está en ascenso de manera constante sin embargo no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, respecto a los cambios en la concentración de hemoglobina en aquellos pacientes sin diagnóstico de DPE , se encuentra una diferencia significativa entre los grupos, sin embargo los cambios van en ascenso y descenso. (Cuadro 9)

VARIABLE	Hgb basal g/dl	Hgb mes 1 g/dl	Hgb mes 2 g/dl	Hgb final g/dl	Valor p
NO DPE (MIS 0-6)	9.1± 1.75	9.8 ± 1.79	9.9 ± 1.99	10.17 ± 1.88	<0.001
DPE (MIS >6)	9.11± 1.55	9.21 ±1.56	9.25 ±1.46	9.06 ± 1.65	0.230
DPE ° FASE 0-4.9	8.99 ± 1.85	9.39 ± 1.79	9.43 ± 1.92	9.67 ± 1.92	0.180
NO DPE ° FASE ≥ 5	9.28 ± 1.29	9.73 ± 1.58	9.89 ± 1.51	9.60 ± 1.48	0.032

De igual manera se realizó una correlación entre la respuesta satisfactoria al tratamiento con EPO y el ángulo de fase se encontró una $r= 0.246$ valor $p 0.07$ sin presentar significancia estadística, en cuanto al valor del MIS final y la respuesta al tratamiento con EPO se encontró una correlación inversa $r= -0.387$ valor $p 0.003$ siendo esto estadísticamente significativo, Posteriormente se realizó una regresión logística para conocer la predicción de respuesta al tratamiento con ambas herramientas en donde se encontró que por cada aumento en el ángulo de fase de 0.5° aumenta la probabilidad de presentar una respuesta satisfactoria al tratamiento del 50% OR 1.56 IC 95% 1.022-2.39 (cuadro 10)

Cuadro 10. Regresión logística ° fase frente a la respuesta al tratamiento con EPO

	B	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95.0% para EXP(B)	
	Inferior	Inferior	Superior	Inferior		Inferior	Superior
°fase_FINAL	.447	4.235	1	.040	1.564	1.022	2.394
Constante	-3.150	6.676	1	.010	.043		

Por otra parte al evaluar la predicción del puntaje total del MIS respecto a la respuesta al tratamiento con EPO, se realizó una regresión logística (Cuadro 11), se encontró que por cada disminución del 0.4 en el puntaje total del MIS, este es considerado como factor protector frente al tratamiento con EPO en un 35% siendo estos resultados estadísticamente significativos OR 0.65 IC 95% 0.471 -0.898).

Cuadro 11. Regresión logística puntaje total MIS frente a la respuesta al tratamiento con EPO

	B	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95.0% para EXP(B)	
	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
MISTOTAL_FINAL	-.429	6.828	1	.009	.651	.472	.898
Constante	1.265	2.603	1	.107	3.542		

Considerando que uno de los factores previamente descritos en la literatura que predisponen a tener una respuesta disminuida al tratamiento o bien considerados como factores predisponentes a la resistencia es el aumento en la presencia de la PTH, se realizó una regresión logística (Cuadro 12) para evaluar posible confusión, sin embargo no se encontró ninguna asociación.

Cuadro 12. Regresión logística concentraciones en PTH frente al tratamiento con EPO

	B	Wald	gl	Sig.	OR	I.C. 95.0% para EXP(B)	
	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
pthpgMI1288	.000	.000	1	.995	1.000	.998	1.002
Constante	-.744	1.453	1	.228	.475		

Finalmente, al analizar el estado de nutrición y composición corporal por vectores de impedancia bioeléctrica, mediante las mediciones de impedancia convencional (resistencia (R), reactancia (Xc), y ángulo de Fase °F, para poder graficar los vectores de impedancia bioeléctrica (VIBE), normalizados en Z-score, es decir, Z (R) y Z (Xc), se encontró que los pacientes con Resistencia a la EPO tienen un desplazamiento sobre el lado derecho del eje corto del vector por afuera del percentil 75% de las elipses de tolerancia

indicando cierta tendencia hacia la caquexia, (Test $T^2 = 3.1$ $p < 0.23$) en la medición basal, lo cual coincide también con los resultados obtenidos por la herramienta MIS con resistencia a la EPO, mientras que los pacientes que tienen buena respuesta al tratamiento con EPO son aquellos pacientes que tienen buen estado de nutrición e hidratación de acuerdo a los vectores de impedancia (Fig. 6) evidenciadas por una elipse de tolerancia dentro de los percentiles de normalidad (50% y 75%); sin embargo al hacer la medición a los 2 meses de la composición corporal, se encontró nuevamente que aquellos pacientes con Resistencia a la EPO tienen un desplazamiento sobre el lado derecho del eje corto del vector por afuera del percentil 75% de las elipses de tolerancia, indicando cierta tendencia a la caquexia (Test $T^2 = 5.3$ $p < 0.83$) figura 7.

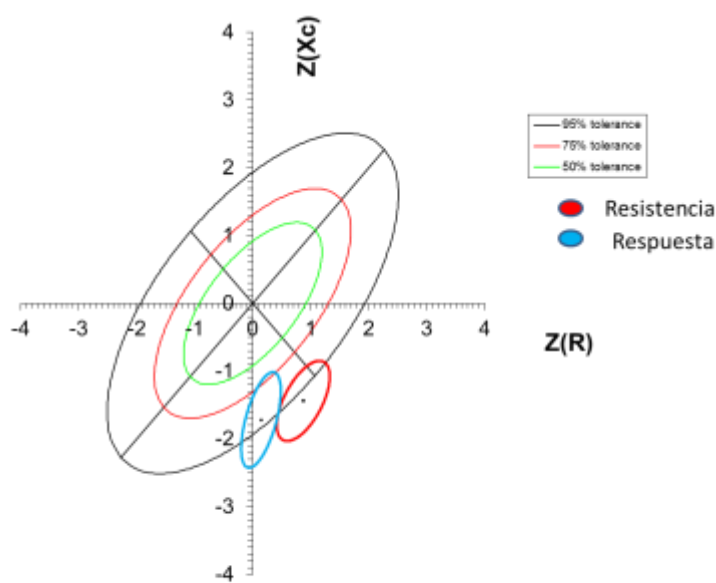


Figura 6. Score Z de Vectores de Impedancia de acuerdo a la respuesta a la EPO según diagnóstico basal . Test $T^2 = 3.1$ $p < 0.23$

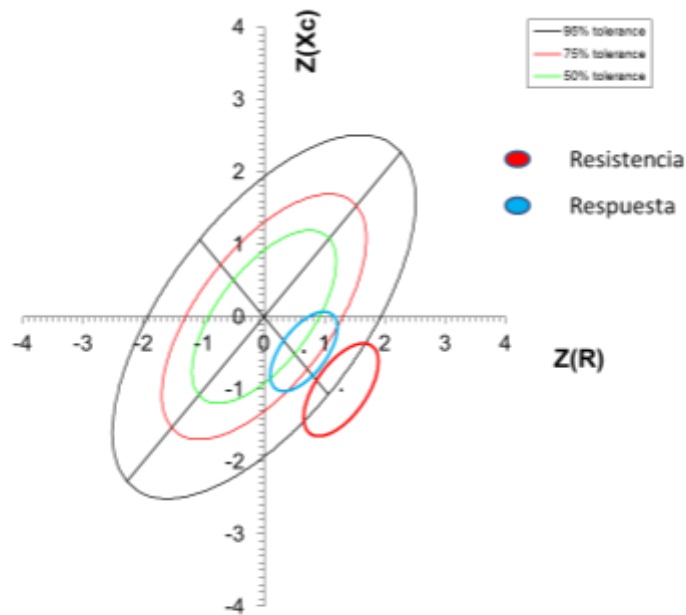


Figura 7. Score Z de Vectores de Impedancia de acuerdo a la respuesta a la EPO según diagnóstico final . Test $T^2 = 5.3$ $p < 0.083$

DISCUSIÓN

El tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica ha evolucionado debido a la incorporación de la Eritropoyetina recombinante humana como parte del tratamiento principal. Se ha reportado que más del 90% de los pacientes responden al tratamiento, sin embargo existe un gran número de factores que bloquean o disminuyen la respuesta al tratamiento considerándolo como una resistencia(39).

Las causas más comunes reportadas son deficiencia de hierro, hiperparatiroidismo secundario, procesos crónicos inflamatorios y la desnutrición. El déficit de hierro aparece como la principal causa de fallo en la respuesta al tratamiento con rHuEPO, sin embargo no debe olvidarse que los procesos inflamatorios o infecciosos activos pueden bloquear transitoriamente la respuesta a la ferrotterapia y por consiguiente a la rHuEPO(19–21). Es por ello que se sugiere evaluar el DPE término propuesto por la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo se refiere a las múltiples alteraciones nutricionales y catabólicas que se producen en la Enfermedad Renal Crónica, asociados a Morbilidad y

Mortalidad. Aunque la ingesta insuficiente de alimentos debido a la falta de apetito y las restricciones dietéticas contribuyen, se requieren otros factores para desarrollar el síndrome de DPE, como son las alteraciones inducidas por la uremia, como el aumento del gasto energético, inflamación persistente, acidosis y múltiples trastornos endocrinos que hacen que un estado de hiper-metabolismo que conduce a un exceso de catabolismo de los músculos y la grasa(58)

Existen varios estudios que evalúan la respuesta a la Epo, mediante diversos factores, sin embargo muy pocos tienen como objetivo principal evaluar el estado de nutrición, por lo que la mayoría de los estudios incluyen la medición del estado nutricional mediante variables aisladas. Dentro de los estudios que hablan de las variables aisladas del estado de nutrición está el de Kudoh y cols. en donde evaluaron el efecto de la Carnitina como terapia frente a la respuesta con Epo, en donde encontraron que menos del 50% de los pacientes estudiados, si respondieron al tratamiento con Epo más carnitina, presentando una concentración de albúmina sérica de 3.7 ± 0.2 vs $3.6 \pm .02$ g/dL con los que no respondieron sin ser estadísticamente significativas dichas diferencias (59)De manera similar en el presente estudio se encontró una mayor concentración de albúmina en aquellos pacientes que si respondieron a la Epo encontrando aquí diferencias estadísticamente significativas (3.55 ± 0.40 vs 3.17 ± 0.52 $p < 0.003$). Por su parte Locatelli y cols. en un estudio transversal cuyo objetivo era evaluar la respuesta al tratamiento con Epo, encontraron que aquellos pacientes con un Índice de Respuesta a la Eritropoyetina (IRE) menor eran además los que presentaban un mejor estado de nutrición evaluado por IMC (24.9 ± 4.3 vs 21.3 ± 3.8 m/kg^2 $p < 0.001$) y albúmina (4.2 ± 0.4 vs 4.1 ± 0.5 g/dl $p < 0.001$)(16), de manera similar al presente estudio en donde aquellos pacientes que si respondieron al tratamiento fueron aquellos que presentaron un mejor IMC que aquellos que no respondieron de manera satisfactoria al tratamiento (22.92 ± 4.53 vs 20.09 ± 2.58 m/kg^2 $p < 0.006$) sin embargo cabe resaltar que ellos clasificaron los resultados por IRE, mientras que en este estudio la variable de desenlace fue respuesta satisfactoria o no según diagnóstico de DPE.

Sin embargo existen pocos estudios que evalúen el DPE como objetivo principal frente a la respuesta al tratamiento con Epo, tales como el realizado por Kalantar y cols. en donde el objetivo principal era encontrar la asociación entre la ferritina sérica y los

marcadores de inflamación , nutrición y hierro en hemodiálisis, en donde una de las variables a medir fueron las unidades de Epo, sin ser el principal factor de estudio. Ellos clasificaron a la población según diagnóstico de nutrición por EGS en bien nutridos, desnutrición moderada y desnutrición grave, encontrando que aquellos pacientes con menores concentraciones de hemoglobina (10.9 ± 1.7 vs 10.3 ± 1.18 g/dL $p < 0.4$) eran también aquellos que presentaban peor estado de nutrición sin embargo las diferencias eran mínimas, además de ello como variable incluyeron la evaluación por MIS en donde encontraron que aquellos pacientes con desnutrición por EGS, eran también aquellos con mayor puntaje de MIS (EGS 1= MIS 4.0 ± 1.2 , EGS 2= MIS 7.7 ± 1.8 y EGS 3= 13.4 ± 3.0)(60) Estudio que sirvió de base para establecer punto de corte de MIS, frente al diagnóstico de DPE (MIS 0-6 = no DPE vs MIS >6 = DPE) en la presente investigación. En otro estudio el mismo grupo de investigadores dirigido por Kalantar y cols. evaluaron el efecto del DPE sobre la pobre respuesta al tratamiento con Epo en pacientes en hemodiálisis, en donde ellos sugieren que la presencia de bajas concentraciones de colesterol, prealbúmina, y hierro entre otros, tienen un efecto importante sobre la deficiente respuesta al tratamiento (medida por IRE), ellos encontraron que aquellos que tenían un menor IRE a la Epo tenían un menor puntaje de MIS, mientras que a mayor IRE mayor era el puntaje total (5.8 ± 3.4 vs 7.5 ± 4.0 $p < 0.001$), respecto al IMC reportan que los de menor IRE presentaron un mejor IMC vs los que tuvieron un mayor IRE que presentaron menor IMC (27.7 ± 7.6 vs 25.3 ± 5.5)(12).

Recientemente en un estudio realizado por Manoch y cols, consideraron el desgaste como un factor independiente para la resistencia a la Epo en un estudio transversal de 754 pacientes en HD con datos completos de los indicadores nutricionales e inflamatorios. Encontrando que, concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios y marcadores nutricionales bajos, fueron predictores independientes de una respuesta menor a la Epo(49) tales como un puntaje > 6.4 de MIS, el cual se asoció a una pobre respuesta al tratamiento con Epo ($p < 0.001$), similar a lo encontrado en el presente estudio, en donde el punto de corte para diagnóstico de DPE fue > 6 . Tanto en el presente estudio como en el de Manoch y cols el puntaje de MIS fue un predictor para la pobre respuesta al tratamiento con eritropoyetina, además encontramos que en aquellos pacientes con diagnóstico de DPE por MIS de un total de 26 casos analizados, 5 pacientes (8.9%) si respondieron al

tratamiento, mientras que 21 (37.5%) no respondieron al tratamiento con EPO, sin embargo estas diferencias no presentaron significancia estadística ($p < 0.092$)

Esta asociación se puede deber a que la inflamación crónica presente en el DPE puede inhibir la eritropoyesis a través de los efectos de IL-1, TNF- α , factor de necrosis tumoral- β y γ interferón (IFN- γ), que son las inductoras de la anemia hipoproliferativa asociada al proceso inflamatorio crónico(61) Estas citosinas pro-inflamatorias son potentes inhibidores de la eritropoyesis in vivo e in vitro (11). La inhibición de la eritropoyesis por citosinas, tales como TNF- α y IFN- γ , también es importante en el desarrollo de resistencia a la Epo , así como la IL-6 y la PRC. Estas citosinas generan la anemia por diferentes mecanismos: aceleran la apoptosis de los precursores eritroides, disminuyen en ellos los receptores de Epo, producen una disminución relativa de la síntesis de Epo a nivel renal, aumentan la síntesis de hepcidina e inducen eritrofagocitosis(59,61,62). Considerando que estas últimas tienen la misma sensibilidad para el diagnóstico de inflamación que el MIS, se decidió en el presente estudio evaluar la predicción de éste de manera independiente, encontrando además que aquellos pacientes con diagnóstico de DPE(≥ 6 puntos de la sumatoria de los ítems) tienen una respuesta disminuida del 68% al tratamiento con Epo (RR 0.32IC 95% 0.13- 0.81) vs aquellos que tenían un puntaje menor a 6, que presentaron 1.1 veces mayor respuesta al tratamiento (RR 2.10 IC95% 1.29- 3.38) representado además una inversión económica extra al paciente, por lo que se sugiere al iniciar el tratamiento con Epo, evaluar la presencia del DPE para de esta manera buscar el mayor beneficio del mismo sobre paciente.

Otra manera de evaluar DPE y caquexia (forma grave de DPE) es a partir de los vectores de impedancia bioeléctrica. o los componentes de las propiedades eléctricas del cuerpo (resistencia, reactancia y ángulo de fase). Al respecto Colín y cols., buscaron identificar si la presencia de anemia y sobrecarga de volumen contribuían a un peor estado clínico y peor calidad de vida en pacientes con falla cardiaca. Ellos encontraron que aquellos pacientes con °Fase de $4.65 \pm 1.23^\circ$ tenían una Hb de $12.33 \text{ g/dl} \pm 0.67 \text{ g/dl}$ y un Hct de $37.28\% \pm 2.49 \text{ g/dl}$, mientras que aquellos pacientes con un °Fase de $5.48 \pm 1.17^\circ$ tenían una concentración de Hb $15.09 \pm 1.55 \text{ g/dl}$ concentración de Hct de $45.01 \pm 4.70 \%$ siendo estas diferencias para cada indicador estadísticamente significativas ($p < 0.0001$),

considerando que aquellos pacientes mejor nutridos por ángulo de fase también eran aquellos pacientes que no tenían presencia de anemia. Sin embargo cabe destacar que ellos excluyeron a pacientes con ERC. Por el contrario en el presente estudio no se encontraron diferencias en las concentraciones basales de hemoglobina y hematocrito en los grupos de estudio ($Hb\ 9.13 \pm 1.78$ vs 9.24 ± 1.28 $p < 0.908$) vs ($Hct\ 27.90 \pm 5.53$ vs 28.29 ± 4.04 $p < 0.887$), esto principalmente, porque el diagnóstico de anemia por bajas concentraciones de Hb y Hct fueron considerados para la indicación del tratamiento con eritropoyetina. Además en la medición final se encontró claramente como aquellos pacientes con un °Fase >5 respondieron de manera satisfactoria al tratamiento con Epo, mientras que aquellos con un °Fase menor, no respondieron. Estos datos fueron confirmados al realizar el Score Z de vectores de impedancia encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos donde los pacientes con Resistencia a la EPO tienen un patrón vectorial indicando cierta tendencia hacia la caquexia, (Test T2 = 5.3 $p < 0.083$) mientras que los pacientes que responden tienen un patrón vectorial normal.

Este es un importante trabajo que con herramientas sencillas y rutinarias del estado de nutrición, permite establecer un pronóstico de respuesta a un tratamiento muy costoso permitiendo aplicar estrategias nutricionales que reviertan el estado nutricional y así poder ayudar a disminuir la prevalencia de anemia que es la principal morbilidad del paciente con enfermedad renal crónica

CONCLUSIONES

Los pacientes sin DPE diagnosticados tanto por la herramienta MIS como por °Fase o VIBE responden hasta 2 veces al tratamiento con EPO vs aquellos que presentan DPE, por lo tanto es importante considerar el correcto estado de nutrición como un factor protector frente a la respuesta favorable al tratamiento con Epo. Los resultados de este estudio sugieren que al momento de iniciar el tratamiento con rHuEPO el paciente sea evaluado de manera conjunta el estado de nutrición para en caso de encontrarse deficiente, intervenir oportunamente y así garantizar una adecuada respuesta a la EPO y por consecuencia disminuir la presencia de anemia.

LIMITANTES

Una de las principales limitantes, es el diseño mismo del estudio, al ser un estudio retrospectivo, no se encontró con el registro completo de todos los datos, tales como la PTH, puesto que a pesar de ser un estudio que se solicita de rutina cada 3 meses esta depende de que el paciente se acuda o no a la toma de muestras. Otra de las limitantes del estudio es que la estancia de los pacientes pertenecientes a la unidad no es de manera tan extensa, puesto que suelen ser trasladados o cambiados de unidad con frecuencia, la aplicación de la eritropoyetina depende en la mayoría de los casos de que el paciente cuente con ella, mismo que no siempre coincide con la indicación médica, sin embargo pese a ellos, todos los pacientes alcanzaron las unidades/semana mínimas necesarias, para considerar el tratamiento como adecuado.

Además otra de las limitantes es que no se consideró la dieta o la ingesta de kilocalorías dentro de las variables analizadas, sin embargo todos los pacientes tanto con desgaste como bien nutridos, reciben una atención e intervención nutricia de manera constante.

FORTALEZAS

Una de las principales fortalezas de estudio, es que si bien se sabe que si el paciente presenta inflamación no responderá al tratamiento, con el presente estudio se busca que al hacer una correcta evaluación del estado de nutrición que identifican la presencia de desgaste proteínico energético con herramientas tales como el MIS o por VIBE, se pueda predecir una respuesta favorable o no al tratamiento con Epo.

RECURSOS HUMANOS:

Nutriólogo de posgrados pertenecientes al departamento de nefrología y metabolismo mineral del INNSZ

Nutriólogos de servicio social pertenecientes al departamento de nefrología y metabolismo mineral del INNSZ

Personal de laboratorio de la unidad.

Personal de enfermería de la unidad

Médicos residentes del departamento de nefrología

Pacientes pertenecientes a la unidad de hemodiálisis del Instituto

RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS

Expediente clínico

Sistema de resultados electrónicos de laboratorio

Hojas de recolección de datos

Computadoras

Lapiceros

Plicómetros,

Impedanciómetros

BIBLIOGRAFIA

1. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Off J Int Soc Nephrol* [Internet]. 2013;3(1):1–136. Available from: <http://www.kidney-international.org>
2. Kent P. Integrating Clinical Nutrition Practice Guidelines in Chronic Kidney Disease. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2005 Apr 1 [cited 2013 Oct 7];20(2):213–7. Available from: <http://ncp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0115426505020002213>
3. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud B, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Aug 1];22 Suppl 2:ii45–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507426>
4. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis , diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología*. 2010;1(1):37–47.
5. Martínez Ramírez, H.R., Cueto Manzano A. M., Rojas Campos, E., Cortés Sanabria L. Estrategias para la prevención , diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana en primer nivel de atención. *El Resid*. 2011;VI(1):44–50.
6. Lopes AA, Bragg-Gresham JL, Elder SJ, Ginsberg N, Goodkin D a, Pifer T, et al. Independent and joint associations of nutritional status indicators with mortality risk among chronic hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Ren Nutr* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc.; 2010 Jul [cited 2013 Oct 5];20(4):224–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060319>
7. Treviño-Becerra A. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. *Cir Cir*. 2004;72(1):3–4.
8. López-Cervantes M, Abrantes-Pego R, Becerra-Posada F, Durán-arenas JL, Andrés M-LJ, Pacheco-Domínguez RL, et al. *Enfermedad Renal Crónica y su Atención Mediante Tratamiento Sustitutivo en México*. Primera ed. Facultad de Medicina UNA de M, editor. México D.F.; 2009.
9. Méndez Durán, a., Méndez Bueno, J. F., Tapia Yáñez, T., Muñoz Montes A. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Traspl*. 2010;31(1):7–11.
10. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: The potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(7):1672–9.

11. Hodges VM, Rainey S, Lappin TR, Maxwell a. P. Pathophysiology of anemia and erythrocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64:139–58.
12. Kalantar-zadeh K, Mcallister CJ, Lehn RS, Lee GH, Nissenson AR, Kopple JD, et al. Effect of Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome on EPO Hyporesponsiveness in Maintenance Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):761–73.
13. Wanner C, Richardson D, Fouque D, Stenvinkel P. OPTA--Influence of inflammation/infection on anaemia therapy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2014 Jun 4];22(Supplement 3):iii7–12. Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfm015>
14. Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, et al. C . E . R . A . once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. 2011;(April):3980–6.
15. National Kidney Foundation. Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):S1–3.
16. Locatelli F, Andrulli S, Memoli B, Maffei C, Vecchio L Del, Aterini S, et al. Nutritional-inflammation status and resistance to erythropoietin therapy in haemodialysis patients. 2006;(December 2005):991–8.
17. Locatelli F, Fouque D, Heimbürger O, Drüeke TB, Cannata-Andía JB, Hörl WH, et al. Nutritional status in dialysis patients: a European consensus. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2002 Apr;17(4):563–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917047>
18. Donato H, Ferro H. Tratamiento con eritropoyetina humana recombinante. *Medicina (B Aires)*. 2006;66(VII):51–69.
19. Smrzova J, Balla J, Bárány P. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents--what do we know and what needs to be clarified? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2005 Sep [cited 2014 Apr 5];20 Suppl 8:viii2–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079326>
20. Fujikawa T, Ikeda Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, et al. Time-dependent resistance to erythropoiesis-stimulating agent and mortality in hemodialysis patients in the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephron Clin Pract* [Internet]. 2012 Jan [cited 2014 Apr 4];122(1-2):24–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486237>

21. Kalantar-zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):823–34.
22. National Kidney Foundation [Internet]. Available from: <http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines>
23. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2008 Feb [cited 2013 Sep 22];73(4):391–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094682>
24. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease [Internet]. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2001 [cited 2014 Apr 4]. p. 36–40. Available from: [file:///C:/Users/ACER NEGRA/Downloads/36.full.pdf](file:///C:/Users/ACER%20NEGRA/Downloads/36.full.pdf)
25. Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson RJ, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M, et al. IL-10, IL-6, and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia--the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int* [Internet]. 2005 Apr;67(4):1216–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780075>
26. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Aug [cited 2013 Aug 27];90(2):407–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2709314&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Veríssimo F, Saldanha F. Pacientes desnutridos em hemodiálise melhoram após receber intervenção nutricional. *J Bras Nefrol.* 2011;33:394–401.
28. Mehrotra R, Kopple JD. Nutritional Management of Maintenance Dialysis Patients : Why Aren' t We Doing Better ? *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2001;21:343–79. Available from: www.annualreviews.org
29. Kopple JD. Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1544–57.
30. Espinosa-Cuevas MA, Navarrete-Rodriguez G, Martinez-Villeda ME, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatriste P, Tostado-Gutiérrez T, et al. Body fluid volume and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clin Nephrol.* 2010;73:300–8.
31. Bilbrey GL CT. Identification and treatment of protein calorie malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 1989;18:669–667.

32. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Jan [cited 2013 Oct 9];29(1):3–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19121469>
33. Riella MC. Nutritional evaluation of patients receiving dialysis for the management of protein-energy wasting: what is old and what is new? *J Ren Nutr* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc.; 2013 May [cited 2013 Nov 26];23(3):195–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23611546>
34. Espinosa-Cuevas MA, Miranda-Alatríste P. Evaluación del estado de nutrición en el paciente nefrótico. *Nutr Clin*. 2003;6(3):237–51.
35. Ikizler TA. Protein and energy: recommended intake and nutrient supplementation in chronic dialysis patients. *Semin Dial* [Internet]. 2004;17(6):471–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15660578>
36. Kalantar-Zadeh K, Cano NJ, Budde K, Chazot C, Kovesdy CP, Mak RH, et al. Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Jul [cited 2013 Mar 9];7(7):369–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629229>
37. Kalantar-zadeh K, Block G, Mcallister CJ, Humphreys MH, Kopple JD, Al KET. Appetite and inflammation , nutrition , anemia , and clinical outcome in. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:299–307.
38. Colín-Ramírez E, Lilia C-M, Orea-Tejeda A, Asencio-Lafuente E, Torres-Villanueva F, Rebollar-González V. Body composition and echocardiographic abnormalities associated to anemia and volume overload in heart failure patients. *Clin Nutr*. 2006;25:746–57.
39. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-Phase Response Predicts Erythropoietin Resistance in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 1999;33(1):63–72.
40. Kooistra MP, Niemantsverdrier EC, Es A Van, Mol-beermann NM, Struyvenberg A, Marxv JJM. Iron absorption in erythropoietin-treated haemodialysis patients : effects of iron availability , inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:82–8.
41. Ribeiro S, Costa E, Belo L, Reis F, Santos-silva A. rhEPO for the Treatment of Erythropoietin Resistant Anemia in Hemodialysis Patients – Risks and Benefits. 2013;

42. Leung J, Dwyer J, Miller J, Patrick SW, Rocco M. The Role of the Dietitian in a Multicenter Clinical Trial of Dialysis Therapy : The Hemodialysis (HEMO) Study. *J Ren Nutr.* 2001;11(2):101–8.
43. Martins C, Pecoits-Filho R, Riella MC. Nutrition for the post-renal transplant recipients. *Transplant Proc [Internet].* 2004 [cited 2013 Aug 1];36(6):1650–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15350441>
44. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH, Block G. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2004 Jun [cited 2013 Oct 8];19(6):1507–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15069177>
45. Rambod M, Bross R, Zitterkoph J, Benner D, Pithia J, Colman S, et al. Association of Malnutrition-Inflammation Score With Quality of Life and Mortality in Hemodialysis Patients: A 5-Year Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(2):298–309.
46. Kalantar-zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Lee GH, Luft FC. A modified quantitative subjective global assessment of nutrition for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1732–8.
47. Kalantar-Zadeh K, Kopple J. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J ... [Internet].* 2001 [cited 2013 May 20];38(6):1251–63. Available from: http://www.researchgate.net/publication/11626891_A_malnutrition-inflammation_score_is_correlated_with_morbidity_and_mortality_in_maintenance_hemodialysis_patients/file/79e4151014cb384564.pdf
48. Stenvinkel P, Barany P, Chung SH, Lindholm B, Heimbu O. A comparative analysis of nutritional parameters as predictors of outcome in male and female ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1266–74.
49. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Zaritsky JJ, Hatamizadeh P, Jing J, Norris KC. Association of malnutrition – in fl ammation complex and responsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in long-term hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;6(October 2012):1936–45.
50. Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, et al. Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant [Internet].* 2011 Jun [cited 2014 Apr 4];26(6):2000–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115668>

51. González Ortiz AJ, Arce Santander CV, Vega Vega O, Correa Rotter R, Espinosa Cuevas M de los Á. Assessment of the reliability and consistency of the Malnutrition Inflammation Score (MIS) in Mexican adults with chronic kidney disease for diagnosis of protein-energy wasting syndrome (PEW). *Nutr Hosp*. 2015;31(3):1352–8.
52. Espinosa Cuevas MÁ, Rivas Rodríguez L, González Medina EC, Atilano Carsi X, Miranda Alatraste P, Correa Rotter R. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. *Rev Investig Clínica*. 2007;59(1):15–24.
53. Piccoli A, Rossi B, Pillon L. A new method for monitoring, body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46:534–9.
54. Piccoli A, Codognotto M, Piasentin P, Naso A. Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clin Nutr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.007>
55. Piccoli A, Rosell LDNJ. Análisis convencional y vectorial de bioimpedancia en la práctica clínica. *Nefrología*. 2002;XXII:228–38.
56. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benitez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 Sep [cited 2014 Apr 4];15(9):2494–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15340000>
57. Van Wyck DBM et al. KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE AND CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS FOR ANEMIA IN CHRONIC KIDNEY DISEASE : 2007 UPDATE OF HEMOGLOBIN TARGET. *Natl Kidney Found*. 2007;1–62.
58. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr*. 2013;23(2):77–90.
59. Kudoh Y, Aoyama S, Torii T, Chen Q. Long-Term Effects of Oral L -Carnitine Supplementation on Anemia in Chronic Hemodialysis. 2014;0061:53–9.
60. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez R a., Humphreys MH. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients.

Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2014 Jun 4];19(1):141–9.
Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ndt/gfg493>

61. Gallego-valcarce E, Mazzucchelli-esteban R, López-revuelta K. Casos clínicos en ERC no diálisis Desaparición de la resistencia a la eritropoyetina con anticuerpos antiinterleucina 6. 2012;2010–3.
62. Cuevas P M, Rosati M PÍA, Cano S F. Tratamiento de la anemia con eritropoietina y hierro en Enfermedad Renal Crónica. Rev Chil Pediatr. 2008;79(2):131–45.

HOJA VACIADO

Nombre: _____ FOLIO _____ Fecha: ___/___/___
 # de registro: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Estado Civil: _____
 Escolaridad: _____ Ocupación: _____ Diagnóstico: _____

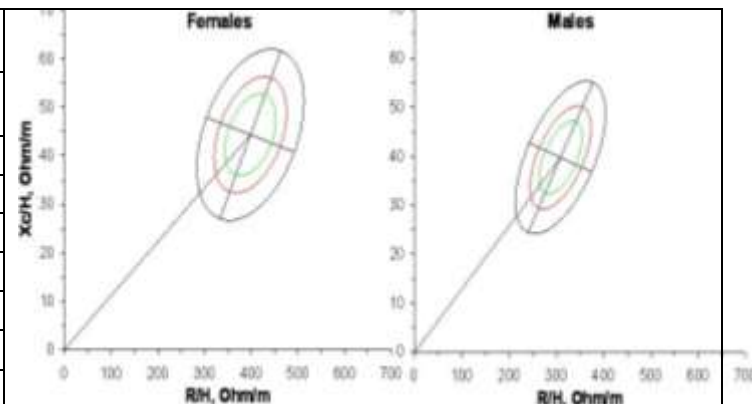
Evaluación de Desnutrición Inflamación				Puntuación		
(A) Historia medica						
1. Cambios en el peso seco despues de dialisis (3-6 meses)						
0 Sin cambios en el peso seco o pérdida <0.5Kg	1 pérdida menor 0.5 – 1.0Kg	2 pérdida de más 1kg pero <5%	3 pérdida >5%			
2. Ingesta dietética:						
0 Buen apetito o sin cambios en la ingesta	1 Dieta sub optima dieta solida	2 Ingesta moderada dieta de liquidos completa	3 Dieta liquidos hipocaloricos			
3. Sintomas gastrointestinales:						
0 No hay sintomas buen apetito	1 Pocos sintomas, poco apetito y nauseas ocasionalmente	2 Vómito ocasional y sintomas GI ocasionales	3 Diarrea ó vómito. Anorexia grave.			
4. Capacidad funcional						
0 Buena capcidad funcional. El paciente se siente bien.	1 Dificultad ocasional para deambular. Se siente cansado frecuentemente.	2 Dificultad con actividades independientes. (Ir al baño)	3 Paciente en cama, o silla de ruedas. Con poca o sin AF.			
5. Comorbilidad según el tiempo en dialisis. *						
0 Menos de 1 año en dialisis. Sin comorbilidades	1 Dializado de 1 a 4 años. Baja comorbilidad	2 Dializado por más de 4 años. moderada comorbilidad	3 Cualquier comorbilidad severa o múltiples comorbilidades que tenga.			
(B) Examen fisico						
6. Pérdida de los depositos de grasa o perdida de grasa subcutanea; debajo del ojo, biceps, triceps.						
0 Normal (s/cambios)	1 Leve	2 Moderado	3 Grave			
7. Signos de pérdida de masa magra; clavivula, escapula, hombros, cuadriceps.						
0 Normal (s/Cambios)	1 Leve	2 Moderado	3 Grave			
(C) Índice de Masa corporal						
8. IMC (Kg/m ²)						
0 >20kg/m ²	1 18 – 19.9Kg/m ²	2 16 – 17.9Kg/m ²	3 <16 Kg/m ²			
(D) parametros bioquimicos:						
9. Albumina						
0 >4.0g/dl	1 3.5 – 3.9g/dl	2 3.0 – 3.4g/dl	3 <3.0g/dl			
(E) Capacidad total de fijación de Hierro (CTFH) o Transferrina						
0 CTFH >250mg/dl o Transferrina >200 mg/dL	1 CTFH 200-249mg/dl o Tranferrina 170 – 200	2 CTFH 150 – 199mg/dl o Tranferrina 140 – 170	3 CTFH <150mg/dl o Tranferrina <140 mg/dL			
Puntaje total: (0-30Pts) Normal = <3 Leve= 3 – 5 Moderado= 6 – 8 Grave = >8						
*Mayor condiciones de comorbilidad: falla cardíaca congestiva clase III o IV, SIDA, Enfermedad coronaria arterial, Enfermedad pulmonar crónica obstructiva crónica moderada o grave, secuelas neurológicas graves, neoplasias o estar en quimioterapia o haberla deja do hace poco.						

ANTROPOMETRIA Y COMPOSICION CORPORAL POR BIOIMPEDANCIA:

FECHA:				FECHA			
Peso				Imp5			
Talla				Imp50			
IMC				Imp100			
A codo				Imp200			
Complexión				Resistencia			
				Reactancia			
				Ángulo de fase			

INDICADORES BIOQUIMICOS:

Elemento	Valor	P			
Hb			Prot total		
Hto			Alb		
Gluc			Tg		
BUN			Ct		
Creat			HDL		
Na			LDL		
K			PTH		
Ca			Ac. U.		



ERITROPOYETINAS

FECHA	UNIDADES	FECHA	UNIDADES	FECHA	UNIDADES	FECHA	UNIDADES