

41



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

MANEJO TERAPEUTICO DE LA ANEMIA EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA,
EN PROGRAMA DE DIALISIS PERITONEAL.

TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
JACOBO MENDOZA ARCE

ASESOR: MenFC MA. EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2000.

17829



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.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria

"Manejo terapéutico de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, en programa de diálisis peritoneal"

que presenta el pasante: Jacobo Mendoza Arce

con número de cuenta: 8901598-4 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Marzo de 2000

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>MenFC Ma. Eugenia R. Posada Galarza</u>	<u>[Firma]</u>
<u>II</u>	<u>MenFC Beatriz de J. Maya Monroy</u>	<u>[Firma]</u>
<u>III</u>	<u>MenFC Cecilia Hernández Barba</u>	<u>[Firma]</u>

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS.

Por darme la vida y permitirme alcanzar una de mis metas, concluir mi carrera profesional.

Gracias a mis padres:

Por apoyarme , aconsejarme, y guiarme por el buen camino para alcanzar uno de mis grandes sueños, tener una profesión.

A mi padre CONSTANCIO MENDOZA B.

Por el gran sacrificio que hizo conmigo, sin esperar nada a cambio solo ser correspondido.

A mi madre MODESTA ARCE S. †

Con especial admiración, por brindarme amor, ternura, apoyo, comprensión y cuidados.

Por ser la mujer más valiente, noble y buena que he conocido.

*Me quedaré en ustedes hijos míos,
en sus almas y en sus días
porque serán sus vidas
continuación de la mía.*

Gracias infinitas mamá, jamás te voy a olvidar. TE AMO.

A mis hermanos:

Gabriel, Joaquín, Rosa, Fernando y Elisa por su compañía, amistad y apoyo.

A mis sobrinos:

Héctor Fernando, Edgar, Areli, Karlita, Olga, Bety, Liz, Nayelli.

Por enseñarme a reír de los problemas, porque con su inocencia logran hacer los momentos más agradables de mi vida. Espero que esto les sirva de motivación para que se esfuercen y logren sus objetivos en la vida.

A mis primos:

Zamuel Arce Valencia y Arturo García Arce por su compañía y ayuda.

A mis compañeros y amigos de la generación 19 Q.F.B.

A mis asesores:

MenFC Beatriz de J. Maya Monroy.

MenFC Cecilia Hernández Barba.

MenFC Ricardo Oropeza Cornejo.

Y en especial a MenFC Ma. Eugenia R. Posada Galarza por todas sus enseñanzas, por el tiempo brindado, y por sus observaciones realizadas en el presente trabajo.

Y a todos los profesores de la FES Cuatitlan por compartir conmigo toda su sabiduría.

A la FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN C-1.

A mi Alma Mater.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.

GRACIAS.

INDICE.

	PÁGINA.
I.-	
INTRODUCCIÓN.....	5
II.-	
OBJETIVO.....	7
III.-	
GENERALIDADES.....	8
3.1.- ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA RENAL.....	9
3.2.- ERITROPOYETINA.....	12
3.2.1.-SITIOS DE PRODUCCIÓN.....	13
3.2.2.-SITIOS DE PRODUCCIÓN EXTRARENALES.....	14
3.2.3.-BIOSINTESIS DE ERITROPOYETINA.....	14
3.2.4.-MECANISMO DE ACCIÓN.....	16
3.2.5.-MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE CÉLULAS BLANCO.....	18
3.3.- INSUFICIENCIA RENAL.....	21
3.3.1.-INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC).....	22
3.4.-DIÁLISIS PERITONEAL EN PACIENTES CON IRC.....	24
3.5.-ANEMIA EN PACIENTES CON IRC.....	25
3.5.1.-CARACTERÍSTICAS HEMATOLOGICAS DE LA ANEMIA.....	26
3.5.2.- IMPORTANCIA DE LA ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON FALLA RENAL.....	27
3.5.3.- ELEMENTOS Y FACTORES QUE COMPLICAN LA ANEMIA.....	27

3.6.- MANEJO TERAPÉUTICO FARMACOLÓGICO.....	29
3.6.1.- TRATAMIENTO GENERAL.....	29
3.6.2.- TRATAMIENTO ESPECIFICO.....	34
3.6.3.- EPREX ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ALFA	35
3.6.4.- RECORMON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE BETA.....	38
3.6.5.- TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE EN MÉXICO Y CONSIDERACIONES A TOMAR PARA UN EFECTO ADECUADO.....	37
3.6.6.- COSTO DE LA DIALISIS PERITONEAL Y DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA.....	43
3.7.- MANEJO TERAPÉUTICO NO FARMACOLÓGICO.....	44
IV.- DISCUSIÓN.....	48
V.- CONCLUSIONES.....	50
VI.- GLOSARIO.....	51
VII.- BIBLIOGRAFÍA.....	54

FIGURAS Y DIAGRAMAS.

	PÁGINA.
Fig. 1 SISTEMA URINARIO.....	8
Fig. 2 ANATOMÍA RENAL.....	9
Fig. 3 NEFRONA UNIDAD FUNCIONAL RENAL.....	11
Diag. 1 BIOQUIMICA DE LA SÍNTESIS DE ERITROPOYETINA.....	15
Diag. 2 CÉLULAS SOBRE QUIEN ACTÚA LA ERITROPOYETINA.....	17
Diag. 2 PARÁMETROS A CONSIDERAR PARA OBTENER UNA RESPUESTA SATISFACTORIA CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (r-HuEPO).....	42
Gráfica 1 RELACIÓN DOSIS RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (r-HuEPO).....	41

TABLAS.

Tabla 1. CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.....	26
Tabla 2. DOSIS RECOMENDADAS DE HIERRO PARA PACIENTES EN DIALISIS PERITONEAL.....	31
Tabla 3. MEDICAMENTOS ERITROPOYETICOS.....	35
Tabla 4. FORMULACIÓN DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS. ENSURE	45
Tabla 5. FORMULACIÓN DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS. NEPRO	46
Tabla 6. FORMULACIÓN DE PRODUCTOS ALIMENTICIOS. SUPLENA	47

I.-INTRODUCCIÓN.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un estado de enfermedad irreversible en el que los riñones no son capaces de llevar a cabo sus funciones de depuración, regulación hidroelectrolítica y producción adecuada de glóbulos rojos llevando al paciente a un estado anémico que pone en peligro su vida.³²

La anemia asociada con (IRC) fue descrita desde hace 150 años. EL 90% de los pacientes adultos en diálisis crónica la presentan y el 60% de ellos requieren de transfusiones sanguíneas repetidas.²

Con frecuencia la (IRC) se asocia a desnutrición. Esta entidad ha sido ampliamente reconocida desde hace más de un siglo, sin embargo, hasta en las últimas cuatro décadas se han analizado sus efectos.¹³

La diálisis peritoneal es una técnica practicada desde hace 20 años en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, en la que, como en la hemodiálisis, 18 a 59% de los pacientes muestran evidencias de desnutrición calórica proteica que se complica con la anemia que presentan.³

En 1960 Schreider comento que la anorexia y la desnutrición asociado con la anemia que presentan estos pacientes eran el principal problema en pacientes sometidos a diálisis.¹³

La implantación de nuevos manejos terapéuticos en la dieta y manejo farmacológico para la anemia en éstos pacientes, se ha vuelto muy popular particularmente con el uso de suplementos vitamínicos y de minerales.

En el presente trabajo se sugiere establecer un manejo terapéutico farmacológico y no farmacológico con el fin de controlar la anemia y mejorar el estado nutricional de

estos pacientes. Es factible que al mejorar el estado nutricional y la anemia en la población urémica, se obtenga mejor calidad de vida y una óptima oportunidad para el trasplante renal, debido a que el incremento de pacientes con insuficiencia renal crónica va en constante aumento, por la persistencia de padecimientos primarios, cifras de incidencia han aumentado en 20 años de 80 a 200 casos por millón de habitantes y según versiones de la Sociedad Europea de Diálisis y Trasplantes renales es de 400 nuevos casos anuales por millón de habitantes. Si tomamos en cuenta que actualmente en México hay una población acumulada de alrededor de 20 000 pacientes y que con los avances tecnológicos se obtenga una mortalidad anual conservadora del 20%, se calcula que en el año 2000, el país tendrá que tener los recursos para tratar alrededor de 64 000 enfermos urémicos crónicos. ^{13,31}

Esta revisión biblio-hemerográfica pretende describir y analizar las características terapéuticas de los fármacos más novedosos, así como los suplementos alimenticios que favorecen el control de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, con el fin de enriquecer los conocimientos en esta área de estudio.

Por tal motivo, los profesionales en el área de la salud (médico, químico farmacéutico biólogo, enfermera) deben tener información clara y objetiva acerca de las condiciones nutricionales de las personas con esta enfermedad y complementar el tratamiento con el uso de los medicamentos más apropiados y novedosos, acordes con la etapa evolutiva de la enfermedad.

II.-OBJETIVO.

Mediante la revisión biblio-hemerográfica, establecer el manejo terapéutico farmacológico y no farmacológico, de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis peritoneal, tomando como parámetro el mantenimiento y estabilización de los niveles adecuados de hemoglobina.

III.- GENERALIDADES

El cuerpo humano tiene órganos, aparatos y sistemas especializados bien definidos.

El sistema urinario, está compuesto de 2 riñones, 2 uréteres, vejiga y uretra (Fig. 1). Los riñones eliminan desechos tóxicos, mantienen el equilibrio del agua y las sales de nuestro organismo, mantienen el equilibrio de ácidos y bases, regulan la presión sanguínea y son de gran importancia en la estimulación de la producción de glóbulos rojos a través de la eritropoyetina.^{7,12}

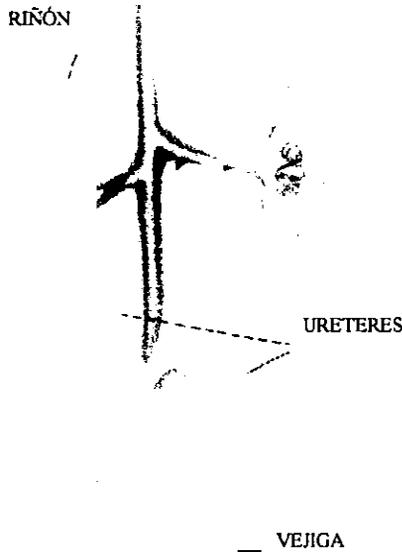


Fig. 1 SISTEMA URINARIO

3.1.- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA RENAL.

Los riñones están situados en la parte posterior de la cavidad abdominal uno a cada lado de la columna vertebral, se describen como retroperitoneales, o sea situados entre el peritoneo y la pared abdominal. El riñón está formado por una zona externa o corteza, una interna o médula, y la pelvis que se continúa con el extremo superior del uréter a nivel del hilio (fig. 2).⁷

El principal órgano de producción de eritropoyetina (EPO) es el riñón, aunque no está bien definido el sitio exacto de producción de ésta. Se ha sugerido que el epitelio renal tubular es el sitio probable de producción de la EPO renal.

Actualmente se menciona que las células peritubulares de los riñones producen eritropoyetina como respuesta a la hipoxia, generalmente secundaria a anemia. Esta hormona es un factor de crecimiento que estimula las células formadoras de brotes eritrocíticos (CFBE) y las células formadoras de colonias eritroides (CFCE) para que se produzca una eritropoyesis normal.⁹

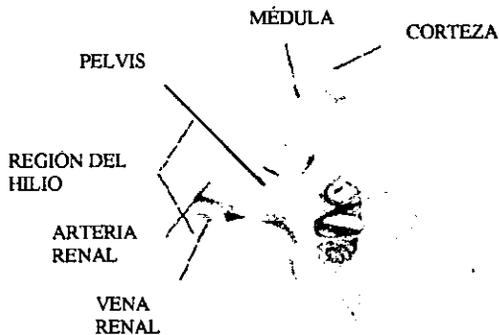


Fig. 2 ANATOMÍA RENAL

El riñón tiene tres funciones primarias: función de excreción, endocrina y metabólica, de éstas diferentes funciones una de la más importantes en la anemia de los pacientes con falla renal es la endocrina, ya que regula la producción de eritropoyetina, y puede verse disminuida en enfermedades renales.⁷

Los riñones sanos limpian la sangre filtrando los desechos del cuerpo y el exceso de agua. También producen hormonas que contribuyen a la fuerza de los huesos y a la salud de la sangre. Cuando fallan ambos riñones, el cuerpo retiene líquidos, la presión sanguínea sube y se acumulan desechos nocivos en el cuerpo así mismo se altera la producción adecuada de glóbulos rojos. Cuando esto sucede, es necesario recurrir a tratamiento para sustituir el trabajo que los riñones ya no pueden cumplir.³²

La unidad funcional del riñón es la nefrona, formada por la cápsula glomerular (o cápsula de Bowman) y el túbulo renal (fig. 3). La cápsula glomerular adopta una forma cóncava y rodea un penacho de vasos capilares denominado glomérulo. La cápsula glomerular y el penacho capilar juntos constituyen el corpúsculo de Malpighi. La filtración de la sangre tiene lugar en los glomérulos. El túbulo sale de la cápsula y la primera parte conocida como túbulo contorneado proximal, está revestida de células epiteliales cuboideas que tiene un "borde en cepillo" formado por microvellosidades sugiriendo que el epitelio está adaptado para absorción. La parte siguiente del túbulo es recta. Penetrando en la médula antes de girar bruscamente y regresar a la corteza cerca del corpúsculo renal del cual nació. Las dos partes rectas del túbulo y la curva conectora se denominan asa de Henle. La porción final de la nefrona vuelve a estar contorneada (el túbulo contorneado distal). Los túbulos contorneados distales de las nefronas se vacían en túbulos colectores. Los túbulos colectores siguen a través de la médula uniéndose unos con otros para formar conductos colectores, los cuales se vacían en cada rama menor de un cáliz (fig. 2). Los cálices se unen para formar la pelvis renal. El uréter de cada riñón se vacía en la vejiga urinaria.⁷

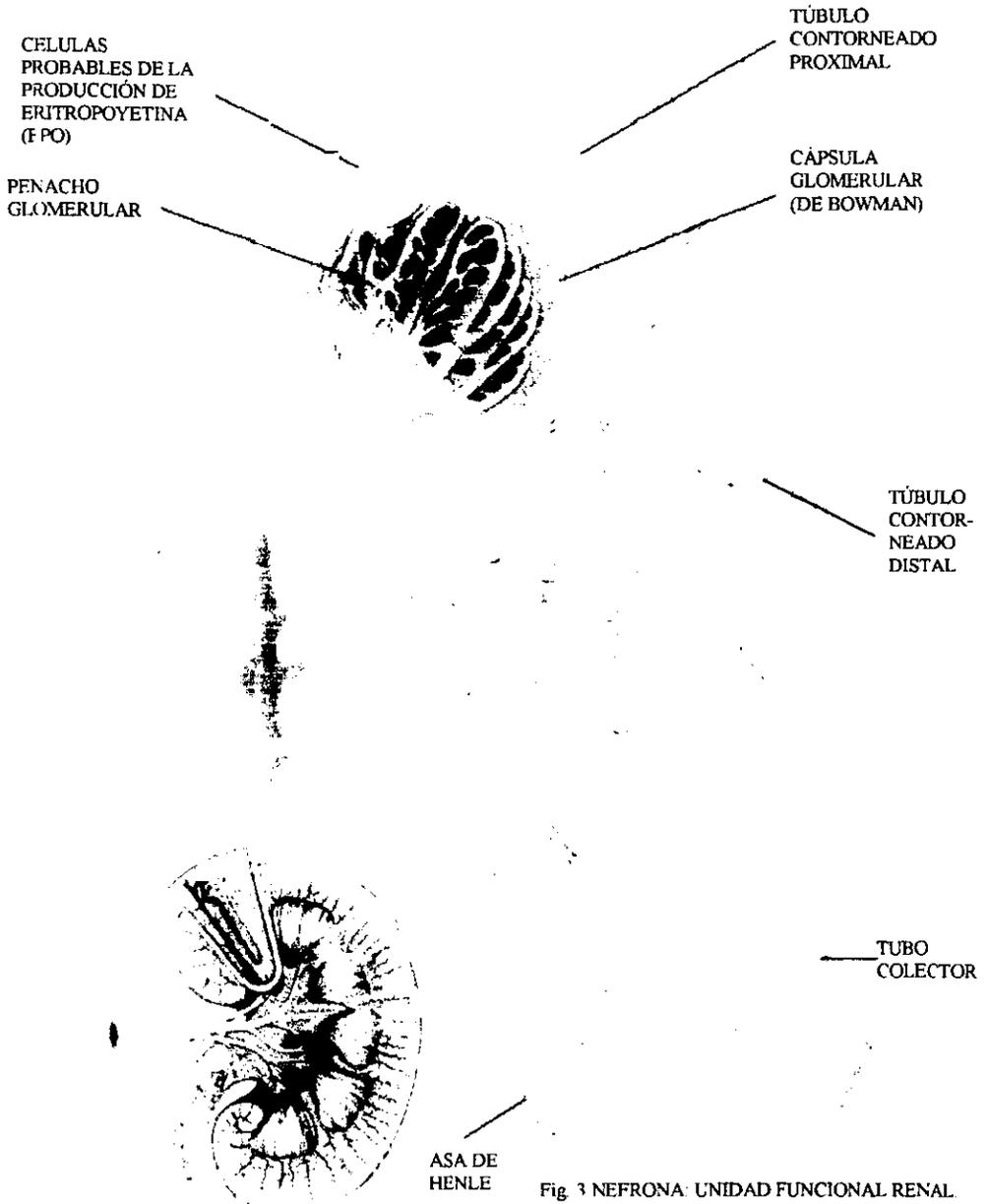


Fig. 3 NEFRONA: UNIDAD FUNCIONAL RENAL.

El riñón tiene a su cargo tres funciones diferentes que pueden definirse, en forma algo amplia como funciones endocrinas, en el sentido de que elaboran sustancias y las libera hacia el torrente vascular para que actúen en otra parte del cuerpo. Estas sustancias son las siguientes: Renina, Eritropoyetina, Vitamina D.⁷

De estas sustancias, el déficit de eritropoyetina es causa importante de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), que limita la actividad física de los pacientes, dificulta la rehabilitación integral y cuando es severa origina síntomas de astenia, anorexia, intolerancia al frío e insuficiencia cardíaca.²⁵

Para que se produzca una eritropoyesis normal son necesarios varios factores concomitantes. Además de las células formadoras de brotes eritrocíticos y de las células formadoras de colonias eritroides normales, se necesita que éstas sean estimuladas por la eritropoyetina.⁹

3.2.-ERITROPOYETINA.

Es una hormona glucoproteica que estimula la médula ósea para que produzca más glóbulos rojos. Es liberada por los riñones en ocasión de hemorragia o de hipoxia, aunque en el hombre los riñones no sean la única fuente de eritropoyetina (Epo).^{2, 25}

En el paciente con falla renal y anemia asociada a ella, se ha observado muestran bajos niveles o no detectables niveles de Epo, que los pacientes con anemia de severidad comparable debida a otra etiología.²⁵

3.2.1.-SITIOS DE PRODUCCIÓN.

El principal órgano de producción es el riñón, aunque no está bien definido el sitio exacto de producción de ésta. Se ha sugerido que el epitelio renal tubular es el sitio probable de producción de la eritropoyetina renal.

La deducción de que la eritropoyetina se produce en el riñón surgió a partir de la realización de una nefrectomía bilateral, la concentración de eritropoyetina (Epo) disminuía reteniéndose un 10% de la producción, la cual es pérdida cuando se hace hepatectomía parcial (70%) y se recupera conforme va regenerándose el hígado.⁴

Debido a lo altamente irrigada que está la corteza renal, se debería suponer que ésta es relativamente insensible a pequeñas variaciones de oxígeno, en cambio la punta de la médula renal es relativamente hipóxica y por tanto puede ser esta la zona que funcione como aparato sensible al oxígeno. Sin embargo algunos investigadores han aislado más eritropoyetina de la corteza que de médula aunque los restos de la hormona extraídos de la médula pueden ser derivados del fluido tubular.⁴

Aunque no han sido bien definidas las células que producen eritropoyetina, estudios con inmunofluorescencia histoquímica han mostrado que los anticuerpos a eritropoyetina (Epo) enlazan selectivamente a las células glomerulares de riñón de borrego y humano.⁴

Actualmente se menciona que las células intersticiales peritubulares producen eritropoyetina como respuesta a la hipoxia, generalmente secundaria a anemia.^{4,9}

3.2.2.-SITIOS DE PRODUCCIÓN EXTRARENALES.

Se han reportado datos de pacientes nefrectomizados en los cuales después de la nefrectomía disminuía el hematocrito, pero después se recuperaban. De allí se pensó que había otros factores extrarrenales que regulaban la producción de la eritropoyetina, aunque éstos no siempre llegaban a tener los valores de un individuo normal, sugiriéndose entonces que la producción de eritropoyetina por sitios extrarrenales está regulada por la demanda de oxígeno.

Se ha reportado que 5 a 10% de la eritropoyetina del plasma proviene de sitios extrarrenales siendo el hígado el principal productor de eritropoyetina extrarenal. ⁴

3.2.3.- BIOSÍNTESIS DE ERITROPOYETINA. ⁴

El control fisiológico y fisiopatológico de la eritropoyetina no está claramente definido, la hipoxia parece ser el factor fundamental para su producción, postulándose que esta regulada por un sensor de oxígeno localizado en los túbulos renales.

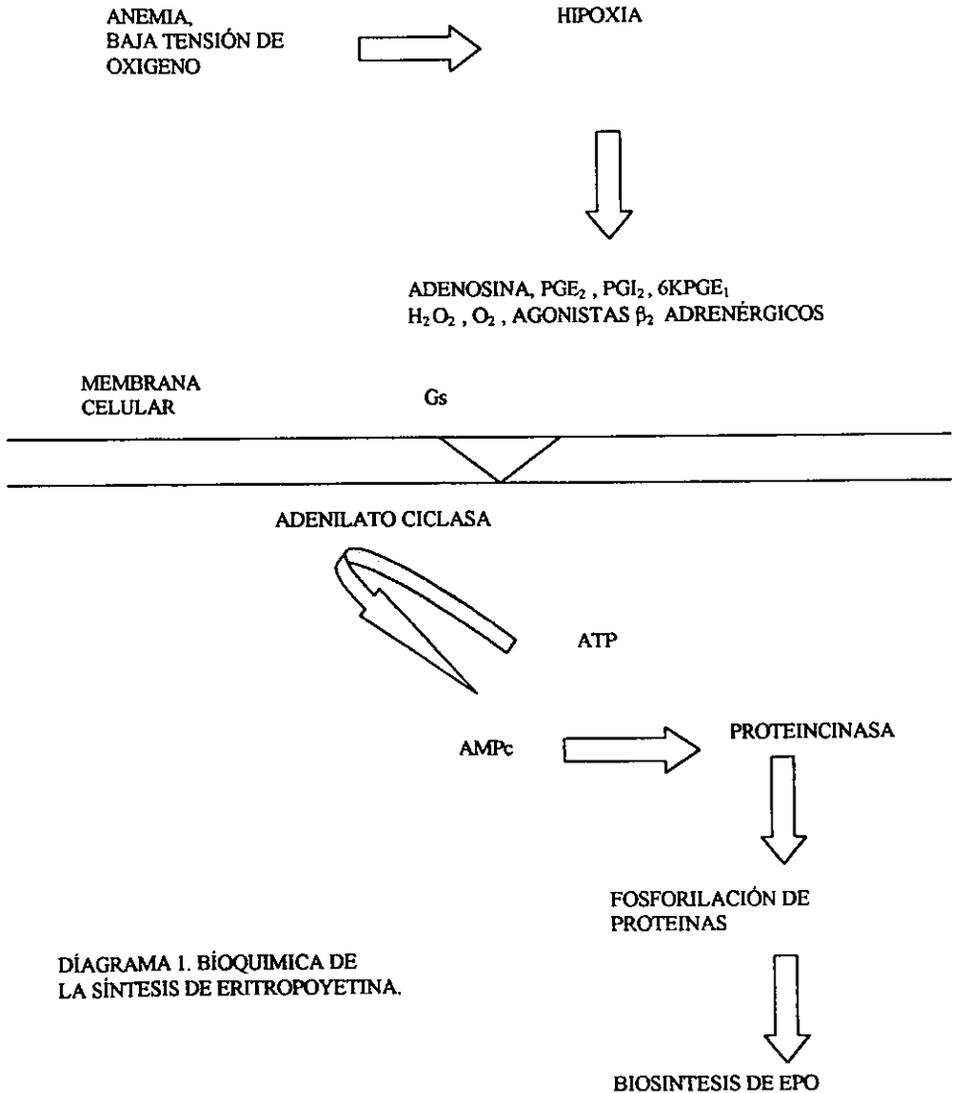
Al probar la producción de eritropoyetina por riñones hipóxicos y normóxicos se observó que se producía más eritropoyetina en los hipóxicos, lo que indica que el riñón está involucrado en el mecanismo de sensibilización de oxígeno el cual controla la producción de eritropoyetina.

Se han asumido dos fases en la producción de eritropoyetina:

- 1) La sensibilización de oxígeno.
- 2) La síntesis de la hormona.

Fisher ha propuesto que la biosíntesis de la eritropoyetina puede ser iniciada por estímulos como son: baja tensión de oxígeno, anemia, los cuales conducen a hipoxia y a través de la liberación de varios agentes químicos que activan receptores en la membrana celular incrementando las proteínas estimuladoras (Gs) de eritropoyetina, estos agentes pueden ser: las prostaglandinas E₂ e I₂ (PGE₂ y PGI₂), un derivado de la

prostaglandina E₁ como es la 6-Ketoprostaglandina E₁ (6KPGE₁), radicales de oxígeno como son el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el ion superóxido (O₂⁻) y agonistas β₂ adrenérgicos. Las proteínas Gs activan la adenilato ciclasa, para transformar el ATP en AMPc y éste activar a la cinasa A para llevar a cabo la fosforilación de proteínas y la biosíntesis de eritropoyetina (EPO).



DÍAGRAMA 1. BÍOQUÍMICA DE LA SÍNTESIS DE ERITROPOYETINA.

3.2.4.- MECANISMO DE ACCIÓN.

Las anemias por deficiente producción de eritrocitos, que es el caso de pacientes con falla renal crónica, se deben a la falta de eritropoyetina principalmente.

El entender este tipo de anemia resulta de la comprensión lógica de los fenómenos que llevan a la producción de eritrocitos: para que ésta se lleve a cabo se necesitan los siguientes elementos:

1. Células precursoras inmaduras normales (células tronco hematopoyéticas CTH).
2. Células comprometidas normales (células formadoras de brotes eritrocíticos CFB E).
Y células formadoras de colonias de eritrocitos (CFC E).
3. Células en maduración normales (eritroblastos).
4. Factores de crecimiento normales (eritropoyetina).
5. Médula ósea con estructura normal y células estromales normales, que permitan la proliferación de las células mencionadas.⁹

La eritropoyetina se une a receptores de membrana de las células formadoras de brotes eritrocíticos (CFB E) y de las células formadoras de colonias eritroides (CFC E) y estimula su proliferación y maduración, como se muestra en el siguiente diagrama:^{10,36}

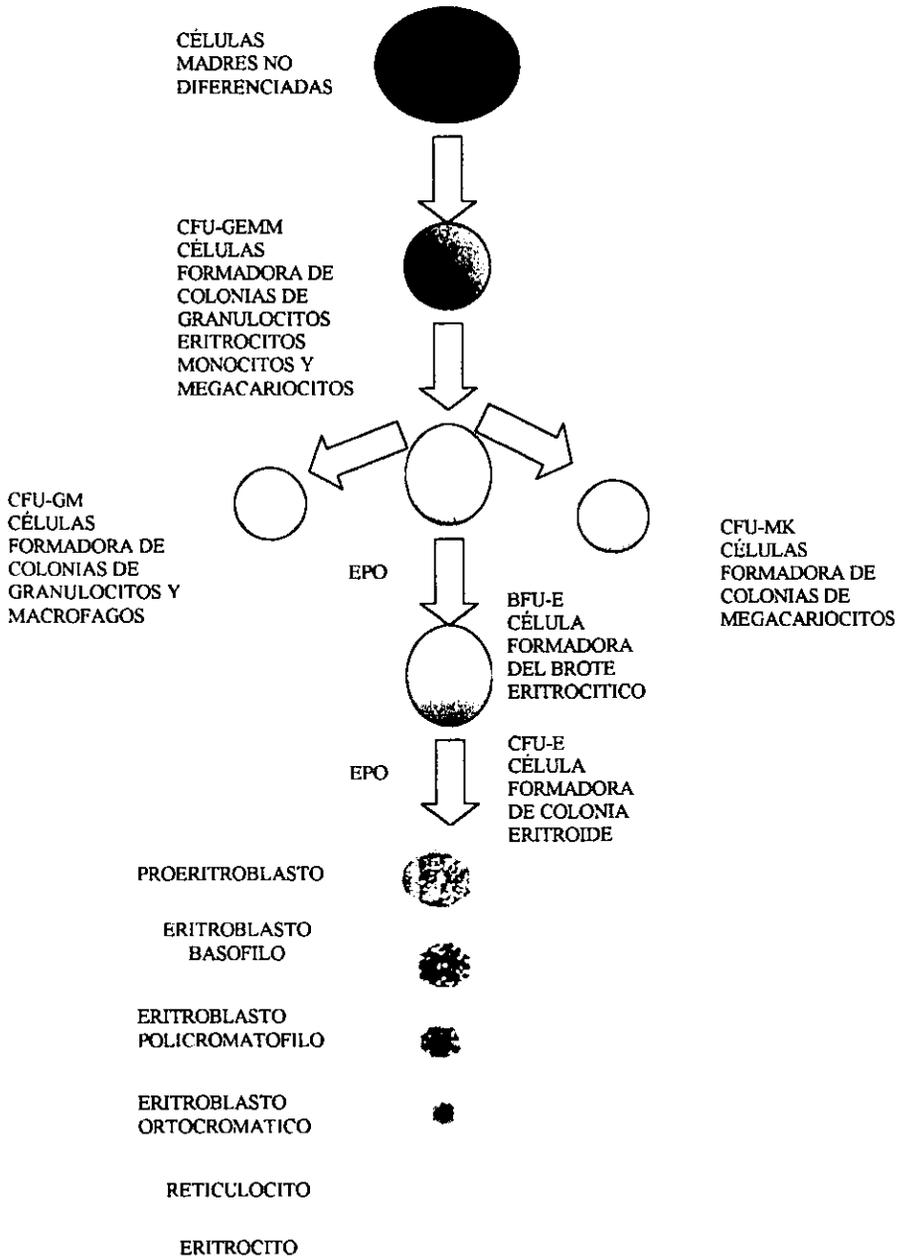


DIAGRAMA 2. LA ERITOPYETINA ACTÚA SOBRE LOS RECEPTORES DE LA CÉLULA FORMADORA DE BROTE ERITROCITICO (BFCE) Y LA CÉLULA FORMADORA DE COLONIA ERITROIDE (CFUE).

3.2.5.-MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE CÉLULAS BLANCO.

El papel de la eritropoyetina (Epo) como factor de crecimiento, es estimular la actividad mitótica de las células progenitoras eritroides tales como: unidades formadoras de brotes eritrocíticos (BFU-E) y unidades formadoras de células eritroides (CFU-E) y actuar como factor de diferenciación de (CFU-E) a proeritroblasto.⁴

La interacción de las hormonas con las células y como éstas transmiten el mensaje al núcleo ha sido estudiada estableciéndose que primero sucede la interacción con el receptor de superficie específico para las hormonas. La mayoría de los enlaces son llevados a cabo en la superficie y entonces la hormona es degradada y el receptor internalizado, en el caso de la eritropoyetina la hormona es internalizada por endocitosis.⁴

Las dos señales prototipo activadas por los receptores de las hormonas peptídicas son:

- a) La ruta de calcio / fosfolípidos dependientes de protein cinasa C.
- b) La ruta del AMP dependiente de protein cinasa C.

La eritropoyetina actúa a través de la unión a un receptor de la célula blanco, la forma y los detalles de cómo la eritropoyetina estimula a sus receptores, aún no esta completamente esclarecida.⁴

Se ha creado cierta controversia con respecto a los receptores para eritropoyetina sobre la célula blanco, pues se ha reportado que tiene pocos sitios receptores, pero la discrepancia radica en el hecho de que si los receptores para eritropoyetina son de baja o alta afinidad y de cuales son los importantes para la unión de la eritropoyetina a la célula blanco.

Se ha reportado que las células blanco para eritropoyetina poseen un solo tipo de receptores, lo anterior se hizo examinando los receptores para eritropoyetina durante la maduración y la diferenciación normal eritroide desde BFU-E hasta reticulocito, se

emplearon células frescas de aspirado medular, muestras de hígado fetal y reticulocitos de sangre periférica. Los receptores fueron cuantificados con ^{125}I -EPO por Radio inmunoensayo (RIA), encontrando que los eritroblastos de hígado fetal y médula ósea solo exhiben un solo sitio de enlace de alta afinidad y de 135 a 250 receptores por célula, en tanto que las BFU-E presentan receptores de un poco menor afinidad y los reticulocitos no presentan receptores.⁴

Son pocas las células que se unen a la eritropoyetina en la médula, se ha reportado que las células BFU-E tienen menos receptores para eritropoyetina que la CFU-E, y que el número de receptores para BFU-E incrementa conforme ésta madura.²

Los eventos siguientes a la unión de la eritropoyetina con el receptor no están claramente definidos, aparentemente el efecto nuclear más temprano inducido por la eritropoyetina es a nivel de la transcripción ya que la síntesis de ácido ribonucleico (RNA) es rápidamente estimulado. El efecto de la eritropoyetina sobre la transcripción está posiblemente mediado por una proteína citoplasmática que actúa sobre un 2º mensajero intracelular sobre la RNA polimerasa.⁴

Es asumido que los diferentes tipos de RNA son producidos subsecuentemente incluyendo el RNA de globina siguiendo la síntesis de RNA y DNA, la división celular y en eritroblastos la captación de hierro y síntesis de hemoglobina.

Sin embargo la proliferación de eritroblastos derivados de aquellas células, requiere también de una normal disponibilidad de hierro.⁹

Los efectos intracelulares de la eritropoyetina incluyen el desarrollo de sistemas para la síntesis de Hemoglobina (Hb), no presentes en los precursores tempranos de los eritrocitos. Estos incluyen la síntesis de ácido ribonucleico (RNA) y la estimulación para la incorporación de hierro inicialmente en la célula y posteriormente en la hemoglobina.⁴

Se ha reportado que la eritropoyetina actúa a tres niveles:

1) Incrementa el número de unidades formadoras de colonias eritroides induciendo su maduración y producción de células.

2) Incrementa el contenido de Hemoglobina (Hb) de los eritrocitos.

La eritropoyetina actúa sobre progenitores eritroides maduros. In vitro induce la síntesis de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) para la globina e incrementa la concentración de hemoglobina en las células rojas individuales.

3) Promueve la liberación temprana de los eritrocitos de la médula osea.

Altos niveles de eritropoyetina estimulan la liberación de las células rojas maduras de la médula.⁴

Con altos niveles de eritropoyetina los eritrocitos son enviados a la circulación. El alcance de la liberación de la médula es proporcional a la severidad de la anemia y presumiblemente al nivel de eritropoyetina.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), la concentración de eritropoyetina en el suero es menor que en pacientes con anemia de otro origen. Experimentalmente se ha comprobado que la anemia de origen renal producida en animales de laboratorio y mantenidos con diálisis puede corregirse con la administración de ésta hormona.¹⁵

3.3.- INSUFICIENCIA RENAL.

La insuficiencia renal ocurre cuando los riñones dejan de trabajar o su nivel de trabajo es inferior al 10%. El resultado de la insuficiencia renal es la acumulación de líquidos corporales y deshechos químicos en el cuerpo.³²

La función renal en términos aplicables a la clínica diaria se mide a través de la filtración glomerular, empleando el método de la depuración o "aclaramiento" de la creatinina endógena. La filtración glomerular normal es de 120 ml/min. +/-15. Otras funciones, como la acidificación urinaria, la concentración urinaria, la regulación del equilibrio ácido-base, la excreción de electrolitos, la excreción de sustancias azoadas (urea, creatinina, ácido úrico) y las funciones endocrinas del riñón, como la disminución en la producción de eritropoyetina se alteran conforme desciende la función renal ya que de hecho, la primera función que se modifica de manera medible o visible es la concentración urinaria, en tal forma que los pacientes van a notar una disminución de la diuresis durante el día.^{21, 32}

Afortunadamente, el riñón tiene una gran reserva funcional; esto indica que no habrá elevación de las sustancias nitrogenadas (azoadas) en la sangre mientras no caiga la filtración glomerular a un 25%. De tal forma que mientras sucede la progresiva caída de la función renal a una de las tres cuartas partes, no existe insuficiencia renal propiamente dicha; ésta se inicia cuando el enfermo tiene depuración de creatinina inferior a 30 ml/min. Desde esta etapa, hasta los 10 ó 15 ml/min. de filtración glomerular, es cuando el enfermo experimenta la sintomatología y que requiere del llamado tratamiento conservador o médico-nutricional.³²

La sintomatología de los enfermos con insuficiencia renal crónica (IRC) es múltiple y variada, pero inespecífica, por lo cual es frecuente encontrar enfermos que han iniciado IRC y que, por no presentar una manifestación característica de este padecimiento, pueden no ser diagnosticados con oportunidad.³²

Si uno o ambos riñones sufren alguna alteración, existen mecanismos para compensar la función habitual, pero si ésta no logra corregirse, paulatinamente progresa a lo que se conoce como: insuficiencia renal crónica.

3.3.1.-INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un estado de enfermedad irreversible en el que los riñones no son capaces de llevar a cabo sus funciones de depuración, regulación hidroelectrolítica y producción adecuada de los glóbulos rojos, llevando al paciente a un estado anémico que ponen en peligro su vida.

Las causas más frecuentes de la insuficiencia renal crónica son:

- Procesos inflamatorios de origen infecciosos o indeterminado (glomerulonefritis o pielonefritis). Glomerulonefritis es un padecimiento inmunológico que se caracteriza por inflamación aguda de los glomérulos y Pielonefritis es una infección renal puede presentarse sin síntomas o con fiebre, dolor de espalda y escalofrío.
- Enfermedades degenerativas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, algunos tipos de cáncer).
- Procesos obstructivos crónicos (cálculos renales, inflamación de la próstata, estrechez de los conductos urinarios).
- Daños causados por medicamentos, drogas, venenos y radiación.
- Enfermedad del colágeno, tal como el Lupus Eritematoso, es una enfermedad autoinmune y sistémica, en la cual se forman anticuerpos contra el colágeno del glomerulo renal, llevando a la insuficiencia renal.
- Enfermedades congénitas (defectos al nacer) como ausencia de un riñón más pequeño de lo normal, deformidad de la arteria que irriga al riñón.

La insuficiencia renal crónica (IRC) puede ser la consecuencia de toda una gama de enfermedades que afectan el sistema renal u obstruyen al sistema excretorio. Las nefronas se obstruyen en forma progresiva llevando al paciente a un estado de uremia

(término aplicado al síndrome clínico observado en pacientes que sufren de una pérdida muy importante de la función renal).³²

Pensar en IRC cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio estén relacionados con todos los órganos y sistemas del cuerpo humano y son molestias comunes e importantes en estos pacientes:

- Anemia.
- Falta de apetito.
- Dificultad para respirar.
- Dolor de cabeza.
- Náuseas, vómito, comezón.
- Edema (hinchazón) de párpados y piernas.
- Irritabilidad.
- Fatiga fácil.
- Alteraciones en el estado de la conciencia.³²

Al progresar la insuficiencia y dependiendo de cada paciente y de la intensidad de las repercusiones metabólicas, hidroelectrolíticas y hemodinámicas, se determinará el inicio de la fase llamada terapia de sustitución, es decir, el momento cuando al enfermo se le van a suplir las funciones renales normales mediante alguno de los métodos de -diálisis, para conservar la vida del paciente, aliviar los síntomas y evitar las complicaciones de la enfermedad.³²

Las múltiples complicaciones de la insuficiencia renal crónica pueden ser peligrosas, a menos que sean tratadas mediante diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) o trasplante renal.

3.4.- DIÁLISIS PERITONEAL EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Casi en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica, su organismo acumula desechos metabólicos a tal rapidez que la muerte es ineludible si no se trata la enfermedad. Los dos tratamientos existentes (diálisis y trasplante renal) pueden prolongar la vida por un tiempo indefinido. En la diálisis peritoneal el paciente se sirve de su propia membrana peritoneal para limpiar su sangre.³²

La gran mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica son sometidos a diálisis. El enfermo depende de ésta técnica para depurar su sangre hasta que los riñones se recuperen o reciba el riñón de un donante, o pueda usarse la diálisis para el resto de su vida.^{32,33}

La diálisis no puede curar la insuficiencia renal sino que simplemente remedia algunas de las funciones renales; por ejemplo la diálisis conserva los principios nutritivos, regula el equilibrio ácido-base y mantiene los niveles de líquidos y electrolitos, aunque en menor eficacia que el riñón. Las dos funciones que no puede realizar son: secretar hormonas y activar la vitamina D. En consecuencia como la eritropoyetina es una hormona y es la responsable de estimular la eritropoyesis, al estar disminuida ésta función es de gran importancia llevar a cabo un buen tratamiento con los medicamentos que contienen la hormona para compensar las funciones que realiza en los pacientes con falla renal.

El inicio de la diálisis en pacientes con uremia produce mejoría de la anemia, siendo la respuesta más evidente con la peritoneal continua ambulatoria (DPCA) porque hay elevada disponibilidad de la eritropoyetina por mayor producción, atribuida a mejor depuración de las toxinas uremicas, más adecuado estado nutricional y finalmente producción secundaria de la hormona por macrófagos peritoneales estimulados por el dializante. Sin embargo, hay pacientes que no mejoran la anemia, al ser dializados, por lo que es necesario establecer otras medidas terapéuticas.²⁵

3.5.-ANEMIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

La anemia esta presente en la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y se define como la disminución de la hemoglobina a valores menores de 12 g/dl en mujeres o 14 g/dl en hombres o un hematocrito menor de 37% en mujeres o menor de 40% en hombres.⁹

La anemia es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica que limita la actividad física de los pacientes, dificulta la rehabilitación integral y cuando es severa origina síntomas como astenia, anorexia, intolerancia al frío e insuficiencia cardíaca.³³

Aproximadamente del 25 al 50% de los pacientes en diálisis la padecen y es un factor importante que contribuye a la fatiga y sensación de malestar general que manifiestan dichos pacientes.

Su causa se ha atribuido a distintos factores:

- a) Disminución de la vida media del eritrocito.
- b) Inhibición de la eritropoyesis por toxinas uremicas.
- c) Disminución en la producción de eritropoyetina.⁵

Otras causas implicadas han sido la intoxicación por aluminio, deficiencia de folato y hierro. Sin embargo, los estudios realizados por Eschbach y colaboradores han demostrado que la deficiencia relativa de la eritropoyetina, producida por el riñón, es el factor crítico de la anemia en la insuficiencia renal.⁵

La anemia constituye un hallazgo casi constante. Generalmente es normocítica, normocrómica y se debe a la disminución de la producción de eritrocitos por el descenso de la síntesis de eritropoyetina.

Las causas de las anemias normocíticas normocrómicas son:

- Deficiente producción de eritrocitos.
- Aumento en la destrucción de eritrocitos.⁹

3.5.1.-CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS DE LA ANEMIA.

Hipocromia, normocromia e hipercromia, se refieren a la cantidad de hemoglobina que tiene un eritrocito en relación con su volumen y no a la cantidad total de hemoglobina en cada una de éstas células.⁹

Normocitosis, macrocitosis, y microcitosis, se refieren al volumen de los eritrocitos. Si es normal las células son normocíticas, si está aumentado son macrocíticas y si esta disminuido son microcíticas.⁹

El hecho de que exista anemia a pesar de que los eritrocitos tengan un volumen y una cantidad de hemoglobina normal, indica que están disminuidos en número.⁹

En las anemias normociticas normocromicas los índices hematológicos característicos de éstas son:

HEMOGLOBINA (HB)	BAJA
VOLUMEN GLOBULAR MEDIO (VGM)	NORMAL
HEMOGLOBINA GLOBULAR MEDIA (HGM)	NORMAL
RETICULOCITOS	NORMAL O BAJO

Tabla1. Características hematologicas de la anemia en la insuficiencia renal crónica.

En los pacientes con insuficiencia renal, existe disminución de producción de eritropoyetina, en general relacionada con la severidad de la insuficiencia renal, se ha visto que en pacientes con Insuficiencia renal progresiva y niveles de creatinina de más de 3 mg/dl, la hemoglobina cae por debajo de los 7 gr. Además en la insuficiencia renal terminal se agrega un componente hemolítico a la anemia, que no puede ser compensado a causa de la deficiente producción de eritropoyetina.⁹

3.5.2.-IMPORTANCIA DE LA ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON FALLA RENAL.

El riñón es el lugar más importante de producción de eritropoyetina, una disminución de la oxigenación de los tejidos (hipoxia) desencadena la producción y liberación hacia el plasma de una sustancia denominada eritropoyetina que estimula la eritropoyesis, provocando la proliferación de eritroblastos en la médula ósea, y aumentando el número de reticulocitos y eritrocitos en la sangre. Se admite que la eritropoyetina actúa estimulando las células madres mesenquimatosas.⁴

El déficit de eritropoyetina endógena además de otros factores es causa importante de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Con el advenimiento de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) y su uso clínico en el tratamiento de la anemia de la IRC, se han observado múltiples beneficios e incluyen a nivel cardiovascular, mejoría en la hipertrofia ventricular izquierda, a nivel no cardiovascular, mejoría en la calidad de vida, en la tolerancia al ejercicio, en la función sexual, y en la inmunodepresión entre otros.^{5, 33, 34}

3.5.3.- ELEMENTOS Y FACTORES QUE COMPLICAN A ESTE TIPO DE ANEMIA.

El bajo apetito de estos enfermos y las limitaciones del aporte líquido son factores que van a complicar el estado nutricional del paciente y empeoran la anemia. Durante la uremia se afecta tanto el hambre como la saciedad, debido a la disfunción del sistema nervioso central, motilidad gastrointestinal, secreción de péptidos y alteraciones en los

niveles plasmáticos de enzimas y hormonas. Todo esto produce un efecto adverso en el proceso normal de la digestión.^{3,13}

Los medicamentos y las complicaciones relacionadas con la diálisis pueden alterar la respuesta normal del hambre, así como un inadecuado manejo en el control de la anemia pueden agudizar aún más el problema.

Una inadecuada técnica en la diálisis puede ocasionar que los pacientes lleguen a perder sangre a través del dializado, lo cual complicaría la anemia.³²

Por lo tanto de acuerdo a lo anterior mencionado, se debe plantear un buen tratamiento para corregir el problema, ya que existen recientes medicamentos en el mercado y es de gran utilidad el farmacéutico hospitalario para ayudar a controlar la anemia en estos pacientes, planteando un buen tratamiento para cada paciente, de acuerdo a las condiciones de salud de cada uno de ellos.

3.6.-MANEJO TERAPÉUTICO FARMACOLÓGICO.

La farmacología de la eritropoyesis para pacientes con insuficiencia renal crónica, se refiere a aquéllos fármacos que favorecen la formación de los eritrocitos y de la hemoglobina.

Existen fármacos que favorecen la eritropoyesis, pero no la estimulan y sólo aportan elementos necesarios para la misma, que están en déficit en la anemia. Dichas sustancias son el hierro, cuyos compuestos proporcionan los elementos necesarios para la formación de la hemoglobina, la vitamina B₁₂ (cobalaminas) y el ácido fólico (folato), éstos últimos necesarios para una normal división y maduración eritrocítica (tratamiento general).

Actualmente existen fármacos que estimulan la eritropoyesis, como es el caso de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) (tratamiento específico), y cuyas características se mencionan más adelante.

3.6.1.-TRATAMIENTO GENERAL

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, pueden recibir tratamiento conservador basándose en medicamentos con el fin de controlar la anemia que presentan. El hierro, el ácido fólico, y vitamina B12 pueden ayudar a corregir la anemia crónica de estas personas.³²

Conforme avanza el deterioro de la función renal y progresa la toxicidad, se multiplican los síntomas asociados con la anemia, y por ende se hacen necesarios más medicamentos y un aumento en las dosis.

La riboflavina es necesaria para la formación y la función de la eritropoyetina.⁷

Puede ser que, en algunos casos en los cuales persistan factores extras que impidan la adecuada corrección de la anemia, sea necesario administrar 1 mg. de sales de hierro y 5 mg de ácido fólico en 24 horas.³²

El hierro es esencial para la síntesis de la hemoglobina, es una sustancia indispensable en el cuerpo, transportando oxígeno a los tejidos vía hemoglobina. En la gran mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica, en diálisis peritoneal, tienen deficiencia de hierro lo que dificulta una adecuada respuesta de la eritropoyetina, por lo que es muy importante medir los niveles de hierro para tener una buena función de la eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) y optimizar su uso.^{20, 24}

La vía de administración se ha mantenido controversial, algunos autores mencionan que se obtienen mejores resultados con la vía oral, comparada con la vía intravenosa y viceversa, pero según estudios de Macdougall demostraron que con la administración de **Hierro dextran** i.v. 250 mg cada 2 semanas había un mayor aumento de la hemoglobina comparada con la administración de 200 mg diarios de sulfato ferrosos vía oral, esto probablemente se debe a los problemas de gastritis o de úlcera que gran cantidad de pacientes renales presentan, lo cual dificulta la absorción del hierro.^{7, 20, 27}

El hierro esta contraindicado en casos de gastritis y úlcera péptica. La administración continua produce algunas veces constipación por modificación de la flora intestinal. En algunos pacientes se presenta la intolerancia gástrica a este medicamento y es necesario utilizar otro tipo de compuestos y preparaciones por vía parenteral.^{7, 27}

En la siguiente tabla se resumen las dosis del tratamiento intravenoso de hierro recomendados por algunos investigadores para pacientes en diálisis peritoneal.

REFERENCIA AUTOR	PREPARACIÓN	PRESENTACIÓN	DOSIS
VAN WYCK	HIERRO DEXTRAN	SOL INY	500 MG. UNA SOLA INFUSION
SCHAFFER Y SCHAFFER	GLUCONATO DE HIERRO	SOL INY	300 MG UNA SOLA INFUSION
SILVERBERG	SACARATO DE HIERRO	SOL INY	100 MG DOS VECES AL MES
ESTUDIO RECIENTE	SACARATO DE HIERRO	SOL INY	100-200 MG MENSUALES

Tabla 2. Dosis recomendadas de hierro para pacientes en diálisis peritoneal.²⁷

El ácido fólico es un componente de la dieta esencial para el hombre, su deficiencia produce defectos en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA) en las células en proceso de duplicación; por ello afecta principalmente a los tejidos donde ocurre una mayor regeneración celular como el hematopoyetico. El ácido fólico juega un papel muy importante en la reproducción de los eritrocitos.²⁷

De acuerdo a estudios de la Nepron Dial Transplan el tratamiento con ácido fólico oral (10 mg/día) ha mostrado que mejora la respuesta a la eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO). El ácido fólico por vía oral no se considera tóxico, y se toleran dosis altas del mismo.²⁰

Existe una interrelación entre la vitamina B₁₂ y el folato en sus acciones sobre la médula ósea. La vitamina B₁₂ no actúa directamente sobre la médula ósea sino a través del ácido fólico, en el sentido de que una deficiencia de la primera lleva a un trastorno del metabolismo del segundo.^{7,27}

La vitamina B₁₂ interviene en los procesos metabólicos, su acción tiene como fin regenerar continuamente el tetrahidrofolato, sustancia indispensable para la síntesis de las purinas y piridinas, partes esenciales del DNA.^{7,27}

Al haber deficiencia de tetrahidrofolato en estos casos de deficiencia de vitamina B₁₂ (al igual que en la carencia del folato), no se forman los derivados del ácido fólico indispensables para la síntesis del DNA necesario para una correcta eritropoiesis.^{7,27}

La dosis indicada de vitamina B₁₂ es de 1mg al día. La cianocobalamina y la hidroxocobalamina carecen de toxicidad.²⁷

El tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal crónica tradicionalmente incluye una apropiada administración de hierro, para mantener niveles de ferritina en suero mayores de 100 ng/ml, suplemento de folato oral de 1 mg/día, y evitar la pérdida de eritrocitos durante la diálisis. Si la anemia es leve, administrar andrógenos, usando principalmente decanoato de nandrolona (100 a 200 mg/semana), o fluoximesterona, éstos han sido usados como un intento de estimular directamente la médula eritroide o por estimulación de la producción de la eritropoyetina renal o hepática. La virilización, la disfunción hepática, dolores musculares, el acné y el aumento de peso, limitan el uso de éstos agentes.²²

Los esteroides-androgénicos estimulan la producción de eritropoyetina por el riñón y la producción de los progenitores eritrocíticos. El hombre adulto excreta aproximadamente 3 veces más eritropoyetina bioactiva en la orina que la mujer o los hombres en etapa prepubertal por ello las diferencias en la cantidad de eritrocitos en los dos sexos han sido relacionados a lo anterior.⁴

El tratamiento con andrógenos, aunque razonable para los pacientes adultos del sexo masculino, lleva a virilización y cierre prematuro de la epífisis en los pacientes pediátricos.²

En casos en que se presenten síntomas severos de hipoxia, es necesario transfundir paquetes de glóbulos rojos, para aumentar el hematocrito de los pacientes, pero desafortunadamente existen muchos riesgos en las transfusiones como son: la exposición a agentes infecciosos como el virus de la hepatitis C,B, y el virus de VIH es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con falla renal.^{22, 34}

El uso crónico de las transfusiones sanguíneas, (anteriormente el único tratamiento exitoso), tenía varias complicaciones incluyendo un depósito grave y acumulativo de hierro en los tejidos y la exposición frecuente a antígenos leucocitarios y plaquetarios con la consecuente potencial sensibilización, disminuyendo o eliminando por completo la posibilidad de encontrar un injerto adecuado para el paciente, que es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal en esta etapa de la vida.^{5, 22, 34}

3.6.2.-TRATAMIENTO ESPECIFICO

El déficit de eritropoyetina endógena es causa importante de anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). El advenimiento de la eritropoyetina recombinante humana, en el tratamiento de la anemia ha proporcionado múltiples beneficios clínicos tanto cardiovasculares como no cardiovasculares en pacientes con IRC.³³

Con la introducción en los años 80s de la eritropoyetina recombinante humana se espera tener mejores resultados en el tratamiento de éstos pacientes. Los estudios iniciales se hicieron empleando EPO de Amgen's en Estados Unidos, posteriormente se extendió hacia Europa, Canadá y Japón. Básicamente se observó que todos los pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal respondían al tratamiento incrementando su hematocrito.²⁵

Se observó que la administración de 25-500 U/Kg de peso tres veces por semana, causa un incremento en el hematocrito, con lo cual se eliminó la necesidad de transfusiones sanguíneas. Además de funcionar de igual manera en pacientes con falla renal crónica antes de ser dializados, aunque en ellos la anemia no sea tan severa y no sean tan dependientes de transfusiones.⁴

La dosis inicial aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration) fue de 50-100 U/Kg de peso intravenosamente tres veces por semana. Mientras que la National Kidney Foundation recomendó una dosis inicial de 150 U/Kg de peso intravenosamente 3 veces por semana y cuando el hematocrito fuera de 30-34% ó el nivel de hemoglobina fuera de 10-11.5 gr/dl la dosis tenía que ser reducida.^{2,36}

Los medicamentos disponibles en México para el tratamiento de la anemia renal son: Eritropoyetina alfa (EPREX), y Eritropoyetina beta (RECORMON), la Eritropoyetina (Epo) beta presenta eliminación prolongada con respecto a alfa y un mayor aumento en el número de reticulocitos, pero alfa presente mayor absorción por vía subcutánea,

aunque todavía no han definido claramente estas diferencias y lo han atribuido más al vehículo que a las hormonas. ⁴

Al probar la vía subcutánea en pacientes con enfermedad renal asociada con algún tipo de anemia se observó que ésta vía es la más adecuada precisamente por liberar la Epo más lentamente y por lo tanto ayudar en la reducción de la dosis. ^{5, 25, 33}

Los medicamentos eritropoyeticos que se encuentran disponibles en México para el tratamiento de la anemia de éstos pacientes son los siguientes:

MEDICAMENTO	PRESENTACIÓN	DOSIS
EPREX E.H.R. ALFA	SOLUCION INYECTABLE, JERINGA PRELLENADA	50-200 UI/KG DE PESO 3 VECES POR SEMANA
RECORMON E.H.R. BETA	SOLUCIÓN INYECTABLE	20 UI/KG DE PESO 3 VECES POR SEMANA

Tabla 3. Medicamentos eritropoyeticos.

3.6.3.- EPREX ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE ALFA (E.H.R.)

EPREX es una glucoproteína purificada que estimula la eritropoyesis, una solución estéril para administración intravenosa o subcutánea. ¹⁶

Esta indicada en las anemias asociadas a deficiencia de eritropoyetina como en la insuficiencia renal crónica o dependiente de transfusiones sanguíneas, estimula la proliferación, maduración, y diferenciación de los precursores en la médula ósea. ¹⁶

La eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) ha demostrado estimular la eritropoyesis en sujetos normales voluntarios, en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) con niveles de eritropoyetina endógena menores a 500 mU/ml, mediante

administración intravenosa o subcutánea con una respuesta eritropoyética relacionada con la dosis.¹⁶

Después de su administración intravenosa, reveló una vida media de aproximadamente 4 horas en individuos normales y (6 a 8 hrs) en pacientes con insuficiencia renal.

Los efectos secundarios que se pueden presentar son cefalea, "Flu-like Syndrome" (Sensación de frío, escalofríos y dolores óseos y abdominales), rash cutáneo e hipertensión arterial la cual debe ser tratada con oportunidad con medicamentos antihipertensivos ya sean bloqueadores de los canales de calcio o inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina (ECA).¹⁶

Los ajustes en la dosis dependen de la respuesta inicial en los niveles de hemoglobina (el grado de incremento propuesto es de 2 gr/dl por mes). Por lo general, no deberá excederse la dosis de 200 U/kg tres veces a la semana.

Cuando se ha logrado un nivel de hemoglobina de 10 a 12 gr/dl (Hematocrito 30-35%) la dosis total de mantenimiento (promedio de 100-300 U/kg) puede repartirse en dos o tres inyecciones.^{16, 26}

Los datos disponibles hasta ahora indican que los pacientes que inician tratamiento con niveles muy bajos de hemoglobina (menor a 6 gr/dl) pueden requerir dosis de mantenimiento mayores que aquellos que inician tratamiento con hemoglobina arriba de 8 gr/dl; éste último grupo de pacientes puede requerir dosis semanales de tan solo 100 U/kg.^{25, 26}

Los niveles de hierro sérico deberán determinarse en todos los pacientes antes y durante el tratamiento y en caso necesario administrarse suplementos de hierro. La falta de respuesta al tratamiento obligará a buscar factores causales. Entre estos: deficiencia de hierro, folato o vitamina B12, intoxicación por aluminio, infecciones recurrentes,

episodios inflamatorios o traumáticos y fibrosis de la médula ósea. En pacientes mantenidos con diálisis, se debe administrar siempre al terminar ésta.^{5, 20, 25, 33}

3.6.4.-RECORMON ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE BETA (E.H.R.)

RECORMON Es una Beta eritropoyetina recombinante humana, cuya única presentación es la de solución inyectable.

Es una glucoproteína de elevado grado de pureza, que estimula la eritropoyesis. Tiene un peso molecular de entre 32,000 y 40,000 daltons. La fracción proteica representa aproximadamente el 58% de la molécula y está formada por 156 aminoácidos. Cuatro cadenas de carbohidratos se unen a la proteína mediante 3 enlaces N-glucosídicos y un enlace O-glucosídico.¹⁷

Para su uso se deben excluirse las deficiencias del ácido fólico, vitamina B12 y hierro ya que reducen las eficiencias del **Recormon**. La sobrecarga grave de aluminio debido al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia.^{17, 20}

Dentro de las reacciones secundarias que se pueden presentar, la más frecuente es un aumento en la presión arterial o agravamiento de ésta, en especial en casos de aumento rápido del hematocrito.¹⁷

En la mayoría de los casos se observa una caída en los valores séricos de ferritina simultáneamente con el aumento de volumen corpuscular. Por lo tanto se recomienda la sustitución férrica oral de 200-300 mg de hierro/día en todos aquellos pacientes con niveles séricos de ferritina por debajo de 100 ng/ml o saturación de transferrina inferior al 20%.¹⁷

En casos aislados se han observado incrementos transitorios en los niveles séricos de potasio y fosfato. Se recomienda un seguimiento regular de dichos parámetros.¹⁷

Resultados clínicos obtenidos hasta el presente no ponen en manifiesto interacción alguna del **Recormon** con otras sustancias.

La vía de administración puede ser intravenosa o subcutánea. **Recormon** es suministrado como sustancia liofilizada en viales. El fármaco es disuelto con ayuda del contenido de la ampolleta acompañante. Alternativamente la sustancia liofilizada puede ser disuelta con ayuda de una bolsa de infusión que contenga hasta 100 ml de suero salino. La solución reconstituida debe ser usada inmediatamente, en un plazo no mayor a 2 horas. Toda medicación restante en el vial después de uso debe ser desechada.¹⁷

3.6.5.-TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (r-HuEPO) EN MEXICO Y CONSIDERACIONES QUE SE DEBEN TOMAR PARA UN EFECTO ADECUADO.

Estudios realizados en el departamento de Nefrología del Centro Medico Nacional siglo XXI IMSS, mencionan que la indicación terapéutica precisa de la eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) es la anemia asociada con insuficiencia renal, debida primordialmente a deficiente producción de eritropoyetina endógena. En pacientes con anemia en diálisis crónica intermitente, tratados con (r-HuEPO) durante 12 semanas, manifestaron incremento significativo de los reticulocitos a partir de la tercera semana y de la Hemoglobina y del Hematocrito a partir de la sexta semana, logrando valores de 10.8 g/dl y 35.5% respectivamente, a las 12 semanas de tratamiento, con dosis de 200 u/Kg de peso/semana por vía subcutánea. Se ha recomendado que el incremento de hemoglobina no debe exceder de 0.4 g/dl/semana y la Hemoglobina meta (10.5-11.5 g/dl) debe lograrse en un periodo de 12 semanas para evitar el desarrollo de hipertensión arterial severa.^{25, 26}

Previo al inicio del tratamiento se deben descartar causas que limiten la respuesta a (r-HuEPO), como son pérdidas sanguíneas, procesos infecciosos crónicos, deficiencia de folatos y vitamina B12.²⁰

En el curso de procesos inflamatorios se producen citocinas que pueden bloquear la eritropoyesis, el que ésta sea normal depende también de que no exista inhibición por parte de este tipo de moléculas.⁹

En pacientes con hipotiroidismo se observa una anemia moderada cuyo nivel depende del grado de insuficiencia tiroidea. Estos pacientes frecuentemente tienen además deficiencia de hierro y de ácido fólico secundarios a mala absorción pero la administración de ellos no cura totalmente la anemia, a menos que se administren hormonas tiroideas.⁹

En los procesos inflamatorios agudos crónicos, secundarios a infecciones bacterianas o enfermedades autoinmunes, los niveles de hemoglobina son siempre bajos. La causa más importante de anemia en estos casos es la disminución de producción de eritrocitos secundaria a la liberación de ciertas citocinas.⁹

Las citocinas más importantes en la producción de anemia en los procesos inflamatorios son:

- TNF(factor de necrosis tumoral) cuyos niveles aumentan notablemente en infecciones agudas y crónicas bacterianas.
- $INF\beta$ (interferon beta) producido por las células estromales de la médula ósea en respuesta al TNF.
- IL-1(interleucina 1) que se eleva sobre todo en casos de artritis reumatoide.
- $INF\delta$ (interferon gamma) producido por los linfocitos T en respuesta a la IL-1.

Estas citocinas producen anemia a través de 3 mecanismos.

1. Supresión de la producción de eritropoyetina.
2. Inhibición directa de la proliferación de las células formadoras de colonias eritroides (CFU-E) y las células formadoras de brotes eritrocíticos (CFB-F)
3. Bloqueo de la liberación de hierro por los macrófagos.⁹

En infecciones bacterianas agudas, el hierro sérico baja rápidamente y al acumularse temporalmente el metal en el citoplasma de los macrófagos, los niveles séricos de ferritina aumentan, pues son paralelos a los niveles intracelulares.

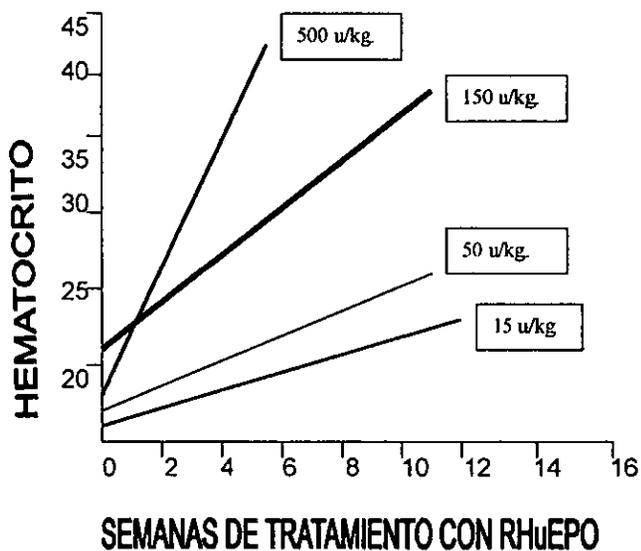
En los procesos inflamatorios crónicos el mecanismo de anemia es similar, pero el secuestro de hierro dentro de los macrófagos durante un tiempo prolongado hace que disminuya la síntesis de hemoglobina.⁹

Debe determinarse el porcentaje de saturación de transferrina para evaluar el perfil de hierro, tomando en cuenta que es un buen parámetro accesible que indica la cantidad de hierro disponible por la médula ósea para llevar a cabo la eritropoyesis. El parámetro más confiable que indica deficiencia de hierro ya sea real o funcional, es el porcentaje de eritrocitos hipocromicos (mayor a 10%) analizados en frotis periférico. En caso de ser la saturación de transferrina menor del 25% y los eritrocitos hipocromicos mayor a 10%, administrar hierro I.V. para evitar falta de respuesta a (r-HuEPO).^{5, 20, 25, 28, 33}

Se utiliza la vía subcutánea para administrar la (r-HuEPO), ya que se ha demostrado por estudios farmacocinéticos su superioridad a la vía IV, con relación a una vida media mayor (24-30 horas) y por lo tanto un efecto más prolongado sobre la eritropoyesis.^{5, 25, 33}

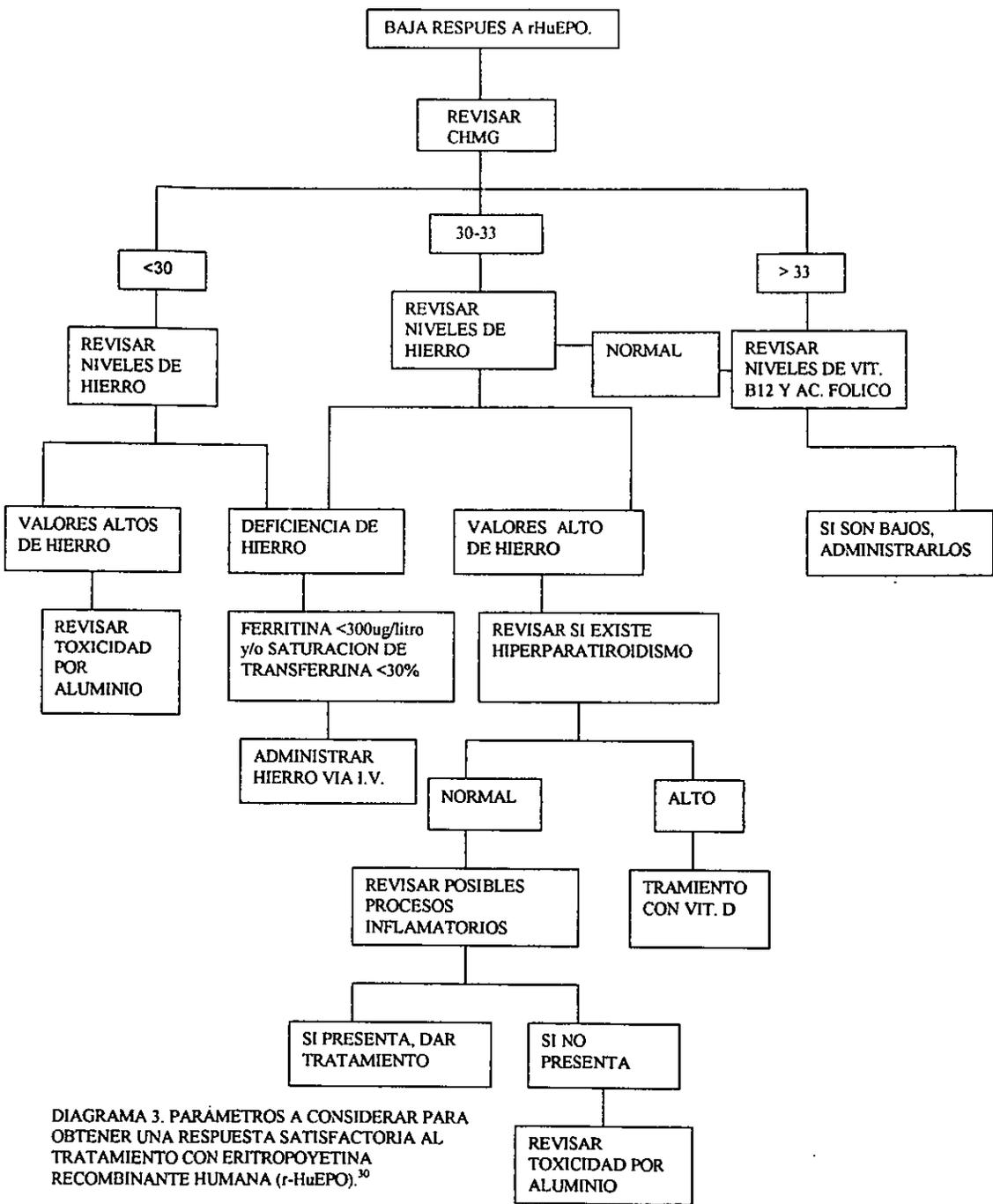
La administración de la r-HuEPO debe ser determinada por la exclusión de otras causas de anemia en la IRC, y estará indicada en aquellos pacientes con una concentración de hemoglobina menor de 8 g/dl persistentemente por el riesgo de complicaciones como la hipertensión arterial severa, hipercalemia e intolerancia medicamentosa.^{5, 20, 25, 33}

El incremento del hematocrito va a depender de la dosis que se desee administrar, y de los valores de los parámetros anteriormente mencionados para cada paciente, según estudios realizados por Eschbach en grupos de 4 a 5 pacientes los resultados de acuerdo a la dosis fueron: ²²



GRAFICA 1. RELACIÓN DOSIS RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA R-HuEPO.

Para obtener una respuesta satisfactoria mediante el tratamiento con r-HuEPO es necesario tomar en cuenta los parámetros que se mencionan en el siguiente diagrama:



3.6.6.- COSTO DE LA DIALISIS PERITONEAL Y DEL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA (r-HuEPO).

Los tratamientos de diálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica se han convertido en una carga financiera para las instituciones. Los factores asociados a este incremento en los costos han sido por una mayor demanda y sobrevivencia de los pacientes incluidos en los programas de diálisis, por la incorporación de nuevas tecnologías más costosas y por un mayor número de pacientes con factores de riesgo que requieren el uso de hospital o de medicamentos muy específicos como la eritropoyetina.³¹

La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), que es la diálisis practicada en el hogar del paciente, es la alternativa menos cara en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. La diálisis peritoneal intermitente es la opción más costosa ya que requiere de una cama de hospitalización para llevar a cabo el procedimiento.³¹

En la diálisis peritoneal continua ambulatoria y en la diálisis peritoneal intermitente se podrían reducir algunos gastos destinados para éstas, a través de una mayor vigilancia, capacitación del personal y de los pacientes y del empleo de sistemas avanzados de desconexión para prevenir los cuadros de peritonitis y otras complicaciones. Las consideraciones que favorecieron el uso de la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), fueron: los gastos de personal, el no uso de una cama hospitalaria para la diálisis, el consumo de soluciones y medicamentos en la diálisis o de los gastos de traslado.³¹

La utilización de eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO), a dosis bajas, administrada vía subcutánea, es efectiva para corregir la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica, en diálisis, sin embargo su alto costo que se calcula alrededor

de 5 000 dólares anuales, hace difícil por el momento su uso generalizado en la población con insuficiencia renal crónica.^{5,31}

3.7.- MANEJO TERAPÉUTICO NO FARMACOLÓGICO.

La anorexia y la desnutrición son el principal problema en pacientes sometidos a diálisis peritoneal lo cual complica la anemia crónica que presentan.

Los pacientes en diálisis están expuestos a sufrir de desnutrición y por lo tanto los requerimientos nutricionales deben ajustarse con el fin de mejorar su estado nutritivo y ayudar a mejorar la anemia, ya que desde el inicio de la aplicación del tratamiento dialítico peritoneal, se advierte que la membrana peritoneal, por sus características anatómicas y fisiológicas y procesos fisicoquímicos, permite la salida de urea, creatinina, potasio, y líquidos, pero también de solutos nutricionales (principalmente proteínas), y en algunos casos se pierden también eritrocitos.^{2,13}

Se ha recomendado la utilización de hierro entre 10 y 15 gr, con suplementos en casos especiales, particularmente en pacientes que reciben eritropoyetina. Las vitaminas B6 y B1 se administran en suplementos de 10 y 12 mg respectivamente, la ingesta de vitamina C no debe exceder 100 mg/dl. El ácido fólico no requiere suplementos de rutina y no debe administrarse vitamina A y K; la vitamina D se ajustará en forma individual, si es necesario.³²

El ácido fólico es un compuesto natural que existe en todos los vegetales verdes, también son buenas fuentes de ácido fólico el hígado y el riñón.

Actualmente existen una serie de suplementos alimenticios que contienen cantidades recomendables de ácido fólico, hierro y vitamina B12 específicas para pacientes con insuficiencia renal crónica, los cuales ayudan a corregir las deficiencias de los mismos y colaboran para tener un mejor efecto en el tratamiento farmacológico.^{1,27}

ENSURE. Es una alimentación líquida basado en proteínas, hidratos de carbono, y lípidos, se puede usar como un alimento complementario, y no es para uso parenteral.

NUTRIMENTOS	PORCION POR LATA
ENERGIA	250
CARBOHIDRATOS	40 gr.
PROTEINAS	8.8 gr.
LIPIDOS	6.1 gr.
ACIDO FOLICO	100 ug.
VIT. B12	1.5 ug.
HIERRO	4.5 ug.

Tabla 4. ENSURE Formulación por 236ml (contenido de una lata).

Esta indicado como complemento o suplemento para todo tipo de pacientes que presentan desnutrición energético-proteica.^{1,27}

NEPRO. Es una nutrición líquida especializada para pacientes nefropatas dializados con restricciones de líquidos y electrolitos.^{1,27}

Es una dieta hipercalorica, moderada en proteínas, baja en electrolitos y baja en líquidos, especialmente diseñada para proveer una alimentación equilibrada a personas sometidas a diálisis, su formulación es apropiada, ya sea como fuente principal de nutrición o como complemento oral.

Se puede administrar por vía oral o a través de una sonda.^{1,27}

INFORMACION NUTRIMENTAL	PORCION POR LATA
ENERGIA	475 kcal.
PROTEINA	16.6 gr.
CARBOHIDRATOS	51.1 gr.
LIPIDOS	22.7 gr.
ACIDO FOLICO	250 mcg.
VIT. B12	2.4 mcg.
HIERRO	4.5 mg.

Tabla 5. NEPRO Formulación por lata (237 ml.)

SUPLENA. Alimentación líquida especializada para pacientes que requieren restricción de proteínas, electrolitos y líquido.^{1,27}

Es una dieta líquida hipercalórica, baja en proteínas, baja en electrolitos y líquido, completa y equilibrada, especialmente diseñada para los pacientes nefrópatas no dializados o para complementar la dieta de pacientes hemodializados. Puede emplearse por sonda o por vía oral ya sea como fuente única de alimentación o como complemento.^{1,27}

INFORMACIÓN NUTRIMENTAL	PORCIÓN POR LATA
ENERGIA	475 Kcal
PROTEINA	7.1 gr.
CARBOHIDRATOS	60.6 gr.
LIPIDOS	22.7 gr.
ÁCIDO FÓLICO	250 mcg.
VIT. B12	2.4 mcg.
HIERRO	4.5 mg.

Tabla 6. SUPLENA Formulación por lata (236 ml)

La población de pacientes urémicos sometidos a tratamientos substitutivos de la función renal cursan con desnutrición que la mayoría de las veces es severa, la cual complica la anemia que presentan éstos, por lo cual es importante realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno, con prescripción de medicamentos y suplementos nutricionales cuando se requiera, ejercicio de acuerdo a capacidad física. Es factible que al mejorar la anemia y el estado nutricional de la población con insuficiencia renal crónica se obtenga una mejor calidad de vida y una óptima oportunidad para un trasplante renal.

IV.- DISCUSIÓN.

En pacientes con insuficiencia renal crónica al mejorar la anemia se ha observado múltiples beneficios, que incluyen mejoría en problemas cardiovasculares, y a nivel no cardiovascular mejoría en la tolerancia al ejercicio, en la calidad de vida del paciente, y principalmente se llega en mejores condiciones para un posible trasplante renal.

El tratamiento de la anemia en estos pacientes, involucra la participación del médico, enfermera y químico farmacéutico biólogo, siendo éste último quien tiene una importante participación tanto en el laboratorio clínico como en la farmacia, porque debe realizar la correcta detección de los parámetros hematológicos y bioquímicos de cada paciente a través de pruebas de laboratorio, en particular antes de iniciar la terapia con eritropoyetina y durante el tratamiento, y dispensar la correcta dosificación de la misma, ya que de ello depende de una respuesta adecuada, así como explicar las posibles reacciones adversas (RAM) que se pueden presentar e interacciones farmacológicas en el tratamiento debido a la gran cantidad de medicamentos que reciben los pacientes.

La administración de la eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO) es actualmente el tratamiento de elección de la anemia asociado a la enfermedad renal crónica y su uso debe ser determinado por la exclusión de otras causas de anemia, nivel de hemoglobina, tiempo en diálisis, la presencia o ausencia de síntomas de anemia y los niveles de hierro corporal. El inicio del tratamiento se recomienda cuando los niveles de hemoglobina se encuentran en 8 gr/dl o por debajo.

Con la vía subcutánea, para la administración de la hormona se obtiene una respuesta satisfactoria, e inclusive según estudios realizados se ha observado que después de 8 semanas de tratamiento fue necesario aumentar el intervalo de la dosis, especialmente en diálisis peritoneal, pues esta vía resulta en una vida media en plasma más prolongada y una mayor persistencia de valores plasmáticos, permitiendo la reducción de la dosis hasta un 50% comparada con la vía intravenosa sin observarse descenso de la hemoglobina, lo que permite disminuir el costo del tratamiento. El

intervalo de las dosis (2-3 veces por semana) se deberá individualizar en cada paciente de acuerdo a la respuesta.

La complicación hipertensiva se presenta en 30-40% de los casos y generalmente está ausente en pacientes previamente normotensos.

Una respuesta inadecuada es debida a la deficiencia de hierro, vitamina B12, ácido fólico, toxicidad por aluminio, infecciones agudas, crónicas u ocultas, pobre absorción subcutánea de la r-HuEPO y hemólisis.

El tratamiento de la anemia mediante transfusiones sanguíneas, anteriormente el único tratamiento exitoso tenía varias complicaciones:

- Exposición a agentes infecciosos como el virus de la hepatitis B, C y VIH.
- Depósito grave y acumulativo de hierro en los tejidos.
- Exposición frecuente a antígenos leucocitarios y plaquetarios.
- Disminución o eliminación por completo a un posible trasplante renal.

Con el advenimiento de la r-HuEPO para el tratamiento de la anemia renal, se han observado múltiples beneficios que incluyen:

- Mejoría en problemas cardiovasculares.
- Mejor tolerancia al ejercicio y se mejora la calidad de vida de los pacientes.
- Se llega en mejores condiciones para un posible trasplante renal.

El tratamiento con r-HuEPO desafortunadamente es costoso, pero considerando el costo-beneficio, la terapia con r-HuEPO comparada con la terapia transfusional ofrece mayores ventajas si tomamos en cuenta complicaciones infecciosas (hepatitis, VIH) como consecuencia de transfusiones sanguíneas que por ende agravan el pronóstico de la enfermedad elevando además el costo del tratamiento integral.

V.- CONCLUSIONES.

1.- En el manejo terapéutico de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, en programa de diálisis peritoneal se propone como tratamiento de elección:

- a) La terapia con eritropoyetina recombinante humana (r-HuEPO).
- b) Teniendo en consideración la administración de hierro, vitamina B12, ácido fólico, y suplementos alimenticios como coadyuvantes con el fin de obtener mejores resultados.

2.- Considerando el costo-beneficio, la terapia con r-HuEPO comparada con la terapia transfusional ofrece mayores ventajas.

3.- El químico farmacéutico biólogo tiene una importante participación en el tratamiento integral de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).

VI. - GLOSARIO.

ANDROGENOS: Hormonas sexuales masculinas (la principal testosterona)

ANOREXIA: Falta de apetito.

ASTENIA: Debilidad generalizada.

AZOADO: Sustancia nitrogenada.

CMHG. Concentración Media de Hemoglobina. Intenta determinar cuanta hemoglobina existe en 100 ml de eritrocitos y se calcula:

$$\text{CMHG} = \frac{\text{HEMOGLOBINA}}{\text{HEMATOCRITO}} \times 100.$$

DIÁLISIS: Separación por ósmosis de las sustancias coloides y cristaloides de una mezcla.

DIÁLISIS PERITONEAL: Técnica de depuración de la sangre mediante la propia membrana del paciente (peritoneo).

DIURESIS: Secreción abundante de orina, natural o provocada.

ERITROPOYETINA: Hormona encargada de estimular la eritropoyesis.

ERITROPOYESIS: Producción de glóbulos rojos.

EPÍFISIS: Cada una de las extremidades de los huesos largos.

FERRITINA: Complejo formado por hierro y apoferritina

HCM: Hemoglobina Corpuscular Media. Es la cantidad promedio de hemoglobina por eritrocito, y se calcula:

$$\text{HCM} = \frac{\text{HEMOGLOBINA}}{\text{No. DE ERITROCITOS}} \times 10$$

HEMATOCRITO: Es la prueba diagnóstica que mide el volumen que ocupan los hematies, cuando un volumen conocido de sangre completa se somete a centrifugación, a una velocidad constante y durante un periodo de tiempo constante. Se expresa en porcentaje.

HEMOGLOBINA: Componente principal de los glóbulos rojos, es una proteína conjugada que sirve de vehículo para el transporte de oxígeno. La concentración de hemoglobina se expresa en gr/dl.

HIPERTROFIA VENTRICULAR: Aumento de la masa celular del ventrículo.

HIPOXIA: Deficiencia de oxígeno en los tejidos corporales

RETICULOCITOS. Célula precursora del eritrocito, el recuento de éstas células servirá como medida del número de células que libera la médula a la sangre, es una medida de eritropoyesis eficaz.

TRANSFERRINA: β -globulina tiene afinidad específica por el hierro, como Fe^{3+}

UREMIA: Presencia de compuestos nitrogenados de la orina en la sangre.

VCM ó VGM. Volumen Globular Medio. Es el volumen medio de los eritrocitos, y se calcula:

$$\text{VCM ó VGM} = \frac{\text{HEMATOCRITO}}{\text{No. DE ERITROCITOS}} \times 10.$$

VII.-BIBLIOGRAFIA.

1. Abbot Laboratories de México. Vademecum conmemorativo. IV Congreso Latinoamericano de nutrición parenteral y enteral. Septiembre 1993.
2. Aguilar Kitsu A., Mendoza Guevara L., Morales Nava A., García López E. Tratamiento con Eritropoyetina Recombinante Humana (r-HuEPO) en Niños en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria. Nefrología Mexicana. Vol. 16. No. 4. 1995. p.p. 141-143.
3. Amair P., Feijoo M., Oraá E., Galán Y., Bastidas Angela. Weisisnger J. Nutrición en la diálisis continua ambulatoria (DPCA). Nefrología Mexicana. Vol. 19 No.2. 1998. p.p 67-69.
4. Arellano M.L Eriyropoyetina mecanismo de acción y acción terapéutica. Tesis para obtener el grado de licenciatura 1992. UNAM FES-C. p.p.33-36.
5. Becerra Gallegos M., Cardenas Galindo C., Mejía Vázquez J.L., Monteón Ramos F.J., García García G. La Eritropoyetina Humana Recombinante para el Tratamiento de la Anemia Secundaria a Insuficiencia Renal Crónica de Pacientes con Diálisis Peritoneal Intermitente. Nefrología Mexicana. Vol. 12. No.4 1991. p.p. 131-134.
6. Bohórques R., González F., Ondrusikova O., Delgado E., Rivas R., Fernández O., Mazorra R. Estado Nutricional y Capacidad Física de Uremicos Tratados con Diálisis. Nefrología Mexicana. Vol. 11. No. 2. 1990. p.p. 49-52.
7. Bowman W., Rand M., Farmacología, Bases Bioquímicas y Patológicas. 2ª. Ed. Editorial Interamericana. México. D.F. 1985 p.p. 27.1-27.33.
8. Burns D. Pomposelli J. Toxicity of parenteral iron dextran therapy. Kidney International, Vol.55, Suppl. 69 (1999), p.p. S119-S124.

9. Carrillo Fraga J. Hematología para el químico y el patólogo clínico tomo II, V. Laborat-acta. Vol.7,9. No.2 1997.p.p.39-44. 33-41
10. Diggs W. Bell A, Sturm D. La morfología de las células de la sangre humana. Abbot Laboratories, 1971. North Chicago, USA. p.p. 1-5.
11. Fishbane S. Mittal S. and Maesaka J. Beneficial effects of iron therapy in renal failure patients on hemodialysis. Kidney International, Vol.55. Suppl.69 (1999), pp.S67-S70.
12. Ganong W., Fisiología Medica. 9ª. Ed. Editorial El Manual Moderno. México D.F. 1984. 577-560.
13. Garfias Estefan J., Martínez Luna J. Insuficiencia Renal y Desnutrición. Nefrología Mexicana. Vol.17. No.1 1996. p.p 21-26.
14. Gaughan J. W., Dunn R. S., Mangold A., Burke F. J. A 6-Month of low-Dose Recombinant Human Eritropoietin Alone and in Combination With Androgens for the Treatment of Anemia in Chronic Hemodialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases. Vol.30, No.4, October, 1997. pp 495-500.
15. Hutchison N. F., Jones J. W. A Cost-Effectiveness Analysis of Anemia screening Before Eritropoietin in Patients With End-Stage Renal Disease. American Journal of Kidney Diseases. Vol.29, No.5, May 1997. pp 651-657.
16. Instructivo. Eritropoyetina Humana Recombinante EPREX^{MR}. Solución inyectable. Acondicionado y distribuido por Cilag de México.
17. Instructivo. Eritropoyetina RECORMON^{MR}. Solución inyectable. Distribuido por: Farmacéuticos Lakeside.

18. Kaltwasser J. And Gottschalk R. Erythropoietin and iron. Kidney International, Vol.55. Suppl.69 (1999), p.p. S49-S56.
19. Kletzmayer J, Mayer G, Legenstein E. Anemia and carnitine supplementation in hemodialyzed patients. Kidney International, Vol. 55, Suppl. 69 (1999), p.p. S93-S106.
20. Macdougall I.C. Meeting the challenges of a new millennium: optimizing the use of recombinant human erythropoietin. Nephrology Dialysis transplantation. (1998), 13 suppl. 2:23-27.
21. Martin D., Mayes P., Rodwell V., Bioquímica de Harper. 9ª. Ed. Editorial El Manual Moderno. México D.F. 1984. 41-48.
22. Massry G . and Glassoccks. Text Book of Nephrology. Vol.2 1990
Third Edition. Edit By. p.p. 1370-1373.
23. Muirhead N. Erythropoietin and transplantation. Kidney International, Vol.55. Suppl.69 (1999), p.p. S86-S92.
24. Nissenson A. and Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. Kidney Interntional, Vol.55. Suppl.69 (1999), p.p. S18-S21.
25. Ramírez Fernández M., Cuellar Cabrera H., Rico Bazaldúa G. Respuesta de la Anemia con Eritropoyetina Recombinante Humana (r-HuEPO) en Pacientes con Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA). Nefrología Mexicana. Vol.13. No. 1. 1992. p.p. 5-9.
26. Ritz E.and Amann K. Optimal haemoglobin during tratment with recombinant human erythropoietin. Nephrology Dialysis Transplantation. (1998) 13 Suppl 2: p.p 16-22.

27. Rosenstein S.E. Diccionario de especialidades farmacéuticas. PLM. 38ª. Edición . México 1992.p.p. 111,474,500,1326-1338.
28. Scheafer M. R., Scheafer L. Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results?. Nephrology Dialysis transplantation. (1998), 13 , suppl 2: 9-12.
29. Schaefer R. and Schaefer L. Hypochromic red blood cells and reticulocytes. Kidney International, Vol.55. Suppl.69 (1999), p.p. S44-S48.
30. Tarrg Ch. D., Huang T., Yang W. Erythropoietin Hyporesponsiveness: From iron deficiency to iron overload. Kidney International. Vol. 55. Suppl.69 (1999),p.p.S107-S118.
31. Treviño Becerra A. Uremia, Etica, Economía y Educación en la Terapia Substitutiva con Transplante y/o Diálisis Crónica. Nefrología Mexicana. Vol. 19. No.1. 1998.p.p 7-8.
32. Treviño B. A. Diálisis Peritoneal en la Insuficiencia Renal Crónica. Edit. La Prensa Medica Mexicana. Ediciones científica 1985. p.p.1-9.
33. Trinidad Ramos P., Treviño Becerra A., Torres Zamora M. Eritropoyetina Humana Recombinante (r-HuEPO) en Pacientes con anemia en Diálisis Crónica Intermitente. Nefrología Mexicana. Vol. 18. No. 2. 1997. p.p. 51-54.
34. Vanwalleghem J. And Vanrenterghem Y. Benefits and concerns of treating pre-dialysis and renal transplant patients with recombinant human erythropoietin. Nephrology Dialysis Transplantation. (1998) 13 Suppl 2: p.p. 13-15.
35. Vychytil A. and Haag-Weber M. Iron status and iron supplementation in peritoneal dialysis patients. Kidney International, Vol.55. Suppl.69. (1999), p.p. S71-S78

36. Winearts C. G. Recombinant human erythropoietin: 10 years of clinical experience. Nephrology Dialysis transplantation. (1998), 13 , suppl 2: 3-8.
37. Yoshida Hiroaki, Kuriyama Satoru, Tomonari Haruo. Reversal of Anemia by Erythropoietin Therapy Retards the Progression of Chronic Renal Failure, Especialli in Nondiabetic Patients. Nepron 1997;77:176-185.