



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**  
**“FACTORES DE RIESGO PARA RESISTENCIA A LA ERITROPOYETINA EN PACIENTES  
MAYORES DE 65 AÑOS EN HEMODIÁLISIS”**

**TESIS**  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**NEFROLOGÍA**

PRESENTA  
Dr. Alan Martínez García

ASESOR DE TESIS  
Dra. María Inés Gil Arredondo  
Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

Ciudad Universitaria, CD. MX, 2023



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).

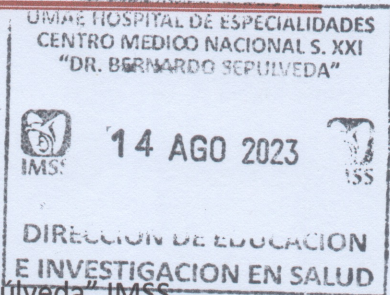
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Victoria Mendoza Zubieta**

Jefe de la división de educación de salud

UMAЕ- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS



  
\_\_\_\_\_  
**Mtra. Fabiola Pazos Pérez**

Profesor titular de la especialidad de Nefrología

UMAЕ- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. María Inés Gil Arredondo**

Tutor y profesor adjunto de la especialidad de Nefrología

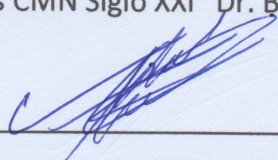
UMAЕ- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera**

Nefrólogo Investigador Asociado B

Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas

UMAЕ- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Alan Martínez García**

Médico Residente del quinto año en la Especialidad de Nefrología

UMAЕ- Especialidades CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" IMSS

Número de registro:

**AGRADECIMIENTOS:**

Mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han apoyado durante esta larga travesía que inició desde hace más de una década como estudiante de Medicina y ahora como Médico especialista en Nefrología, que si bien ha tenido momentos duros también ha tenido momentos satisfactorios y como ejemplo de esto, el haber concluido la especialidad.

**DEDICATORIA:**

A mi familia por su apoyo incondicional.

# ÍNDICE

.....	- 1 -
<b>HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS.....</b>	<b>- 2 -</b>
<b>1- RESUMEN.....</b>	<b>- 6 -</b>
<b>2- MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>- 7 -</b>
2.1- GENERALIDADES DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	- 7 -
2.1.1- <i>Fisiopatología de la anemia en la enfermedad renal crónica</i> .....	- 8 -
2.1.2- <i>Agentes estimulantes de eritropoyesis</i> .....	- 9 -
2.2- RESISTENCIA A LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS .....	- 10 -
2.2.1- <i>Inflamación crónica</i> .....	- 11 -
2.2.2- <i>Hepcidina</i> .....	- 12 -
2.2.3- <i>Estado nutricional</i> .....	- 12 -
2.2.4- <i>Deficiencia de hierro</i> .....	- 13 -
2.2.5- <i>Estrés oxidativo</i> .....	- 14 -
2.2.6- <i>Hiperparatiroidismo secundario</i> .....	- 15 -
2.2.7- <i>Fosfatasa Alcalina</i> .....	- 15 -
2.2.8- <i>Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona</i> .....	- 16 -
2.2.9- <i>Deficiencia de carnitina</i> .....	- 16 -
2.2.10- <i>Hipogonadismo</i> .....	- 17 -
2.2.11- <i>Género</i> .....	- 17 -
2.3- ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS Y MORTALIDAD.....	- 18 -
2.4- ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA RESISTENCIA A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS - 20 -	-
2.5- OTROS EFECTOS DELETÉREOS DE LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS.....	- 21 -
<b>3- JUSTIFICACIÓN. ....</b>	<b>- 22 -</b>
<b>4- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....</b>	<b>- 23 -</b>
<b>5- OBJETIVOS .....</b>	<b>- 24 -</b>
OBJETIVO GENERAL.....	- 24 -
OBJETIVOS PARTICULARES .....	- 24 -
<b>6- HIPÓTESIS .....</b>	<b>- 25 -</b>
HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:.....	- 25 -
HIPÓTESIS ALTERNATIVA: .....	- 25 -
<b>7- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>- 26 -</b>
<b>8- CRITERIOS DE SELECCIÓN:.....</b>	<b>- 27 -</b>
<b>9- CUADRO DE DEFINICIÓN DE VARIABLES:.....</b>	<b>- 28 -</b>
<b>10- DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO: .....</b>	<b>- 36 -</b>
<b>11- ANÁLISIS ESTADÍSTICO: .....</b>	<b>- 37 -</b>

13-	ASPECTOS ÉTICOS:.....	- 38 -
14-	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD: .....	- 41 -
15-	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES: .....	- 42 -
12-	RESULTADOS:.....	- 43 -
	DISCUSIÓN .....	- 49 -
	CONCLUSIONES.....	- 54 -
16-	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS: .....	- 55 -
17-	ANEXOS .....	- 62 -

## 1- RESUMEN

---

**Introducción:** La anemia es una enfermedad tan frecuente en la población general así como en enfermedad renal crónica, tiene una incidencia mayor al 50%, lo que condiciona aumento en el riesgo cardiovascular y mortalidad. Se requiere tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis en la mayoría de estos pacientes, sin embargo se ha visto que hasta el 34% de los pacientes tratados con estos fármacos presentan resistencia a ellos. En la población mayor de 65 años se han reportado factores de riesgo como estado inflamatorio crónico, hiperparatiroidismo secundario, mal estado nutricional. **Objetivo:** Evaluar los factores de riesgo para resistencia a la eritropoyetina (EPO) en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis (HD). **Material y métodos:** Se realizó estudio de casos y controles, transversal, retrospectivo, unicéntrico en mayores a 65 años que se encuentra en HD, durante el periodo de 2018 a 2022 adscritos a la Unidad de hemodiálisis del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI). El desenlace primario fue la Resistencia a la EPO y los factores relacionados. El desenlace secundario fue el cálculo del IRE. Se empleó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características clínicas y bioquímicas; estadística inferencial, con análisis univariados con t de student, U de Mann Whitney, prueba exacta de Fisher o la prueba  $\chi^2$  de Pearson según correspondiera. Para los factores de riesgo, se analizó la asociación entre los desenlaces con el modelo de regresión logística bivariado. **Resultados:** se incluyeron 218 participantes de los cuales 105 (48%) eran mujeres y 113 (52%) eran hombres, 202 (92%) presentaron anemia, 57 (26.1%) resistencia a la EPO. Las variables significativas mediante regresión logística fueron albúmina < 3 gramos por decilitro (gr/dL) (OR 2.568 IC95% 1.301 – 5.066,  $p=0.007$ ), Calcio iónico <0.88 milimoles (mMol)/dl (OR 0.068 IC95% 0.007-0.623,  $p=0.017$ ), Volumen corpuscular medio (VCM) <88 femtolitros (fl) (OR 0.957 IC95% 0.916-0.999,  $p=0.046$ ) y peso < 60 kilogramos (kg) (OR de 2.572 IC95% 1.386-4.771,  $p=0.003$ ). El IRE obtenido fue de 19%. **Conclusiones:** los factores de riesgo asociados con resistencia a la EPO en nuestra población fueron: albúmina < 3 gr/dL, calcio iónico <0.88 mMol, VCM <88 (fl) y peso < 60 kg. El IRE obtenido fue de 19%.

**Palabras Clave:** Resistencia a la eritropoyetina, agentes estimulantes de la eritropoyesis, anemia, índice de resistencia a la eritropoyetina.

## 2- MARCO TEÓRICO.

---

### 2.1- GENERALIDADES DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

---

La anemia se define como una concentración de hemoglobina menor a 13 gramos entre decilitro (gr/dl) en hombres y menor a 12 gr/dl en mujeres, según la Guía KDIGO (*Kidney Diseases Improving Global Outcomes*) de anemia en enfermedad renal crónica (ERC) [1].

Esta entidad conduce a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, ya que perpetúa la progresión de factores de riesgo cardiovascular; así mismo conduce a un mayor riesgo de transfusiones, lo que a la vez deriva en otras complicaciones como: progresión de la ERC, aumento de mortalidad por todas las causas, disminución en la calidad de vida, sensibilización inmunológica en pacientes que pudieran ser potenciales receptores renales y riesgo de enfermedades infectocontagiosas como Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de Hepatitis B (VHB) y Virus de Hepatitis C (VHC).

La anemia por otro lado se asocia a un mayor gasto de recursos económicos en los sistemas de salud que va desde 3,800 a 4,800 dólares mensuales por paciente [2].

En una publicación de Iván Cruz Moura et al. [35], menciona que la prevalencia estimada de anemia en pacientes con ERC es de 15.4%,

En otro estudio se confirmó que al progresar el estadio de la enfermedad renal aumentaba la incidencia y prevalencia, siendo de 17.4%, 50.3% y 53.4% para los estadios KDIGO de ERC 3, 4 y 5 respectivamente [2].

Si bien está descrito que en la población de más de 65 años el aumento en la dosis de AEE tiene asociación con eventos adversos cardiovasculares como comentan los autores Kuragano y Mizusaki K [25] HR 1.9 (1.27 – 2.83,  $p=0.002$ ), la incidencia de anemia en adultos mayores de 65 años en hemodiálisis no está definida, siendo comentada en la mayoría de estudios para la población con rangos de edad más amplios. [2]



---

### 2.1.1- FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

---

Aunque existen muchas causas de anemia en la población general, en esta revisión nos centraremos en la etiología y fisiopatología de la anemia en pacientes con ERC, entre las que destaca la deficiencia en la producción de eritropoyetina (EPO), siendo el pilar del tratamiento los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

La EPO es una hormona glucoproteica de 30.4 kDa constituida por 193 aminoácidos, la cual se sintetiza en las células intersticiales peritubulares del riñón, mediante la transcripción del gen de la EPO localizado en el cromosoma 7q21-22, esta hormona está compuesta en 39% por carbohidratos, de ahí que sea una glicoproteína, los cuales están distribuidos en 4 grupos. Algunos de estos carbohidratos terminan en grupos de ácido siálico que permiten la unión a su receptor específico de superficie en los precursores eritroides estimulando su diferenciación y maduración clonal. Una función importante del ácido siálico es retardar la depuración hepática de EPO, prolongando su vida media. [3]

La hipoxia induce la activación y transcripción de los genes de EPO, esta hormona tiene 3 formas de actuar: autocrina, parácrina y endocrina. La producción de EPO está regulada por mecanismos sensibles a hipoxia generando la transcripción de factores inducibles por hipoxia.

En los pacientes con ERC la disminución de la masa renal funcionante es en parte lo que explica la disminución de la síntesis de EPO, si bien se sabe que el riñón no es el único órgano productor de EPO, si es la principal fuente de esta hormona.

Los receptores de EPO pertenecen a una superfamilia de receptores de citocinas, son una proteína transmembrana de 55 Da. Una vez que la EPO se une al receptor de eritropoyetina (EPO-r), este receptor se homodimeriza, generando la activación de *Janus Kinase tipo 2* (JAK2), provocando una cascada de señales de transducción lo que resulta en el aumento del número de progenitores eritroides. Por otro lado, se sabe que la EPO no solo induce la

diferenciación de células eritroides, si no también tiene un efecto anti-apoptótico en eritroblastos, por lo que, al disminuir la cantidad de EPO en la ERC, aumenta el número de células apoptóticas con disminución de reticulocitos y generación de anemia.

Como veremos más adelante existen múltiples causas de anemia y así mismo existen diferentes formas de abordarlas para guiarnos en la posible causa de esta previo a realizar estudios que en ocasiones no son inocuos para el paciente y por otro lado elevan los costos sanitarios.

Como parte de este abordaje se deben tomar en cuenta algunas características de los eritrocitos, entre estas se encuentra ver si son formas maduras o no, siendo una fracción de los eritrocitos los reticulocitos que se caracterizan por presentar aún núcleo y cuyo valor normal es del 1% al 2% de los eritrocitos circulantes, lo que se traduce en la cantidad de eritrocitos que son reemplazados de la circulación diariamente. Esto tiene la finalidad de valorar si estamos ante una anemia regenerativa o aregenerativa, ya que en el caso de la ERC la vida del eritrocito disminuye y estos deben ser reemplazados con mayor frecuencia, sin embargo existen otras causas de pérdida de eritrocitos como podría ser el sangrado de tubo digestivo en el caso de la gastropatía urémica.

Por otro lado existen los índices reticulocitarios que son una evaluación meramente morfológica de los eritrocitos, que son el volumen corpuscular medio (VCM) que traduce el tamaño promedio de los glóbulos rojos, la hemoglobina corpuscular media (HCM) que es el contenido promedio de hb en un eritrocito, el ancho de distribución eritrocitario (ADE) es una medida de la variación en el tamaño de los glóbulos rojos, que se refleja en el grado de anisocitosis en el frotis de sangre periférica.

Tomando en cuenta lo anterior mencionamos como ejemplo que un VCM menor al normal con HCM menor a la normal y un ADE mayor al esperado, nos orientaría a pensar en una anemia por deficiencia de hierro, por otro lado VCM con HCM con ADE mayores a lo normal, sugiere deficiencia de folatos o Vitamina B. [35]

---

### 2.1.2- AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYESIS

---

Como su nombre indica, son fármacos cuya finalidad es promover la eritropoyesis, reduciendo el impacto de la anemia en la morbimortalidad y mejorando la calidad de vida. El objetivo de emplear estos fármacos es aumentar los niveles de hemoglobina, sin embargo, se ha visto que no es recomendable normalizar dichos niveles, ya que hay aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares, en caso de alcanzar cifras mayores a 12 gr/dl. En el caso de pacientes con ERC que no utilizan estimulantes de EPO y aun así mantienen niveles de hemoglobina mayor a 12 gr/dl, de manera paradójica no existe aumento del riesgo cardiovascular por esta causa. Por lo tanto, en la actualidad se recomienda mantener una hemoglobina lo más cercana a 11.5 gr/dl.[1]

Con los agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE), se ha visto que la calidad de vida tiene una notoria mejoría en cuanto a la fatiga, vitalidad, salud mental, salud emocional, bienestar general y condición física. También se ha visto que hay una disminución en los costos sanitarios en los pacientes que están en tratamiento con AEE que en los que no lo están.

En la década de los ochentas fue cuando se comercializan los AEE molecularmente similares a la EPO endógena, siendo los primeros de estos fármacos la EPO alfa y EPO beta, cuya característica es que presenta vida media corta. Más adelante se desarrolló la darbepoetina alfa que presenta una vida media más prolongada y posteriormente se unió de manera covalente un grupo polietilenglicol a la EPO beta consiguiendo una vida media más prolongada que la darbepoetina alfa y esa se denominó metoxi-polietilenglicol-epoetina beta. [4]

## 2.2- RESISTENCIA A LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

---

La resistencia a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (RAEE) se define como la incapacidad de alcanzar niveles de hemoglobina mayores a 11 gr/dl posterior al uso de AEE

en altas dosis. No existe un consenso para definir la resistencia a los agentes estimulantes de eritropoyesis; la guía de anemia KIDGO y la Guía de práctica clínica de anemia en la ERC de la *Renal Association*, la definen cuando la dosis de EPO alfa es mayor a 300 unidades internacional (UI) subcutáneas (SC) o 450 UI intravenosas (IV) por kg/semana (kg/sem) [1, 6]. Otra forma de determinar la resistencia a la EPO, es mediante el índice de resistencia a la EPO (IRE), que se calcula con la dosis de EPO administrada semanalmente por kg de peso corporal, dividido entre el nivel de hb en gr/dl, sin embargo este índice no está estandarizado para todas las poblaciones, dependiendo la población estudiada se realiza esta determinación tomando la mediana y rangos intercuartilares, se considera que aquellos en el 4 rango intercuartílico presentan resistencia a la EPO, siendo en diferentes estudios de 2.8%, 7.5% y 15.4%, por mencionar algunos valores reportados en la literatura. [1, 9, 25]

En un estudio realizado por los autores Nitta y Ogawa [5], en una población con edad media de 65 años, observaron que la incidencia de RAEE fue de 10%, sin embargo en la *European Survey on Anemia Management (ESAM) 2003* esta llega a ser hasta el 34% [8].

Entre los principales factores asociados con RAEE en la población mayor a 65 años con ERC en hemodiálisis (HD), se encuentran los siguientes:

---

### 2.2.1- INFLAMACIÓN CRÓNICA

---

Si bien las causas de inflamación en pacientes con ERC en terapia sustitutiva de la función renal no han sido completamente entendidas, se ha visto que existe una disminución en el aclaramiento de citocinas proinflamatorias como son factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL) 1, IL-6 e interferón gama. Aumento de la producción de citocinas proinflamatorias como resultado de comorbilidades como la insuficiencia cardiaca crónica (ICC), la acumulación de productos de la glicación avanzada en la Diabetes Mellitus (DM)

mal controlada (cabe mencionar que en México la principal causa de enfermedad renal crónica es la DM tipo 2, por ende, el mal control de la DM es frecuente). Las terapias de reemplazo renal con filtrado con membranas no biocompatibles de manera crónica, la presencia de catéteres de hemodiálisis. [9]

En un artículo de revisión publicado por David W Johnson y Carol A Pollock [32], en el cual se comentan causas de RAEE, mencionan que en pacientes con niveles de proteína C reactiva (PCR) > 20 mg/L la dosis de EPO fue 80% mayor que en pacientes con PCR < 20mg/L. Por otro lado también comentan que existe mejoría en cuanto a la RAEE con intervenciones anti-inflamatorias como usar membranas biocompatibles, soluciones dializantes ultrapuras, suplementación con Vitamina E y la administración de Oxypentifilina.

---

### 2.2.2- HEPCIDINA

---

Es un polipéptido rico en cisteína, producida en hepatocitos principalmente y tiene un papel clave en el metabolismo de hierro. Existen diferentes isoformas de hepcidina, 20, 22 y 25, en la ERC se ha visto que la 20 y 22, aumentan conforme progresa la ERC. Su forma de actuar es induciendo la internalización y degradación de la ferroportina cuya acción es el transporte de hierro del enterocito a la circulación enterohepática. En un estudio realizado por Sewefy y Farweez [9] publicado en la revista *International Urology and Nephrology*, se estudió un grupo de 60 pacientes con edad media de 48.8 años en hemodiálisis que recibían tratamiento con AEE y se clasificaron como respondedores a AEE y no respondedores a AEE. Se definió como RAEE un IRE > 7.5%, en este estudio lo observado es que valores de hepcidina mayores a 280 ng/ml, tuvieron sensibilidad de 90.9%, especificidad de 80% con valor predictivo positivo de 83% y valor predictivo negativo de 88% para presencia de RAEE

---

### 2.2.3- ESTADO NUTRICIONAL

---

En un estudio realizado por el autor Pedro Stenvinkel [29], reporta una incidencia de desnutrición 23% a 76% en población en hemodiálisis y de 18% a 50% en diálisis peritoneal, asociándose a factores como la edad, enfermedades comorbidas, calidad del tratamiento dialítico y aumento del consumo proteico.

Entre los métodos para evaluar la presencia de desnutrición en pacientes con ERC están los clínicos como pérdida de peso, anorexia, náusea, vómito, mediciones antropométricas como circunferencia braquial, grosor de pliegues cutáneos y la fuerza de prensión manual. Entre los marcadores bioquímicos están la albúmina, prealbúmina, Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), transferrina, siendo de estos el más utilizado la albúmina sérica [29]

En un estudio realizado por Giacomo Garibotto [35] con 78 pacientes con una media de edad de 65 años, realizaron una determinación de la composición corporal mediante impedancia eléctrica y se calculó el IMC. El resultado obtenido fue que la desnutrición se asoció con mayor IRE  $p = 0,00041$ , encontrando una correlación inversa entre el IMC y el IRE ( $p = 0,03$ ), el volumen de grasa visceral y el IRE ( $p = 0,018$ ), índice de masa grasa e IRE ( $p = 0,037$ ).

---

#### 2.2.4- DEFICIENCIA DE HIERRO

---

Esta se define según KDIGO como nivel de hierro sérico menor a 50 ng/dl, ferritina menor a 100 ng/ml e índice de saturación de transferrina menor a 20% [1].

Los autores David W. Johnson y Carol A. Pollock [32], en una revisión que realizaron, mencionan que esta es la causa mas frecuente de RAEE, definida como absoluta cuando la ferritina < 100 ng/l con o sin niveles reducidos de saturación de transferrina (TSAT) y funcional con ferritina > 100 ng/L y TSAT < 20%.

Como causas de deficiencia de hierro se encuentra la pérdida de sangre en los circuitos de hemodiálisis, ingesta disminuida y la menor absorción de hierro por consecuencia de la inflamación crónica. En este último caso se ha visto que la liberación de hierro de los macrófagos hacia la sangre está bloqueada debido al aumento en la hepcidina. [32].

En un estudio de Dr. Iain C. Macdougall et al.[34] en el cual se incluyó una población de 2141 a los que se dividió en 2 grupos, uno recibió dosis altas de sacarato férrico durante 1 mes y otro grupo dosis bajas. La mediana de la dosis mensual de un AEE fue de 29 757 UI en el grupo de dosis alta y de 38 805 UI en el grupo de dosis baja (diferencia mediana, -7539 UI; IC 95 %, -9485 a -5582), con lo que concluyen que los pacientes que recibieron mayor dosis de hierro, tenían menor requerimiento de AEE.

Otro un realizado por Kamyar Kalantar-Zadeh [36], con población de 38328 pacientes con edad media de 59 años a los que se les proporciono AEE durante 9 meses por lo menos, se observo una asociación con los niveles de hierro sérico y RAEE, tomaron como valores referencia a priori y lo categorizaron en 4 grupos, el resultado fue que una TSAT > 30% presentaba mejor respuesta a AEE, por otro lado, una TSAT <20 % se asoció con casi un 50 % menos de capacidad de respuesta de AEE, (OR: 0.54, IC del 95 %: 0.49–0.59, p<0.001)

---

### 2.2.5- ESTRÉS OXIDATIVO

---

En un estudio realizado por Jovana Joksimovic Jovic, et. Al [31], se estudió una población de 96 pacientes con edad media de 62.5 años +- 11, que estaban en hemodiálisis y en tratamiento con AEE, se definió RAEE un IRE > 10%. El objetivo fue examinar el papel del estrés oxidativo como factor de riesgo para presentar RAEE, se midieron moléculas séricas como radical anion superoxido, peroxido de hidrógeno, sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico, nitritos, glutatión y catalasa. Los que tuvieron significancia estadística fueron la catalasa y peróxido de hidrógeno con una P<0.05.

---

### 2.2.6- HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

---

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) es una complicación frecuente en los pacientes con ERC en estadios avanzados. Es probable que la causa de resistencia a los AEE sea por aumento de la fragilidad de los eritrocitos, efectos inhibitorios de la Hormona Paratiroidea (PTH) sobre la eritropoyesis. Esto se ha visto en algunos estudios en los que a pacientes a los que se les realizó paratiroidectomía por hiperparatiroidismo secundario, presentaron aumento de los niveles de hemoglobina con la dosis habitual de AEE. [11]

En un estudio de Kamyar Kalantar-Zadeh, et al. [36] en el cual se incluyeron 38,328 pacientes con edad media de 59 años a los que se les proporciono AEE durante 9 meses por lo menos, mediante un análisis de regresión logística para calcular la razón de probabilidad de la mayor respuesta a la menor respuesta un OR > 1 implica mayor respuesta a AEE y un OR < 1 indica hiporeactividad a AEE (cabe mencionar esto, ya que por lo general un OR <1 es factor protector y >1 factor de riesgo), se vio que aquellos pacientes con PTH intacta  $\geq 600$  pg/ml, presentaban mayor hiporeactividad a AEE (0.54 [0.49-0.60]).

Así mismo como parte del abordaje de hiperparatiroidismo se debe investigar las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, dicho esto también se ha visto una asociación entre mayores niveles de fósforo sérico con hiporeactividad a AEE, OR 0.92 (0.90–0.94) y los niveles mayores de calcio se asociaban con una mejor respuesta a AEE OR 1.27 (1.22–1.32) [36]

Otro mecanismo que se piensa está asociado con RAEE es la supresión de la producción de EPO endógena, ya que posterior a la realización de paratiroidectomía se ha visto una elevación en los niveles de EPO. [33]

---

### 2.2.7- FOSFATASA ALCALINA

---

En un estudio post hoc realizado por Sunil V. Badve y Lei zhang, et al. [11], sobre un estudio aleatorizado llamado “*The Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline*” (HERO)



en el que se incluyeron 53 pacientes con media de edad de 53 años, en el cual mediante regresión lineal simple, hubo una asociación débil pero estadísticamente significativa entre ERI y fosfatasa alcalina ( $R^2 = 0.06$ ,  $P = 0.03$ ). La razón más probable de la asociación entre la fosfatasa alcalina y la gravedad de la resistencia a los AEE es el aumento del recambio óseo y la fibrosis de la médula ósea.[11]

Kamyar Kalantar-Zadeh [36] también menciona que entre otros factores asociados con hiporeactividad a AEE se encuentra la FA  $\geq 160$  UI/ L: 0.64 [0.58-0.70] (OR  $<1$  = hiporreactividad a AEE y  $>1$  mejor respuesta a AEE). [36]

---

### 2.2.8- INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

---

Entre estos fármacos se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo 2 (ARA2).

Se ha visto que en población con deterioro de la función renal el implemento de estos fármacos se ha relacionado con descenso de hemoglobina.

Entre los mecanismos por lo cuales se considera que pueden provocar resistencia a los AEE, están la inhibición de secreción de EPO inducida por angiotensina II, elevación de niveles plasmáticos de N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-prolina, que previene el reclutamiento de células hematopoyéticas pluripotentes. [12]

Patrick Saudan, et al. [37] estudiaron en una población de 515 pacientes que estuvieran en terapia sustitutiva renal con hd y recibieran AEE, sin embargo no encontraron asociación, a diferencia de A R Odabas [38] en una población de 40 pacientes, si la encontro ( $p < 0.0001$ ) sin embargo su estudio aunque significativo es con una población reducida.

---

### 2.2.9- DEFICIENCIA DE CARNITINA

---

Los pacientes en terapia de reemplazo renal en hemodiálisis son pacientes que por lo general llevan una dieta estricta como parte del tratamiento de la enfermedad renal crónica, dicha situación es un factor de riesgo para presentar deficiencia de L-Carnitina, además de la remoción en las sesiones de hemodiálisis y disminución de la síntesis

endógena debido a disminución de la masa renal. Entre las funciones de la L-Carnitina se encuentra el transporte de ácidos grasos de cadena larga, desde la sangre hacia el interior celular en donde las mitocondrias mediante la acil-coenzima A, elimina las cadenas largas de los ácidos grasos lo cual permite que entren en beta-oxidación en mitocondrias. Si bien los eritrocitos no tienen mitocondrias, la acción de la L-Carnitina se cree que induce reparación de la membrana posterior a hiperoxidación, fortalece la proteína espectrina y ayuda a soportar el proceso de la formación de eritroblastos mediante la inhibición de caspasa 3 disminuyendo la apoptosis de eritrocitos maduros. Se ha visto que existe relación entre un bajo perfil de L-Carnitina y resistencia a AEE, incluso existe relación entre deficiencia de L-Carnitina y aumento de riesgo cardiovascular. [14]

---

#### 2.2.10- HIPOGONADISMO

---

Esta situación se aplica en hombres con ERC, siendo frecuente, hasta en 60% de hombres con ERC.

Se piensa que la asociación entre hipogonadismo y RAEE es debido a que la testosterona es una estimulante de la eritropoyesis a través de la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos y posiblemente mejora la biodisponibilidad del hierro, por lo que al disminuir, por otro lado se piensa que también tiene un efecto supresor de la hepcidina. En la década de los sesentas se reportó en un estudio que los pacientes con niveles bajos de testosterona tenía mayor riesgo de anemia y se piensa que la testosterona tiene un efecto supresor en la hepcidina, con lo cual aumenta el metabolismo de hierro tanto en su absorción como en su uso.

---

#### 2.2.11- GÉNERO

---

Si bien existe poca información acerca del género femenino como factor asociado a la resistencia a la eritropoyetina, se ha visto que el mecanismo que explica dicha asociación, esta en relación con el periodo menstrual, por tal motivo después de los 44 años de edad esta asociación es menor. [23]

### 2.3- ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS Y MORTALIDAD

---

Existen diferentes estudios en los cuales se ha visto que los pacientes con RAEE, presentan mayor mortalidad que los que no. En un estudio realizado en población finlandesa se vió que los pacientes con RAEE tenían 2 veces más riesgo de fallecer por cualquier causa. Dentro de las causas de muerte el coeficiente de riesgo no cardiovascular fue de 1.82 (95% CI 1.25-2.65) y para causas cardiovasculares el coeficiente de riesgo 1.04 (95% CI 0.70-1.56). [17]

Otro estudio realizado en población china en el cual se definió como RAEE un IRE > 12.8% o una dosis semanal de EPO de más de 10000 UI, se observó la asociación con un coeficiente de riesgo de 1.56, 95% CI: 1.11–2.18,  $p = 0.010$ , con lo cual los autores concluyen que dosis elevadas de EPO constituyen un factor independiente de mortalidad por todas las causas. Otra asociación que comentan es que a mayor IRE, mayor riesgo de mortalidad por todas las causas.[18]

En otro estudio realizado por Panichi y Rosati [1] se estudio la anemia y resistencia a la EPO como factor pronóstico para mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis, tomando en cuenta el estado inflamatorio crónico mediante biomarcadores de inflamación, en el estudio se incluyeron 753 con edad media de 66 años, de los cuales 86% recibían AEE y lo obtenido fue que paciente con hemoglobina < 11gr/dl presentaban mayor riesgo cardiovascular con (RR 1.415, 95% IC, 1.046-1.914) y mortalidad por todas las causas (RR 1.897, 95% IC 1.423–2.530) a diferencia de los paciente con Hb > 11 gr/dl. Aquellos pacientes con IRE > 15.4%, tenían relación con mortalidad por todas las causas (RR 1.97, CI 95%, 1.392–2.786) [1]

La RAEE está asociada con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y aumento de la mortalidad, según los autores Kuragano y Kitamura[25] en el estudio llamado *Prospective Study of Treatment for Renal Anemia on Prognosis in hemodialysispatients* (TRAP), el cual se realizó en población japonesa con edad promedio de 61 años, en un modelo de riesgo de Cox dependiente del tiempo, el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con un IRE  $\geq 2.8\%$  y un nivel alto de ferritina  $\geq 100$  ng/mL fue significativamente mayor (HR: 2,09, p = 0,033) [25]

La RAEE a menudo se asocia con inflamación crónica, como podemos ver en un estudio realizado por Vincenzo Panichi et al. El cual tituló como "*RISchio Cardiovascolare nei pazienti afferenti all'Area Vasta In Dialisi*" (RISCAVID) [2], en el cual se estudió una población de 753 pacientes en hemodiálisis con edad media de 66 años, de los que 86.4% recibían AEE. En este estudio se utilizó como deficiencia de RAEE un IRE  $>15.4\%$ , aquellos con niveles de Hb  $< 11$  gr/dl presentaban aumento de riesgo cardiovascular (RR 1.89 IC 95%, 1.42 – 2.53) y mortalidad global (RR 1.41, IC 95%, 1.05 – 1.91) comparado con quienes tenían hb  $> 11$  g/dl que presentaban riesgo cardiovascular (RR 0.94, IC 95%, 0.86 – 1.03) y mortalidad global (RR 0.82, IC 95%, 0.74 – 0.89)

Está documentado que los niveles de albúmina sérica son un predictor de mortalidad y de riesgo cardiovascular en pacientes en HD y DP [30], lo cual se vio en un ensayo clínico realizado por Edmund G. Lowrie, et al. [30], teniendo una población de 19746 pacientes, en quienes la media de edad fue de 60 años, observaron que por debajo de niveles sérico de 3.5 gr/dl aumentaba la mortalidad con RR 0.21  $p < 0.00001$ , a RR 0.72  $p < 0.0001$  cuando esta era menor a 2.5 gr/dl.

Cabe destacar que la hipoalbuminemia como factor de riesgo de mortalidad y cardiovascular no ha sido demostrada en la población general sin ERC o alguna comorbilidad como se ha visto en una ensayo realizado por Keys A, Brozek [31] en cual un grupo de paciente sanos voluntarios se sometieron a una dieta hipocalórica por 24 meses,

onteniendo undescenso de albúmina de 4.2 a 3.8 gr/dl, sin que esto aumentara la mortalidad.

En un estudio realizado por Takahiro Yajima[19] en población Japonesa, se vio que además de la asociación directa de RAEE con riesgo de mortalidad cardiovascular, también tiene relación con un estado nutricional deficiente mediante el Índice de riesgo nutricional general (GNRI por sus siglas en inglés). En este estudio se tomó como punto de corte de la puntuación del GNRI como 91.2 y el IRE fue de 13.7%. Se siguió a la población estudiada durante 7 años. Los pacientes con GNRI bajo tuvieron una supervivencia de 60.1% y los del grupo con GNRI alto de 91.6%. Los pacientes con IRE < 13.7% tuvieron supervivencia de 91.8% y los que tenían un IRE > 13.7% fue de 65.2%. [19]

#### 2.4- ASPECTOS ECONÓMICOS DE LA RESISTENCIA A AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

---

Si bien es evidente que a mayor dosis de AEE es mayor el costo del tratamiento, no es la única causa por la cual los costos sanitarios se elevan en estos pacientes. En diversos estudios se ha visto que las visitas a salas de emergencias son más frecuentes en los pacientes con RAEE que aquellos que no presentan resistencia. También se ha visto que los pacientes hospitalizados por cualquier causa que estén en tratamiento con AEE y presenten resistencia, requieren otros cuidados especializados, personal calificado, lo que aumenta los gastos hospitalarios en estos pacientes. En una investigación realizada por Cizman y T. Smith[16] acerca de los recursos que se empleaban en pacientes con ERC en tratamiento con AEE, utilizando una base de datos del *Unites States Renal Data System* (USRDS) de Medicare encontraron que los pacientes con RAEE reciben hasta 5 veces más dosis de AEE, lo cual tiene relación con efectos adversos, riesgo cardiovascular aumentando los gastos por paciente, comparado con los pacientes que no presentaban RAEE [16].

## 2.5- OTROS EFECTOS DELETÉREOS DE LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

---

En la actualidad el trasplante renal como tratamiento de la ERC es algo cada vez más frecuente, ya que con la nueva era de inmunosupresores la sobrevida ha aumentado significativamente. Sin embargo sabemos que existen ciertos factores predictores de fallo del injerto y si bien no ha sido algo muy estudiado la RAEE se ha visto que tiene relación con riesgo de fallo temprano del injerto renal [20]. La presencia de RAEE con cifras bajas de hemoglobina en un periodo de 3 a 6 meses previos al trasplante renal se asoció con riesgo de por lo menos 39% de pérdida temprana del injerto según un estudio realizado por Costa y Kshirsagar en población estadounidense del año 2013. [20].

Asociación con neoplasias, si bien no hay evidencia contundente de que los AEE son oncogénicos, se han realizado algunos estudios en los que sí hay relación entre la dosis de AEE y muerte en pacientes con cáncer, sin embargo estos estudios en los cuales la asociación fue positiva fue con metas de hemoglobina mayor a 12, sin embargo como se ha mencionado antes, la aplicación de EPO para mantener cifras mayores de 12 de hemoglobina per se es un factor de riesgo cardiovascular, por lo que en realidad no está claramente demostrado si el uso de EPO es factor de riesgo para malignidad. [21]

### **3- JUSTIFICACIÓN.**

---

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia de reemplazo renal, se presenta en 15.4 % hasta 51 %, según lo reportado en la literatura y el uso de AEE es una parte fundamental del tratamiento en esta población. La resistencia a la eritropoyetina se reporta hasta en un 34%, identificándose en la población general varios factores de riesgo como son deficiencia de hierro, inflamación crónica, desnutrición, entre otros.

En los pacientes de más de 65 años se ha observado que por ser población de riesgo y fragilidad, el hecho mismo de la edad se considera un factor para cursar con anemia sobre todo si son pacientes con enfermedad renal crónica y maxime si están en una terapia de sustitución de la función renal, sin embargo específicamente en dicha población no se han realizado estudios que identifiquen qué factores de riesgo son los que más impactan en la resistencia a la eritropoyetina y que tendrían implicación como se ha descrito previamente en la mortalidad a largo plazo, por lo que sería importante que se lograra la identificación de estos factores y que se realizarán intervenciones terapéuticas tempranas con la finalidad de disminuir la persistencia de anemia que culmina en desenlaces cardiovasculares, principal causa de mortalidad en esta población.

#### **4- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

---

¿ Cuáles son los factores de riesgo para resistencia a eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis?



## 5- OBJETIVOS

---

### OBJETIVO GENERAL

---

Identificar los factores de riesgo para resistencia a eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis.

### OBJETIVOS PARTICULARES

---

- Conocer cuál es la incidencia de resistencia a la eritropoyetina en nuestra población de estudio.
- Conocer el porcentaje de resistencia a la eritropoyetina en nuestra población
- Describir las características socio-demográficas de la población a estudiar
- Evaluar qué condiciones clínico-bioquímicas se asocian a resistencia a eritropoyetina

## 6- HIPÓTESIS

---

### HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN:

---

La deficiencia de hierro será el factor de riesgo que más se asocie a resistencia a la eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis.

### HIPÓTESIS ALTERNATIVA:

---

La deficiencia de hierro no será el factor de riesgo que más se asocie a resistencia a la eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis.

## 7- MATERIAL Y MÉTODOS

---

**Diseño del estudio:** transversal, longitudinal, retrospectivo, unicéntrico.

**Universo de trabajo:** Pacientes de más de 65 años en hemodiálisis que presenten resistencia a la eritropoyetina.

**Definición operacional de caso y control:** dentro del protocolo se había establecido la definición de resistencia a la EPO como aquellos pacientes que tuvieran una dosis mayor a 300 UI/Kg/Sem, sin embargo realizándolo así únicamente tenemos 8 pacientes, por lo que se decide modificar la definición de caso (basado en literatura) por aquella en la que calculando la distribución de nuestra población y ubicando el percentil 75, en la que aquellos por arriba de este percentil se consideran casos y los controles aquellos que estén por debajo de esta percentila.

**Desenlace primario:** Factores de riesgo para resistencia a eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis.

**Desenlace secundarios:** Conocer la incidencia de resistencia a eritropoyetina en nuestra población.

## **8- CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

---

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes > 65 años
- Que cuenten con expediente clínico y de laboratorio completo
- Pacientes con Enfermedad renal crónica estadio 5 KDIGO de cualquier etiología en hemodiálisis ambulatoria
- Que tengan tratamiento con agentes estimulantes de eritropoyesis mínimo durante 1 mes

### **Criterios de exclusión:**

- Que se conozcan con alguna comorbilidad causante de la anemia y resistencia a la eritropoyetina
- Que no se encuentren en tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis

### **Criterios de eliminación:**

- No contar con expediente electrónico completo o de laboratorio.

## 9- CUADRO DE DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variables dependientes	Unidades de Medición	Rango de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Resistencia a la eritropoyetina	Unidades / Kg / Semana	Si / No	Se define con resistencia a la EPO cuando la dosis semanal es mayor a 300 UI/Kg/Sem, tomando en cuenta la definición de KDIGO	Se considerará: <b>Si:</b> cuando reciba una dosis mayor a 300 UI/Kg/sem <b>No:</b> cuando la dosis sea menor a 300 UI/Kg/Sem  Ó Aquellos pacientes con donde se conozca la distribución y se encuentren por arriba de la percentila 75.	Cualitativa	X2
Índice de resistencia a la eritropoyetina	Porcentaje	Si / No	El IRE es una determinación realizada con la dosis de EPO semana / peso en Kg / Hb en gr/dl.	Se considerará: <b>Si</b> cuando el IRE sea mayor o igual a 19% <b>No</b> cuando el IRE sea menor a 19%	Cualitativa	X2

Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Edad	Años	Mayores a 65 años	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Se incluirán únicamente paciente que sean mayores a 65 años de edad	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Genero	Hombre/Mujer	H / M	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana	Se considera que es H el género masculino y M el género Femenino obteniendo los datos del expediente clínico	Cualitativa	X2 de Pearson
Hipertensión arterial	Milímetros de mercurio (mmHg)	Si / No	HAS se define por la AHA como TA sistólica > 140 mmHg y diastólica > 90 mmHg	Se considera <b>Si</b> cuando la TA sea mayor a 140/90 mmHg y <b>No</b> cuando sea menor a 140/90 mmHg	Cualitativa	X2 de Pearson
Uso de IECA	Si / No	Si / No	Los Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) son fármacos que evitan el paso de angiotensina 1 a angiotensina 2, cuya finalidad es el control de la TA	Se considerará Si cuando el paciente consuma estos fármacos por lo menos 1 mes y No cuando no los consuma	Cualitativa	X2 de Pearson

Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Uso de ARAII	Si / No	Si / No	Los antagonistas de los receptores de angiotensina II, son moléculas que al bloquear dicho receptor evitan la vasoconstricción obteniendo así control de la TA	Se considerará <b>Si</b> cuando el paciente consuma estos fármacos por lo menos 1 mes y <b>No</b> cuando no los consuma	Cualitativa	X2 de Pearson
Albúmina	Gr/dl	1 – 5 gr/dl	Es una proteína sintetizada por el hígado, siendo la principal proteína sérica, teniendo funciones como el transporte de sustancias endógenas o exógenas como algunos fármacos, así como mantener la presión oncótica intravascular. Un valor menor a 3.5 gr/dl se considera hipoalbuminemia	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer el valor de albúmina en gr/dl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Fosfatasa Alcalina (FA)	mg/dl	1 - 3000	Enzima tipo hidrolasa que elimina grupos fosfatos de otras moléculas. Es una sustancia presente en osteoblastos y es indicativa del recambio óseo.	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer el valor de FA en mg/dl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney

Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Calcio iónico (Ca)	mmol/dl	Si / No	Es una fracción del calcio sérico que se encuentra libre, cuyos niveles pueden cambiar rápidamente y a diferencia de las otras fracciones del calcio está involucrado principalmente en procesos metabólicos como mensajero intracelular por mencionar un ejemplo	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer el valor de Ca en mmol/dl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Fósforo	mg/dl	Si / No	Es una molécula formada por átomo central de fósforo y 4 de oxígeno, si bien esta se encuentra como fosfato, entre sus principales funciones está la formación de membranas celulares, también en procesos intracelulares como AMP, ADP y ATP por mencionar algunos	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer el valor de fósforo en mg/dl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney



Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Deficiencia de hierro	Si / No	No / Absoluta / Funcional	Se define como absoluta cuando el hierro sérico es < 50 mg/dl, ferritina < 200 ng/ml y TSAT < 30% y como funcional cuando el hierro sérico > 50 mg/dl, ferritina >200 ng/ml y TSAT < 30%.	Se obtendrán estos valores del sistema de laboratorios del hospital y se expresarán como No cuando el hierro sérico sea mayor a 50 mg/dl, la ferritina > 200 ng/ml y la TSAT > 30%, de lo contrario se expresará como absoluta o funcional según la definición conceptual	Cualitativa	X2 de Pearson
Hemoglobina	Gr/dl	1 a 20	Es una proteína cuya función es el transporte de O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub> , compuesta por 4 cadenas polipeptídicas cada una con un grupo hem formado por un átomo de hierro capaz de unir O <sub>2</sub>	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer el valor de hb en gr/dl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney

Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Anemia	Si / No	Si / No	Es una enfermedad frecuente en los pacientes con ERC, que se caracteriza por niveles bajos de hb, particularmente < de 12 en mujeres y < de 13 en hombres, ocasionada por la deficiencia de EPO, deficiencia de hierro, inflamación crónica entre otros, con aumento del riesgo del riesgo cardiovascular.	Se considerará Si, cuando en el caso de ser mujer esta sea menor a 12 gr/dl y en hombres < a 13 gr/dl, de lo contrario se considerará no	Cualitativa	X2 de Pearson
Volumen Corpuscular Medio	Femtolitros (fl)	27 – 33 fl	es el volumen o tamaño promedio de los glóbulos rojos. Puede medirse en contadores de células automatizados o calcularse (MCV en femtolitros [fL] = $10 \times \text{HCT} [\text{en porcentaje}] \div \text{RBC} [\text{en millones/microl}]$ )	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en fl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Hemoglobina corpuscular media	pg/dl	80 – 100	Es el contenido promedio de hemoglobina en un eritrocito. Se calcula como $\text{Hb} \times 10 / \text{eritrocitos}$ . Cuando está disminuido se observan eritrocitos palidos	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en pg/dl	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney

Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Reticulocitos	Porcentaje	0 a 5	El reticulocito es una etapa en el desarrollo de glóbulos rojos justo antes del glóbulo rojo maduro. Los reticulocitos se producen continuamente para reemplazar los glóbulos rojos que se eliminan de la circulación (aproximadamente el 1 por ciento de los glóbulos rojos se eliminan por día). El recuento de reticulocitos refleja la tasa de producción de glóbulos rojos	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en porcentaje	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Velocidad de sedimentación globular	Mm/hr	1 a 50	Es una determinación indirecta de reactantes de fase aguda, refleja la viscosidad del plasma y la presencia de proteínas de fase aguda, especialmente fibrinógeno. Se considera normal un valor < a 20 mm/hr	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en mm/hr	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney

Variables independientes	Unidad de medida	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Prueba estadística
Hormona paratiroidea	ng/ml	4 a 3000	Es una hormona secretada por las glándulas paratiroideas en respuesta a diversos estímulos como hipocalcemia, hiperfosfatemia, deficiencia de Vit. D.	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en ng/ml	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Ferritina	ng/ml	0 a 1000	es una proteína de almacenamiento de hierro circulante que aumenta en proporción a las reservas corporales de hierro. Sin embargo, la ferritina también es un reactivo de fase aguda que puede aumentar independientemente del estado del hierro	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en ng/ml	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney
Proteina C reactiva	ng/ml	0 a 10	Es una proteína compuesta de 5 subunidades con un peso molecular de 23 kDa. Su función es reconocer patrones involucradas en la respuesta inmune innata, favoreciendo la eliminación de patógenos y de células necróticas	Se realizará una revisión del expediente clínico y sistema de laboratorios para extraer este valor expresado en ng/ml	Cuantitativa	t de student o U Mann Whitney

## **10- DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO:**

---

Posterior a la aprobación por parte del comité de ética local, se procederá a obtener un listado de pacientes con ERC en HD en el periodo de 2018 a 2022. Para estos pacientes, se verificará el cumplimiento de los criterios de selección (que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ninguno de exclusión). Una vez comprobados, se tomarán de los expedientes sus datos generales (edad, sexo, peso, talla, IMC, tratamiento farmacológico, parámetros bioquímicos mencionados en variables) y los datos relacionados a los parámetros bioquímicos se recabarán del sistema de laboratorios del Hospital.

Todos los datos recabados se recolectaran en la hoja de recolección de datos (Anexo A), para después ser vaciados al programa Microsoft Excel en donde serán codificados y exportados al SPSS<sup>®</sup> (IBM<sup>®</sup>, Estados Unidos), versión 25, para Windows<sup>®</sup> en donde se llevará a cabo el análisis estadístico.

Posteriormente se realizará la interpretación y análisis de los datos obtenidos, para redactar los resultados y realizar la tesis del presente trabajo y finalmente se buscará la publicación de la misma.

## 11- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

---

Se empleó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio y las características clínicas y sociodemográficas recabadas. Para determinar la normalidad en las variables se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación estándar ( $\pm$ ), mientras que las variables cuantitativas con libre distribución se reportaron en mediana y rango intercuartílico 25-75 (RIC 25-75). Las variables categóricas se describieron en frecuencias y porcentajes.

Se empleó estadística inferencial, se utilizó la prueba t de Student para analizar la diferencia de medias, para las medianas se utilizó la U de Mann Whitney, y la prueba exacta de Fisher o la prueba  $\chi^2$  de Pearson para las variables cualitativas según correspondiera.

En los análisis de factores de riesgo, se analizó la asociación entre la resistencia a la eritropoyetina y las variables a considerar con el modelo de regresión logística, para la obtención de la razón de momios (RM) la mayoría de las variables como se observa en la tabla de variables se encuentra dicotomizadas.

Para todos los análisis estadísticos descritos se consideró con un nivel de significancia estadística a una " $p$ " < 0.050.

### Tamaño de muestra:

Se calculó el tamaño de muestra en base a diferencia de proporciones, obteniendo un total de 345 participantes.

### **13- ASPECTOS ÉTICOS:**

---

Riesgo de la investigación: De acuerdo a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Título II, ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, éste estudio se considera sin riesgo: Ya que en estos estudios se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Beneficios: Los sujetos de investigación que participen no recibirán ningún beneficio de los resultados derivados del presente estudio, sin embargo, se espera que los resultados obtenidos sirvan de base para generar un registro de los factores de riesgo más frecuentes y así llevar a cabo acciones preventivas, en paciente con enfermedad renal crónica lo cual nos ayude a valorar la magnitud del problema ante el que nos encontramos y permita proponer intervenciones que mejoren el estado de salud de los pacientes, ofreciéndoles un manejo integral.

Riesgos: El presente estudio no conlleva ningún riesgo asociado, como se mencionó anteriormente ya que es un estudio retrospectivo.

Confidencialidad: Toda la información consultada y obtenida será resguardada de manera confidencial, siguiendo los preceptos éticos de investigación en seres humanos normado por la Ley General de Salud. Los instrumentos de recolección de datos tendrán un número de folio que corresponderá con los datos personales de cada sujeto participante, al cual únicamente el equipo de estudio tendrá acceso, por lo anterior tiene como finalidad el mantener la confidencialidad de los participantes. Los datos obtenidos tendrán como

propósito aportar conocimiento y divulgación mediante publicaciones médicas en revistas científicas.

Los investigadores se comprometen a no contactar en ningún momento a ninguno de los participantes.

Las hojas de recolección de datos y listado de pacientes se mantendrán en absoluta confidencialidad

Este protocolo será sometido a su aprobación por el comité local de investigación en salud del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como a sus respectivas comisiones científica, de ética y bioseguridad.

Marco Legal:

Este protocolo respeta las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Aunado a lo anterior, se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos, y en el reglamento de la ley general de salud, tanto en materia de investigación para la salud (Título Quinto). El protocolo no califica para subordinarse a otras normas oficiales mexicanas específicas, ya que no utiliza compuestos radioactivos, compuestos químicos marcados, animales de laboratorio, partículas o materiales susceptibles de transmitir enfermedades infecciosas, ingeniería genética, terapia celular, ni sustancias químicas reactivas o tóxicas. Los procedimientos propuestos son acordes con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki y sus enmiendas. Se considera que los sujetos sometidos a este estudio estarán sin riesgo, por lo que se realizó y se anexa la solicitud de Excepción a la Carta de Consentimiento Informado.

Confidencialidad: Todos los pacientes que ingresen al estudio serán tratados con apego estricto de confidencialidad, quedando prohibida la divulgación de sus datos personales y



médicos. Los reportes de la investigación, como los artículos publicados o presentaciones en congresos y foros académicos, no llevarán ningún dato personal de los participantes. Sólo podrán ser seleccionados para este estudio los derechohabientes activos del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se seleccionarán a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y que exenten los criterios de exclusión o eliminación

## **14- RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD:**

---

Humanos

- Dr. Alan Martínez García
- Dra. María Ines Gil Arredondo
- Dr. Juan Carlos H Hernández Rivera

Físicos: Se cuenta con computadora, programa estadístico y material de oficina en la unidad reguladora.

Financieros: La Unidad de hemodiálisis así como el departamento de Nefrología cuentan con el equipo necesario para la captura electrónica de la información y el personal entrenado para hacerlo. Por otra parte, la infraestructura disponible tanto en recursos técnicos como de personal con experiencia hace factible el estudio.

## 15- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

---

Actividad	Bimestre 1	Bimestre 2	Bimestre 3	Bimestre 4	Bimestre 5
Meses	Ene-Feb/2023	Mar-Abr/2023	May-Jun/2023	Jul-Ago/2023	Sep-Oct/2023
Realización del protocolo de estudio					
Aceptación del comité local de investigación					
Recolección de datos					
Análisis de resultados					
Realización del informe final					
Escritura de tesis					
Envío a publicación					

## 12- RESULTADOS:

### I. Selección de pacientes

Se obtuvo una población de 916 pacientes de los censos de hemodiálisis del 2018 a 2022, de los cuales solo 218 cumplieron con los criterios de selección e inclusión.

### II. Características basales de la población

De estos 218, 105 (48%) eran mujeres y 113 (52%) eran hombres; la edad de la población total tuvo una mediana de 73 años con rango intercuartilar 25-75 (RIC 25-75) de 65 a 79 años, una mediana de peso de 64.25 kg RIC 25-75 56.00 a 72.00 Kg y la dosis de EPO tuvo una mediana de 125.99 UI/kg/Sem RIC 25-75 84.50 - 190.40 UI/kg/Sem.

De la población estudiada el 92% presenta anemia, 26.1% resistencia a la EPO con comorbilidades como HAS en el 33% con uso de IECA y ARA II en 33 y 44% respectivamente Resto de las características, ver cuadro 1.

<b>Cuadro 1, Características de la población</b>		
Variables cualitativas	N	Porcentaje
Población	218	100.00
Mujeres	105	48.00
Hombres	113	52.00
Resistencia EPO con IRE calculado	57	26.10
HAS	182	83.50
IECA	73	33.50
ARA	96	44.00
Anemia	202	92.70
Variables cuantitativas	Mediana	RIC 25-75
Edad (años)	73.00	69.00 - 77.00
Albúmina (gr/dl)	3.40	3.00 - 3.80
Fosfatasa Alcalina (mg/dl)	125.50	95.50 - 172.00
Calcio (mg/dl)	8.20	7.70 - 8.80
Fósforo (mg/dl)	4.20	3.30 - 5.30
Hierro (mg/dl)	45.00	32.50 - 57.00

Saturación de Transferrina (mg/dl)	22.00	17.00 - 29.70
Calcio iónico (mMol/L)*	0.88	± 0.16
Hemoglobina (gr/dl)*	9.48	±1.79
Volumen corpuscular medio (pg/dl)	89.50	85.30 - 93.90
Hemoglobina corpuscular media (pg/dl)	28.50	26.40 - 30.00
Reticulocitos (%)	1.80	1.40 - 2.40
Velocidad de sedimentación globular (seg)	24.00	16.00 - 30.00
Paratohormona (pg/ml)	134.50	65.00 - 270.00
Ferritina (mg/dl)	525.00	171.00 - 837.50
Proteína C Reactiva (mg/dl)	3.80	0.90 - 10.80
Vitamina D (mg/dl)	11.30	8.00 - 15.20
Peso (kg)	64.25	56.00 - 72.00
EPO semanal (UI)	8000.00	6000.00 - 12000.00
Dosis de EPO Semanal (UI/Kg/Sem)	125.99	84.50 - 190.40
IRE	13.55	8.60 - 19.50
<p>* Estos valores son de distribución normal, por lo que se expresan en Media y Desviación estándar</p> <p>Abreviaturas: EPO: Eritropoyetina alfa recombinante, IRE: Índice de Resistencia a la Eritropoyetina, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II, N: Número de personas, RIC: Rango intercuartilar, gr: gramo, mg: miligramo, dl: decilitro, pg: picogramo, fl: femtolitro, kg: kilogramo, UI: Unidades Internacionales, Sem: Semana, mMol: Milimoles, ml: mililitro, L: Litro, Seg: Segundos.</p>		

### III. Características de la población separadas por el IRE

Analizando comparativamente la población entre aquellos que presentan resistencia a EPO y aquellos que no la presentan, las variables que fueron estadísticamente significativas son: calcio iónico  $p=0.02$ , VCM  $p=0.046$ , peso  $p=0.001$ , Ver cuadro 2.

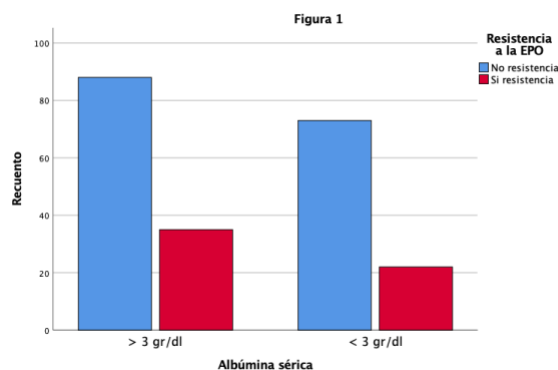
Variables Cuantitativas	IRE < 19 (n=161)	IRE >19 (n=57)	$p$
Edad (años)	73.00 (69.00-77.00)	71.00 (68.00-79.00)	0.233
Albúmina (gr/dl)	3.40 (3.00-3.80)	3.20 (2.80-3.80)	0.135
Fosfatasa Alcalina (mg/dl)	125.00 (94.00-172.00)	127.00 (92.50-172.00)	0.647
Calcio (mg/dl)	8.20 (7.80-8.80)	8.20 (7.60-8.80)	0.701

Fósforo (mg/dl)		4.20 (3.10-5.40)	4.35 (3.30-5.27)	0.795
Hierro (mg/dl)		45.00 (35.00-57.00)	45.00 (31.00-60.00)	0.986
Saturación de Transferrina (mg/dl)		22.00 (15.90-29.70)	26.00 (19.70-30.50)	0.052
Calcio iónico (mMol/L)*		0.90 (±0.15)	0.82 (±0.19)	0.020
Hemoglobina (mg/dl)*		9.84 (± 1.81)	8.75 (±1.50)	<0.001
Volumen corpuscular medio (pg/dl)		89.90 (86.05-94.90)	87.30 (83.30-92.80)	0.046
Hemoglobina corpuscular media (pg/dl)		28.80 (26.70-30.00)	28.00 (25.55-30.00)	0.096
Reticulocitos (%)		1.80 (1.40-2.40)	1.95 (1.47-2.57)	0.642
Velocidad de sedimentación globular (seg)		24.00 (16.00-32.00)	22.00 (12.50-28.50)	0.259
Paratohormona (pg/dl)		150.00 (67.45-270.00)	105.00 (54.15-282.00)	0.406
Ferritina (mg/dl)		370.00 (165.00-820.00)	589.00 (216.25-891.75)	0.209
Proteína C Reactiva (mg/dl)		4.00 (0.96-10.90)	3.30 (0.98-10.65)	0.996
Vitamina D (mg/dl)		11.20 (7.92-14.75)	12.75 (7.97-20.62)	0.383
Peso (kg)		65.00 (58.00-73.00)	58.00 (53.50-67.25)	0.001
EPO semanal (UI)		6000.00 (4000.00-8000.00)	12000.00 (12000.00-16000.00)	<0.001
Dosis de EPO Semanal (UI/Kg/Sem)		102.50 (76.90-136.06)	222.20 (207.30-259.00)	<0.001
Variables Cualitativas		IRE < 19 (n=161)	IRE >19 (n=57)	<i>p</i>
Sexo				0.633
	femenino	76.00 (47.20)	29.00 (50.90)	
	masculino	85.00 (52.80)	28.00 (49.10)	
HAS				0.408 **
	Si	132.00 (82.00)	50.00 (87.70)	
	No	29.00 (180.00)	7.00 (12.30)	
IECA				0.089
	No	108.00 (67.10)	37.00 (64.90)	
	Si	53.00 (32.90)	20.00 (35.10)	
ARA				0.425
	No	88.00 (54.70)	34.00 (59.60)	
	Si	73.00 (45.30)	23.00 (40.40)	

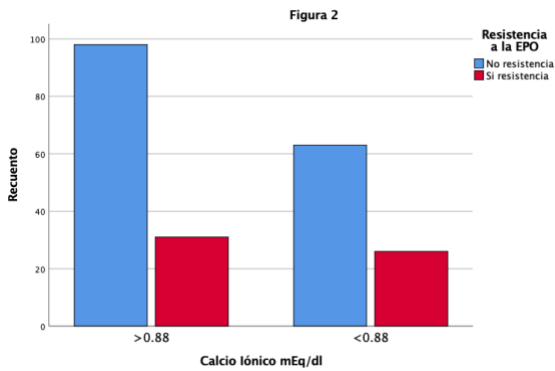
Anemia				0.076**
	No	15.00 (9.30)	1.00 (1.80)	
	Si	146.00 (90.70)	56.00 (98.20)	
<p>* La comparación de medias se realizó con T de Student</p> <p>**Se utilizo prueba exacta de fisher</p> <p>Abreviaturas: EPO: Eritropoyetina alfa recombinante, IRE: Índice de Resistencia a la Eritropoyetina, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II, N: Número de personas, RIC: Rango intercuartilar, gr: gramo, mg: miligramo, dl: decilitro, pg: picogramo, fl: femtolitro, kg: kilogramo, UI: Unidades Internacionales, Sem: Semana, meq: Miliequivalente, ml: mililitro, L: Litro, Seg: Segundos.</p>				

#### IV. Análisis de factores de riesgo por regresión logística bivariada

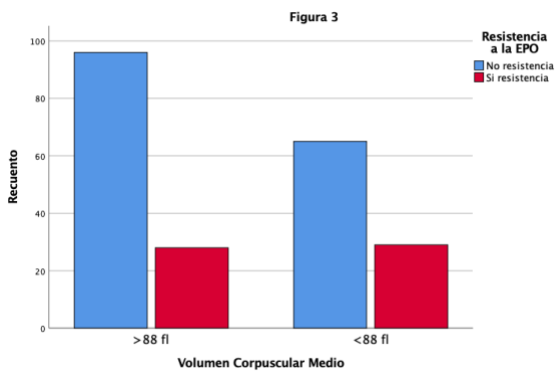
Se realizó el análisis de los factores de riesgo asociados a resistencia a la EPO, mediante regresión logística bivariada, en el que se incluyeron 17 variables, de las cuales 4 fueron estadísticamente significativas para riesgo: 1) Albúmina menor de 3 gr/dL presenta un OR de 2.568 IC95% (1.301 – 5.066) con una  $p=0.007$ ; con ello observamos que por cada unidad de descenso de la albúmina a partir de 3 gr/dL hay 2.5 veces de riesgo de presentar resistencia a la EPO. (Figura 1)



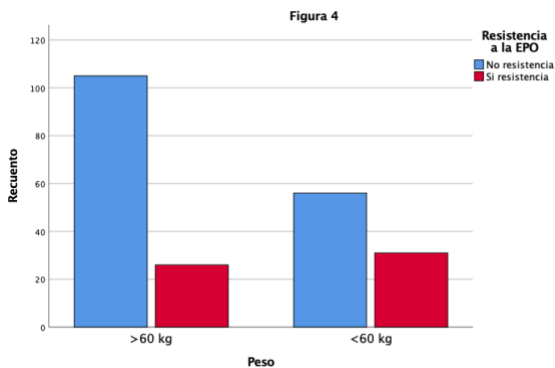
2) Calcio iónico presenta un OR de 0.068 IC95% (0.007-0.623) con una  $p=0.017$ , lo cual se interpreta como una disminución del riesgo de resistencia a la EPO de 0.06 veces por cada unidad que aumenta el calcio iónico. (Figura 2)



3) VCM presenta un OR de 0.957 IC95% (0.916-0.999) con una  $p=0.046$ , lo que se traduce como una disminución del riesgo de resistencia a la EPO por cada unidad que aumenta el VCM de 5%. (Figura 3)



4) Peso menor a 60 kg presenta un OR de 2.572 IC95% (1.386-4.771) con una  $p=0.003$ , lo que representa que por cada kg que descienda el peso por debajo de 60 kg hay 2.5 veces de riesgo de presentar resistencia a la EPO. (Figura 4)





<b>Cuadro 3, Factores de riesgo para resistencia a la EPO por regresión logística bivariada</b>				
Variable	OR	Intervalo		P
		Inferior	Superior	
Albúmina menor de 3 gr/dl	2.568	1.301	5.066	0.007
Calcio iónico en mMol/L	0.068	0.007	0.623	0.017
Volumen Corpuscular Medio en fl	0.957	0.916	0.999	0.046
Peso menor a 60 Kg	2.572	1.386	4.771	0.003
Calcio sérico menor a 8.2 gr/dl	1.177	0.641	2.162	0.600
Fosfatasa Alcalina (mg/dl)	1.000	0.998	1.002	0.899
Fósforo mayor a 4.3 mg/dl	1.249	0.682	2.286	0.472
Hierro (mg/dl)	1.001	0.990	1.012	0.806
Hemoglobina corpuscular media (pg/dl)	0.934	0.839	1.039	0.208
Reticulocitos (%)	0.953	0.541	1.783	0.953
Paratohormona (pg/dl)	0.999	0.998	1.001	0.398
Ferritina (mg/dl)	1.000	1.000	1.001	0.587
sexo femenino	1.158	0.633	2.120	0.634
sexo masculino	0.863	0.472	1.580	0.634
Hipertenson	1.569	0.646	3.811	0.320
IECA	1.101	0.583	2.080	0.766
ARA II	0.815	0.442	1.506	0.515

Abreviaturas: EPO: Eritropoyetina alfa recombinante, IRE: Índice de Resistencia a la Eritropoyetina, HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II, ARA II: Antagonista de los receptores de angiotensina II, N: Número de personas, RIC: Rango intercuartil, gr: gramo, mg: miligramo, dl: decilitro, pg: picogramo, fl: femtolitro, kg: kilogramo, UI: Unidades Internacionales, Sem: Semana, meq: Miliequivalente, ml: mililitro, L: Litro, Seg: Segundos.

Debido a que son pocas las variables que tuvieron significancia estadística, se decide solo realizar la regresión logística bivariada y no continuar con regresión logística multivariada.

## DISCUSIÓN

---

En este estudio se realizó una búsqueda en la literatura científica acerca de los principales factores de riesgo existentes para presentar RAEE en la población adulta, en particular mayores a 65 años con ERC en HD, sin embargo, de los textos consultados no se encontró específicamente esta población.

Encontramos que la albúmina menor a 3 gr/dl constituye un factor de riesgo para RAEE, tal como en la publicación de Pedro Stenvinkel, et al. [29], menciona a la albúmina como parte del estado nutricional del paciente junto con otros parámetros bioquímicos y clínicos, sin embargo, debido a que no contamos con otros marcadores de estado nutricional, no podemos concluir que el estado nutricional deficiente se relacione con RAEE. Respecto a la relación de hipoalbuminemia con RAEE no se encontró una explicación fisiopatológica directa, pero si se ha visto asociación tal como mencionan Stenvinkel P. et al. [29] y Wiktoria Feret, et al [39] que concuerdan en que el estado inflamatorio crónico del paciente con ERC en HD podría explicar esta disminución de la albúmina, así como la disminución en la ingesta de nutrientes que suele ocurrir en esta población, esto ocasionado por los síntomas que presentan como pueden ser náusea, pérdida de apetito, alteración en la percepción de olores y sabores por mencionar algunos ejemplos [29], [39].

Respecto al peso corporal como factor de riesgo asociado a RAEE que tuvo significancia en este estudio, coincidimos con otros textos consultados como por ejemplo la publicación de Wiktoria Feret, et al [39], en la que encuentra una asociación entre un IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup> con requerimiento de mayor dosis de EPO. Una explicación a esto es que el paciente con ERC en HD tiene pérdidas de aminoácidos, proteínas y otros elementos como hierro en las sesiones de HD, el estado hipercatabólico, así como otros factores como pudieran ser depresión con pérdida del apetito. Si bien nosotros no calculamos el IMC ya que la talla no fue una variable dentro del protocolo, ni otros parámetros como masa magra, porcentaje de grasa corporal, si encontramos una asociación estadística.

Tomando en cuenta lo anterior, consideramos que todo paciente con ERC en HD, se beneficia de tener un control del estado nutricional, con una prescripción de dieta individualizada acorde a los requerimientos proteicos, estado inflamatorio aumentado en el caso de paciente con infecciones presentes o con otras comorbilidades con diabetes, hipertensión dislipidemia, síndrome metabólico, por mencionar algunas.

Referente a la asociación con el calcio ionizado, se ha visto que mayores niveles de calcio se asocian con mejor respuesta a AEE [36], sin embargo no se conoce el mecanismo de dicha asociación, pero de acuerdo a lo comentado en la literatura consideramos que tiene mayor relación con las alteraciones del metabolismo mineral y óseo que un efecto directo sobre la RAEE, ya que en este espectro de la enfermedad mineral ósea cuando hay alteraciones como hipocalcemia generalmente se asocia con hiperparatiroidismo secundario avanzado, debido a que la deficiencia de vitamina D ocasiona una baja absorción de calcio a nivel intestinal, lo que constituye un estímulo para la secreción de PTH, ocasionando la activación de osteoclastos para resorción ósea y liberación de calcio. Por otro lado es sabido que los pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPS) frecuentemente presentan resistencia a la EPO, lo que puede ser explicado por mecanismos tales como el reemplazo de tejido funcionante de la médula ósea por tejido fibroso así como el propio efecto de la PTH en el eritrocito, ya que la PTH es conocida como una toxina urémica y se sabe que inhibe directamente a los progenitores eritroides tempranos y reduce la eritropoyesis endógena y la supervivencia de los glóbulos rojos, por lo que en este estudio llama la atención que los niveles de PTH no fue un factor significativo, esto puede estar explicado por que en nuestra población es frecuente que los pacientes con HPS hayan sido sometidos a paratiroidectomía, sin embargo debido a que no se investigo si habían sido paratiroidectomizados, no es posible saber si realmente fue esta la causa, aunque por otro lado como se comenta en el caso de la inflamación crónica, el tamaño de muestra alcanzado no fue el suficiente. Cabe mencionar que no en todos los estudios el HPS representa un factor de riesgo o tiene asociación estadísticamente significativa, tal es el caso de Goodkin,

D. et al. [43], quien estudiando la asociación de diferentes variables con RAEE obtuvo como no significativa a la PTH.

Llama la atención que el VCM tuvo significancia, sin embargo esto pudiera ser un error conocido como colinealidad debido a que una adecuada respuesta a los AEE es el aumento de HB por lo que también hay mejoría de los índices eritrocitarios entre los que se encuentra el VCM, sin embargo el VCM se ve modificado por otros factores como en el caso de la deficiencia de hierro ocasionando un descenso en VCM o por ejemplo la deficiencia de vitamina b12 y folatos que asocian con un VCM mayor a 100 pg/ml. Por tal razón antes de concluir que se trata de RAEE, primero debemos buscar intencionadamente causas como deficiencia de vitamina B, folatos y hierro, situación que no fue parte de este estudio y que se considera una debilidad.

De manera contraria a las variables que mostraron significancia se comentan aquellas que no la tuvieron empezando por la deficiencia de hierro, ya que la hipótesis alterna de este protocolo fue que la deficiencia de hierro sería el principal factor relacionado con RAEE, sin embargo, no fue así, razón por la que consideramos que esto está explicado por el pequeño tamaño de muestra.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina es conocido que tienen relación con RAEE, consideramos que por el tamaño de muestra tampoco hubo significancia.

Otro hallazgo que si bien no fue significativo presentó cierta tendencia al riesgo fue el género econtrando que las mujeres tienen tendencia hacia el riesgo de RAEE a diferencia de los hombres y dependiendo del grupo etáreo es la probable causa, por ejemplo en mujeres de menos de 50 años, Lorio, et al. [23] comenta una relación con el periodo menstrual sin embargo al ser una población mayor de 65 años, es probable que la causa sea otra tal como menciona David A. Goodkin et al. [43] la asociación entre el efecto

estimulante de eritropoyesis de los andrógenos mediante 3 mecanismos de acción, el primero es por estimular la síntesis de EPO mediante la unión a receptores de andrógenos (RA) en el citoplasma activan segundos mensajeros para dicha síntesis. El segundo por estimulación a la diferenciación de progenitores eritroides mediante la unión a RA en estas células. El tercero es mediante la inhibición de la señalización de la Proteína Morfogénica Osea 6 (BMP6)/SMAD en hepatocitos ocasionando bloqueo para la síntesis de hepcidina [44]. Por tal razón consideramos que este podría ser un campo de interés en un futuro estudio.

Respecto al estado proinflamatorio del paciente con ERC, es conocido que este es un factor de riesgo asociado a RAEE, llama la atención que en este estudio no presento una significancia estadística, únicamente mostró tendencia al riesgo, sin embargo se sabe que en la ERC hay aumento en la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF-alfa y elevación de Hepcidina, generación de estrés oxidativo, lo cual además de ser factor de riesgo para RAEE, también están asociados con mayor mortalidad, así mismo este estado inflamatorio crónico presenta asociación con el estado nutricional en la ERC, tal como menciona Fredzzia G. et al, [42] esta asociación se conoce como síndrome de desnutrición-inflamación-caquexia y la importancia de esto es la relación que presenta con eventos cardiovasculares. El mecanismo de inflamación-desnutrición es multifactorial, por ejemplo el aumento en la concentración de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF-alfa pueden provocar anorexia lo cual se asocia con síntomas como fatiga y astenia además de que aunado a la deficiencia de ingesta hay catabolismo de proteínas musculares lo cual resulta en atrofia muscular, por lo tanto esta asociación es algo multifactorial, tan la presencia de mediadores inflamatorios como la sintomatología que presenta el paciente.

Tomando en cuenta que en este estudio hubo significancia estadística entre la hipoalbuminemia y peso corporal menor a 60 kg, consideramos que de haber contado con el tamaño de muestra necesario es alta la probabilidad de encontrar asociación estadísticamente significativa entre marcadores de inflamación y RAEE.

Algo novedoso que podemos obtener de este estudio es el cálculo del IRE de la población estudiada que fue de 19, siendo mayor en comparación con las poblaciones estudiadas en otras publicaciones, tal es el caso de Kalim S, et al. [41], que basado en la mediana de su población, aquellos por arriba del percentil 75, se consideraron con resistencia a la EPO, siendo un IRE de 18.75. En otras publicaciones estos fueron 2.8%, 7.5% y 15.4%. [1, 9, 25] Si bien ya se comentó en la sección de variables estudiadas como se obtuvo, consideramos que puede ser empleado para guiar algunas decisiones terapéuticas en la población en hemodiálisis de nuestro centro o nuestro país.

Entre las debilidades de este estudio principalmente se encuentra el tamaño de muestra que no alcanzo el número necesario de pacientes como se había calculado, lo cual es probable esté asociado con la las variables que no tuvieron asociación en este estudio, pero que sin embargo en otros estudios y poblaciones se sabe que si tienen asociación con RAEE. Otra de las debilidades importantes es que no contamos con la mayoría de los marcadores de inflamación comentados en la literatura como son IL-6, TNF-alfa, Hecpidina. Tampoco contamos con marcadores de estado nutricional como prealbumina o bioimpedancia. No se estudiaron los siguientes factores: deficiencia de carnitina ya que no contamos con dichos insumos en nuestro laboratorio. Debido a que la gran mayoría de los registros de laboratorio no tenían niveles de vitamina b12 y folatos no fue posible incluirlos en el estudio.

Una de las fortalezas que presenta es que con los resultados obtenidos, podemos presentar mayor atención en aspectos que tienen asociación con la hipoalbuminemia, la hipocalcemia, el peso y el VCM, como por ejemplo, la hipoalbuminemia y el peso con la vigilancia del estado nutricional, que si bien no está determinado únicamente por esos 2 factores si existe una fuerte asociación, por otro lado vigilar marcadores de inflamación ya que estos presentan asociación con mayor catabolismo lo que impacta en el estado nutricional del paciente además de tener una relación grande con eventos cardiovasculares.

## CONCLUSIONES

---

1. Los factores de riesgo asociados con RAEE en nuestra población fueron: albúmina menor a 3 gr/dl, peso corporal menor a 60 kg, calcio iónico por debajo de 0.88 meq/dl y VCM menor a 88 fl
2. El valor que establecimos para definir resistencia a los AEE en nuestro centro fue 19
3. Los factores con tendencia al riesgo fueron: calcio sérico, fosfatasa alcalina, fósforo, hierro sérico, ferritina, sexo femenino, hipertension; los cuales pueden convertirse de riesgo al aumentar el tamaño de muestra
4. Los factores no relacionados en nuestra población, pero que, si son mencionados en otros estudios, fueron: PTH, deficiencia de vitamina D, uso de ARA II.
5. Se propone que los siguientes factores: hipogonadismo, deficiencia de carnitina, IL-6, TNF-alfa, niveles de vitamina B, folatos, prealbúmina, sean estudiados en caso de continuar este trabajo o en la propuesta de un estudio prospectivo.

## 16- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

---

- 1- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 279–335.
- 2- Hanna RM, Streja E, Kalantar-Zadeh K. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. *Adv Ther.* 2021;38(1):52-75. doi:10.1007/s12325-020-01524-6
- 3- Panichi V, Rosati A, Bigazzi R, et al. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2641-2648. doi:10.1093/ndt/gfq802
- 4- Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, Minutolo R. Are all erythropoiesis-stimulating agents created equal? *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(8):1369-1377. doi:10.1093/ndt/gfaa034
- 5- Ogawa T, Nitta K. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in end-stage renal disease patients. *Contrib Nephrol.* 2015; 185:76-86. doi:10.1159/000380972
- 6- Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):345. Published 2017 Nov 30. doi:10.1186/s12882-017-0688-1
- 7- Anaya S, Rivera F, Sánchez de la Nieta MD, et al. Relación entre comorbilidad, anemia y respuesta a derivados eritropoyéticos en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódicas [Comorbidity, anemia and response to erythropoiesis stimulating agents in chronic hemodialysis]. *Nefrología.* 2008;28(2):186-192.



8- Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20 Suppl 3:3-24. doi:10.1093/ndt/gfh1074

9- El Sewefy DA, Farweez BA, Behairy MA, Yassin NR. Impact of serum hepcidin and inflammatory markers on resistance to erythropoiesis-stimulating therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(2):325-334. doi:10.1007/s11255-018-2062-z

10- Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 1996;334(7):420-425. doi:10.1056/NEJM199602153340702

11- Badve SV, Zhang L, Coombes JS, et al. Association between serum alkaline phosphatase and primary resistance to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: a secondary analysis of the HERO trial. *Can J Kidney Health Dis*. 2015; 2:33. Published 2015 Aug 18. doi:10.1186/s40697-015-0066-5

12- Ergün B, Aybal Kutlugün A, Ergün MÇ, Aktürk G, Beyan E. Investigation of the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on anemia in patients with normal or mildly low glomerular filtration rate. *Turk J Med Sci*. 2021;51(6):3047-3052. Published 2021 Dec 13. doi:10.3906/sag-2104-138

13- Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J, et al. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer*. 2010;102(2):301-315. doi:10.1038/sj.bjc.6605498

14- Kamei D, Tsuchiya K, Nitta K, Mineshima M, Akiba T. Association between resistance to erythropoiesis-stimulating agents and carnitine profile in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(8):737-743. doi:10.1111/nep.13079

15- Stenvinkel P, Bárány P. Hypogonadism in males with chronic kidney disease: another cause of resistance to erythropoiesis-stimulating agents?. *Contrib Nephrol*. 2012;178:35-39. doi:10.1159/000337796

16- Cizman B, Smith HT, Camejo RR, et al. Clinical and Economic Outcomes of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in the Post-Bundling Era. *Kidney Med*. 2020;2(5):589-599.e1. Published 2020 Aug 10. doi:10.1016/j.xkme.2020.06.008

17- Suttorp MM, Hoekstra T, Rotmans JI, et al. Erythropoiesis-stimulating agent resistance and mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol*. 2013;14:200. Published 2013 Sep 25. doi:10.1186/1471-2369-14-200

18- Pan S, Zhao DL, Li P, et al. Relationships among the Dosage of Erythropoiesis-Stimulating Agents, Erythropoietin Resistance Index, and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2022;51(2):171-181. doi:10.1159/000506536

19- Yajima T, Yajima K, Takahashi H. Association of the erythropoiesis-stimulating agent resistance index and the geriatric nutritional risk index with cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245625. Published 2021 Jan 15. doi:10.1371/journal.pone.0245625

20- Costa NA, Kshirsagar AV, Wang L, Detwiler RK, Brookhart MA. Pretransplantation erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness is associated with increased kidney allograft failure and mortality. *Transplantation*. 2013;96(9):807-813. doi:10.1097/TP.0b013e3182a0f668

21- Choi MJ, Yee J. Erythropoiesis-Stimulating Agents and Cancer: Myth or Truth. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(4):221-224. doi:10.1053/j.ackd.2019.04.001

22- Yabu JM, Anderson MW, Kim D, et al. Sensitization from transfusion in patients awaiting primary kidney transplant. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(11):2908-2918. doi:10.1093/ndt/gft362

23- Di Iorio BR, Stellato D, De Santo NG, Cirillo M; Campanian Dialysis Registry Research Group. Association of gender and age with erythropoietin resistance in hemodialysis patients: role of menstrual status. *Blood Purif.* 2004;22(5):423-427. doi:10.1159/000080234

24- Kuragano T, Mizusaki K, Kimura T, Nakanishi T. Anemia Management Considering the Pathophysiology of Elderly Chronic Kidney Disease Patients. *Contrib Nephrol.* 2019;198:135-143. doi:10.1159/000496528

25- Kuragano T, Kitamura K, Matsumura O, et al. ESA Hyporesponsiveness Is Associated with Adverse Events in Maintenance Hemodialysis (MHD) Patients, But Not with Iron Storage. *PLoS One.* 2016;11(3):e0147328. Published 2016 Mar 2. doi:10.1371/journal.pone.0147328

26- Toyoda K, Kuragano T, Kawada H, Taniguchi T, Nakanishi T. Effect of Progression in Malnutrition and Inflammatory Conditions on Adverse Events and Mortality in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Blood Purif.* 2019;47 Suppl 2:3-11. doi:10.1159/000496629

27- Bachman E, Feng R, Trivison T, et al. Testosterone suppresses hepcidin in men: a potential mechanism for testosterone-induced erythrocytosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4743-4747. doi:10.1210/jc.2010-0864

28- Lehtihet M, Bonde Y, Beckman L, et al. Circulating Hepcidin-25 Is Reduced by Endogenous Estrogen in Humans. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148802. Published 2016 Feb 11. doi:10.1371/journal.pone.0148802

29- Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(7):953-960. doi:10.1093/ndt/15.7.953

30- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis*. 1990;15(5):458-482. doi:10.1016/s0272-6386(12)70364-5

31- Joksimovic Jovic J, Antic S, Nikolic T, et al. Erythropoietin Resistance Development in Hemodialysis Patients: The Role of Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:9598211. Published 2022 Apr 14. doi:10.1155/2022/9598211

32- Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton)*. 2007;12(4):321-330. doi:10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x

33- Weir MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents. *Am J Nephrol*. 2021;52(6):450-466. doi:10.1159/000516901

34- Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2019;380(5):447-458. doi:10.1056/NEJMoa1810742

35- Ford J. Red blood cell morphology. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(3):351-357. doi:10.1111/ijlh.12082

36- Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, et al. Predictors of hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):823-834. doi:10.1053/j.ajkd.2008.12.040

37- Saudan P, Halabi G, Perneger T, et al. ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in dialysed patients and erythropoietin resistance. *J Nephrol.* 2006;19(1):91-96.

38- Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Keles S, Bilen H. The effect of high dose losartan on erythropoietin resistance in patients undergoing haemodialysis. *Panminerva Med.* 2003;45(1):59-62.

39- Feret, W.; Safranow, K.; Ciechanowski, K.; Kwiatkowska, E. How Is Body Composition and Nutrition Status Associated with Erythropoietin Response in Hemodialyzed Patients? A Single-Center Prospective Cohort Study. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2426. <https://doi.org/10.3390/jcm11092426>

40- Azizi M, Rousseau A, Ezan E, Guyene TT, Michelet S, Grognet JM, et al. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest.* 1996 Feb;97((3)):839–844

41- Kalim, S., Tamez, H., Wenger, J., Ankers, E., Trottier, C. A., Deferio, J. J., Berg, A. H., Karumanchi, S. A., & Thadhani, R. I. (2013). Carbamylation of serum albumin and erythropoietin resistance in end stage kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8(11), 1927–1934

42- Graterol Torres, F., Molina, M., Soler-Majoral, J., Romero-González, G., Rodríguez Chitiva, N., Troya-Saborido, M., Socias Rullan, G., Burgos, E., Paúl Martínez, J., Urrutia Jou, M., Cañameras, C., Riera Sadurní, J., Vila, A., & Bover, J. (2022). Evolving Concepts on Inflammatory Biomarkers and Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*, *14*(20), 4297. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/nu14204297>

43- Goodkin, D. A., Zhao, J., Cases, A., Nangaku, M., & Karaboyas, A. (2022). Resistance to Erythropoiesis-Stimulating Agents among Patients on Hemodialysis Is Typically Transient. *American journal of nephrology*, *53*(5), 333–342.

44- McManus, JF, Nguyen, N-YN, Davey, RA, et al. Androgens stimulate erythropoiesis through the DNA-binding activity of the androgen receptor in non-hematopoietic cells. *Eur J Haematol*. 2020; 105: 247–254.

## 17- ANEXOS

---

### Anexo A. Formato para la recolección de datos

Iniciales del paciente		
Edad	Años	
Genero	Mujer	Hombre
Hipertensión arterial	mmHg	
Uso de IECA	Si	No
Uso de ARAII	Si	No
Albúmina	Gr/dl	
Fosfatasa Alcalina	mg/dl	
Calcio sérico	mg/dl	
Calcio iónico	mmol/dl	
Fósforo	mg/dl	
Hierro	mg/dl	
Saturación de transferrina	Porcentaje	
Hemoglobina	Gr/dl	
Anemia	Si	No
Volumen Corpuscular Medio	fl	
Hemoglobina corpuescular media	pg/dl	
Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)	DE	
Reticulocitos	%	
Velocidad de sedimentación globular	mm/hr	
Hormona paratiroidea	ng/ml	
Ferritina	ng/ml	
Proteina C reactiva	ng/ml	



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Fecha: 21 de febrero de 2023

#### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI "DR. Bernardo Sepúlveda"** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**Factores de riesgo para resistencia a la eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis**" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) Edad, género, hipertensión arterial, uso de IECA´s|o ARA II, Albúmina, Fosfatasa Alcalina (FA), Calcio iónico, Fósforo, Deficiencia de hierro, Hemoglobina, Anemia, Volumen Corpuscular Medio, Hemoglobina corpuscular media, Ancho de distribución eritrocitaria (ADE), Reticulocitos, Velocidad de sedimentación globular, Hormona paratiroidea, Ferritina y Proteína C reactiva.

#### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "**Factores de riesgo para resistencia a la eritropoyetina en pacientes mayores de 65 años en hemodiálisis**" cuyo propósito es producto a la **tesis**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

DRA. MARÍA INÉS GIL ARREDONDO  
Categoría contractual: MEDICO NO FAMILIAR