



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA**

---

**INDICE DE RESISTENCIA A ERITROPOYETINA, ANEMIA E INFLAMACION CON  
EL USO DE ESTIMULANTES DE ERITROPOYETINA EN HEMODIALISIS**

---

**TITULACION OPORTUNA**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. MARÍA BERENICE RODRÍGUEZ Y RODRÍGUEZ**

**TUTORES**

**DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS**  
**DR. ABRAHAM EMILIO REYES JIMENEZ**  
**DR. CESAR AUGUSTO URTIZ LOPEZ**

**MÉXICO, DISTRITO FEDERAL**

**JULIO**

**2014**



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.

## **AUTOR**

Dr. María Berenice Rodríguez y Rodríguez  
Residente de 4° año de Medicina Interna  
Hospital Central Norte PEMEX

## **ASESORES**

Dr. Abraham Emilio Reyes Jiménez  
Medico Adscrito del Servicio de Medicina Interna

Dr. César Augusto Urtiz López  
Médico Adscrito del Servicio de Nefrología

Dr. Luís Javier Castro D'Franchis  
Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte  
PEMEX

## **Vo. Bo.**

Dr. Jorge Zepeda Zaragoza  
Director del Hospital Central Norte PEMEX

Dra. Guadalupe Griselda Muzquiz Barrera  
Jefe de Enseñanza e Investigación

## **AGRADECIMIENTOS**

**Este trabajo se realizó en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en la clínica de Hemodiálisis del departamento de Nefrología.**

## DEDICATORIAS

*Gracias Dios por acompañarme cada día de esta aventura de 4 años desde que cruce por primera vez la puerta de este hospital hasta el último día que salga de aquí.*

*Este trabajo sin duda alguna no hubiera sido posible sin el apoyo de los seres humanos más importantes de mi vida:*

*A mi Padre, mi mejor ejemplo para siempre, el hombre incansable, el más noble, el mejor ejemplo de disciplina y de sacrificio, nada en este mundo es imposible para ti, gracias una vez más por darme la vida, por hacerme una mujer de bien, no existe una palabra para expresarte lo que significas para mí desde que nací hasta el día que deje de existir siempre serás mi héroe y el mejor compañero de mi formación académica, porque todas las mañanas eras mi incentivo para seguir, te amo Papi.*

*A mi madre porque me has acompañado en cada aventura de esta vida que tú misma me diste, y que junto con mi papá son los mejores compañeros de viaje a cada lugar que he ido han estado conmigo en las buenas y en las malas a lo largo de estos 4 años, porque me has escuchado, me has aconsejado y muchas otras veces hasta me has regañado por ser lo que soy en esencia, quisiera recuperar todo lo que hemos perdido pero solo puedo prometerte que cada día que viva haré lo posible para recuperarlo, no dudes ni olvides lo que alguna vez ya te escribí, tu mejor trabajo sin duda alguna ha sido el ser madre, no hay una persona que te iguale en esa palabra, eres mi vida y nunca nos vamos a separar pase lo que pase, te lo juro.*

*A mi hermano, otra historia más que contar, gracias por seguir aquí aunque no nos veamos aunque no estemos presentes físicamente, siempre vamos a ser los mejores amigos, lo hemos sido desde que nacimos y así será siempre.*

*Santiago, mi mitad hace ya unos años, sin duda alguna este trabajo no tendría forma sin ti, mi asesor estadístico, mi cobija, mi confidente, mi novio, mi amigo y por quien desde este abril cambio mi vida para siempre, mi esposo, te amo.*

*A mis amigas y compañeras de esta aventura por 4 años, no podría dar fin a una historia sin tenerlas presentes, Araceli eres mi ejemplo, mi oído y mi hombro, la vida nos puso en este camino y no dudo que sigamos en él, siempre escuché que a estas alturas de mi vida no encontraría un amigo y que crees? Encontré una hermana y un ángel en mi camino, Dios quiera que recibas lo que te mereces, no será fácil pero ahí estaremos juntas para caminar y afrontar lo que sea...*

*Teresita, mis ejemplos y lo poco que te he compartido ha sido con el único fin de hacernos mejores personas y especialistas, pero lo que tú me has enseñado es mucho más importante que lo que hoy pude haber hecho, gracias por la paciencia, por el trabajo y por las miles de risas que hemos compartido, te quiero y confío en que llegarás más lejos de lo que te imaginas.*

*A mis maestros que no sólo me han enseñado el arte de la Medicina Interna, a todos mis respetos y admiración por siempre: Dr. Luis Castro, Dr. Emilio Reyes, Dr. Oscar Terán, Dr. Miguel Ángel Labastida, Dr. César Urtiz, Dra. Nadia González, Dra. Leonor Alba, Dr. Felipe García, Dr. Eduardo Ruiz, Dr. Miguel Mendiola, Dra. Leticia Gutiérrez, a lo lejos pero no menos importante Dra. Laura Leija, Dra. Guadalupe Camacho y a todos aquellos residentes que compartieron conmigo más que una guardia, más que un aula toda una aventura...*

## ABREVIATURAS

<b>ATC</b>	<b>Antianémicos</b>
<b>BFU-E</b>	<b>Unidades formadoras de colonias eritroides</b>
<b>DP</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>
<b>EBPG</b>	<b>European Best Practice Guidelines</b>
<b>EPO</b>	<b>Eritropoyetina</b>
<b>ERC</b>	<b>Enfermedad Renal Crónica</b>
<b>EVC</b>	<b>Evento vascular cerebral</b>
<b>g/dL</b>	<b>Gramos/decilitros</b>
<b>HD</b>	<b>Hemodiálisis</b>
<b>HIF</b>	<b>Factor inducible por hipoxia</b>
<b>IGF-1</b>	<b>Factor de crecimiento inducible tipo 1</b>
<b>IL</b>	<b>Interleucina</b>
<b>INF</b>	<b>Interferón</b>
<b>IRE</b>	<b>Índice de resistencia a eritropoyetina</b>
<b>IST</b>	<b>Índice de saturación de transferrina</b>
<b>IV</b>	<b>Intravenosa</b>
<b>Kg</b>	<b>Kilogramo</b>
<b>KDIGO</b>	<b>International Guideline Kidney Disease</b>
<b>NFK-KDOQUI</b>	<b>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</b>
<b>ng/ml</b>	<b>Nanogramos/mililitros</b>
<b>rhEPO</b>	<b>Eritropoyetina recombinante humana</b>
<b>PCR</b>	<b>Proteína C reactiva</b>
<b>SC</b>	<b>Subcutánea</b>
<b>SIDA</b>	<b>Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida</b>
<b>TNF</b>	<b>Factor de necrosis tumoral</b>
<b>UFC</b>	<b>Unidades formadoras de colonias</b>
<b>UI</b>	<b>Unidades Internacionales</b>
<b>v/sem</b>	<b>VeZ semanal</b>

## INDICE

	Página
<b>ABREVIATURAS</b>	7
<b>ANTECEDENTES</b>	9
<b>MARCO TEORICO</b>	
Eritropoyetina	11
Eritropoyetina recombinante humana	14
Agentes estimuladores de eritropoyesis	16
Resistencia a eritropoyetina	18
Deficiencia de hierro	21
Deficiencias vitamínicas	22
Intoxicación por aluminio	22
Hiperparatiroidismo secundario	22
Estados inflamatorios	23
Fibrosis medular	24
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	24
<b>JUSTIFICACION</b>	25
<b>HIPOTESIS</b>	25
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	25
Objetivos específicos	
<b>METODOLOGIA</b>	25
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Universo de estudio	
Variables	
Análisis estaístico	
Recursos	
<b>CONSIDERACIONES ETICAS</b>	27
<b>RESULTADOS</b>	28
<b>DISCUSION</b>	32
<b>CONCLUSION</b>	35
<b>RECOMENDACIONES</b>	35
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	36

## **1. ANTECEDENTES**

La enfermedad renal crónica constituye una condición prevalente y un grave problema de salud pública en el ámbito nacional e internacional. Estudios epidemiológicos han documentado un incremento acelerado en la prevalencia de la enfermedad renal crónica y de la anemia en pacientes con enfermedad subyacente o comorbilidad asociada; estas dos condiciones clínicas se han asociado con un incremento en la morbilidad, mortalidad, deterioro funcional, ingreso hospitalario y de los costos en los servicios de salud. La anemia es una complicación importante de la hemodiálisis y el principal factor limitante de rehabilitación de los pacientes. Aunque los mecanismos patogénicos de la anemia del paciente nefrótico son múltiples, el déficit de eritropoyetina aparece como factor dominante <sup>(1)</sup>. La European Best Practice Guidelines (EBPG) establece que los pacientes con nefropatía (estadios 1-5) y que desarrollen anemia (Hemoglobina <11g/dL) deben ser tratados con agentes estimulantes de eritropoyetina. Estos pacientes deben recibir además suplementos de hierro con objeto de asegurar un depósito de hierro adecuado (ferritina >100 ng/ml). De acuerdo a estas guías, el objetivo de concentración de hemoglobina, por encima de 11 g/dl, debe ser definido de forma individual, teniendo en cuenta factores tales como la edad, el sexo, la situación basal del paciente y las enfermedades concomitantes; así en pacientes con enfermedad cardiovascular severa la concentración de hemoglobina no debe ser superior a 12g/dl. <sup>(2)</sup> En México la guía de evaluación, diagnóstico y tratamiento de anemia secundaria a enfermedad renal crónica el diagnóstico de anemia se establece cuando el nivel de hemoglobina es menor a 11 g/dL en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3, 4 y 5. <sup>(26)</sup> La actual recomendación de la Food and Drug Association (FDA) establece una meta de 10-12 gr/dL independientemente del status de diálisis. <sup>(3)</sup> La incorporación de la eritropoyetina recombinante humana (rhEPO) al tratamiento de la anemia de origen renal ha supuesto el más importante avance desde los comienzos de la diálisis. Actualmente se consideran subsidiarios de tratamiento con rhEPO entre el 50 y 75% de los programas de diálisis crónica. <sup>(4)</sup> Los resultados estiman que del 95 al 98% de los pacientes responden al tratamiento, sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes responde de manera defectuosa o más aun no responden en absoluto. El patrón de respuesta entre los pacientes es variable y se conocen una serie de factores que pueden modificar, limitar o inhibir de forma parcial o total la respuesta al tratamiento con rhEPO. La efectividad de la respuesta a la estimulación eritropoyética se puede evaluar mediante el índice de resistencia (IRE) a los agentes estimuladores de la eritropoyesis. Ésta expresa la

relación existente entre la dosis administrada de agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE) y las concentraciones de hemoglobina mantenidas. Los valores de IRE en una misma unidad de hemodiálisis varían de un paciente a otro y también en un mismo paciente a lo largo del tiempo. Estos valores pueden ir desde 0, en los pacientes capaces de mantener unas cifras de hemoglobina adecuadas mediante la eritropoyetina de producción endógena, hasta valores superiores a 50 UI/kg/semana/g/dl, en pacientes a los que ni siquiera administrándoles dosis muy altas de AEE (más de 300 UI/kg/semana de rhEPO) se logran las concentraciones de hemoglobina deseadas. La coexistencia de resistencia a eritropoyetina y ERC condiciona una situación de inflamación de bajo grado con aumento de la producción de citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6, TNF, interferón etc.) que inducen apoptosis de progenitorias eritroides y al estimular la producción de hepcidina, disminuyen la disponibilidad del hierro. Los niveles de PCR, considerado como parámetro de inflamación suele ser mas elevado en pacientes con IRE alto, esto a su vez se ha visto relacionado en pacientes con ERC quienes presentan niveles mayores de EPO endógena siendo pacientes con alto riesgo de mortalidad. <sup>(5)</sup>

El IRE, esta influido por un conjunto muy importante de parámetros que expresan la patología comórbida de los pacientes y la calidad del tratamiento dialítico recibido. Entre las causas de resistencia absoluta se encuentran la deficiencia de hierro, deficiencias vitamínicas (B12 y ácido fólico), intoxicación por aluminio, hiperparatiroidismo secundario, depresión directa de la eritropoyesis, inducción de fibrosis medular, inhibición de la síntesis de eritropoyetina, procesos crónicos inflamatorios, infecciosos, desnutrición, enfermedades malignas o autoinmunes, deficiencia de carnitina, deficiencia de piruvatoquinasa, hemoglobinopatías. <sup>(6)</sup>

## **2. MARCO TEORICO**

La enfermedad renal crónica constituye una condición prevalente y un grave problema de salud pública en el ámbito nacional e internacional. Estudios epidemiológicos han documentado un incremento acelerado en la prevalencia de la enfermedad renal crónica y de la anemia en pacientes con enfermedad subyacente o comorbilidad asociada; estas dos condiciones clínicas se han asociado con un incremento en la morbilidad, mortalidad, deterioro funcional, ingreso hospitalario y de los costos en los servicios de salud. <sup>(26)</sup> La anemia es una manifestación clínica de un descenso en la circulación de eritrocitos, generalmente detectada por una concentración baja de hemoglobina. De acuerdo la Organización Mundial de la Salud define anemia como una concentración de hemoglobina menor de 13 g/dL en hombres y mujeres postmenopáusicas y menos de 12 gr/dL en mujeres premenopáusicas. En el 2004, The European Best Practice

Guidelines para el manejo de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica propuso como límite inferior normal un nivel de hemoglobina de 11.5 g/dL en mujeres, 13.5 gr/dL en hombres mayores de 70 años y 12 g/dL en hombres menores de 70 años de edad. En el año 2006, The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) modificó la definición previa y sugirió como criterio para el diagnóstico de anemia un nivel de hemoglobina menor a 13.5 g/dL en hombres adultos independientemente de la edad, debido a que este fenómeno en hombres mayores de 60 años a menudo es atribuible a enfermedades concurrentes, recomendó un objetivo de hemoglobina entre 11 y 12 gr/dL en pacientes con enfermedad renal crónica independientemente si están o no en tratamiento dialítico. <sup>(2,7, 26,30)</sup>

En la enfermedad renal hay disminución de la producción de eritropoyetina además de que se presentan efectos antiproliferativos por la acumulación de toxinas urémicas, hay una activación inmune crónica pudiendo existir contacto de células inmunes con las membranas de diálisis y las infecciones induciendo cambios en la homeostasis del hierro, encontrando aumento en la captación y retención dentro de las células del sistema retículo endotelial, conduciendo a una desviación del hierro de la circulación a sitios de almacenamiento limitando la disponibilidad de este para las células progenitoras eritroides así como restricción para la eritropoyesis. Además de incrementar la liberación de hepcidina por estimulación hepática, la cual bloquea simultáneamente la absorción de hierro en el intestino, así como de los macrófagos, promoviendo una disminución en la saturación de transferrina y promoviendo la deficiencia de hierro. <sup>(6)</sup>

En los pacientes hemodializados crónicos se describen dos patrones de deficiencia de hierro, un “déficit absoluto” caracterizado por depleción de las reservas corporales de hierro debido principalmente a pérdida crónica de sangre (restos hemáticos en el dializador extracciones frecuentes de sangre para estudios de laboratorio, sangrado gastrointestinal oculto, etc.) y a reducción de la absorción gastrointestinal de hierro y un “déficit funcional” que se caracteriza por un depósito de hierro normal o aumentado e inadecuada disponibilidad del mismo para satisfacer las demandas de la eritropoyesis, esta alteración puede verse asociada a procesos inflamatorios, por acción de las citoquinas que aumentan la captación de hierro por los macrófagos del sistema retículo-endotelial disminuyendo su disponibilidad. <sup>(8)</sup>

Por otro lado y debido a una excesiva administración oral y/o parenteral de hierro puede desarrollarse una “sobrecarga de hierro”, situación frecuente en los pacientes hemodializados que reciben altas dosis de hierro, el hierro en exceso incrementa el stress oxidativo dañando los tejidos donde se deposita y además altera la actividad fagocitaria y bactericida de los polimorfonucleares y el normal funcionamiento de los linfocitos T aumentando el riesgo de infección, por lo anterior es muy importante evaluar periódicamente el metabolismo del hierro en los pacientes dializados,

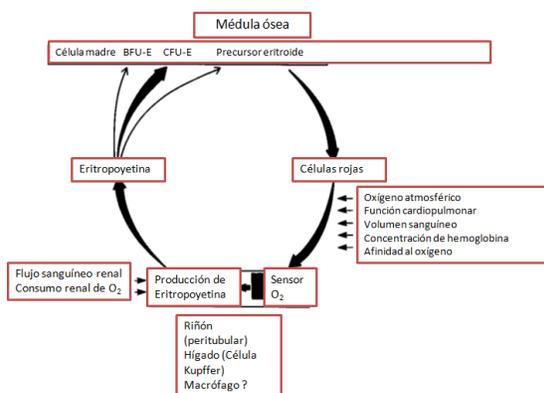
para lo cual se utilizan distintos marcadores: la ferritina sérica y las tinciones de médula ósea con azul de Prusia proporcionan el estado de los depósitos de hierro, la ferremia y el porcentaje de saturación de transferrina, para conocer el hierro circulante disponible y los índices hematimétricos, el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos, la concentración de hemoglobina en los reticulocitos y protoporfirina eritrocitaria y el receptor sérico de transferrina permiten valorar la utilización del hierro por los precursores eritropoyéticos.<sup>(9)</sup>

## **2.1 Eritropoyetina**

La eritropoyetina (Epo), es una glicoproteína de 30,4 kd compuesta por 165 aminoácidos, es el regulador primario de la eritropoyesis. En el adulto se sintetiza primariamente en el riñón, que produce 90-95% de la eritropoyetina total circulante, mientras que la restante es sintetizada por hígado. Durante la gestación la relación entre las fuentes renal y hepática está invertida. La eritropoyesis fetal es independiente de la materna. Considerando que la molécula de Epo no atraviesa la placenta, sus niveles sanguíneos en el feto reflejan exclusivamente la producción de Epo endógena. El sitio donde más precozmente se detecta la presencia de Epo es en líquido amniótico durante la embriogénesis. Posteriormente, durante el desarrollo fetal, el hígado es el sitio principal de producción. Hasta la semana 30 de gestación el riñón produce menos del 9% del total. El cambio del sitio de producción primaria de hepática a renal comienza en el tercer trimestre. Al comienzo del 7° mes, aproximadamente 27% es de origen renal. Varias semanas después del nacimiento, en un momento aún no exactamente determinado, el cambio está completado. Actúa inhibiendo la apoptosis de los progenitores eritroides e induciendo su proliferación clonal a normoblastos. Es responsable de la producción eritrocitaria en el feto, el recién nacido, el niño y el adulto, pero no en el embrión ya que los eritroblastos primitivos no son Epo-dependientes). Su ritmo de síntesis está regulado por la hipoxia a través de un mecanismo de retroalimentación. Al ocurrir hipoxia tisular, las células intersticiales peritubulares del riñón reciben la información y aumentan la producción de eritropoyetina. Entre varios reguladores positivos y negativos, este mecanismo es mediado por el factor inducible por hipoxia  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ), una proteína regulada por el gen von Hippel-Lindau (un gen supresor tumoral), que se une a la región facilitadora inducible por hipoxia del gen de Epo. En ausencia de oxígeno, el HIF- $1\alpha$  activa la transcripción de varios genes, entre ellos el de la eritropoyetina.<sup>(10,14)</sup>

En el adulto, la EPO se sintetiza preferentemente en el riñón, en células adyacentes al túbulo proximal en respuesta a señales procedentes de un sensor renal para el oxígeno. un pequeño porcentaje (10-15%) se produce en el hígado, sin embargo durante la vida fetal el hígado

constituye el principal órgano de producción de EPO, se desconoce el mecanismo mediante el cual cambia de lugar de producción después del nacimiento. <sup>(14)</sup> La EPO se une a un receptor en la superficie de las células precursoras eritrocitarias, posee una sola membrana, y no parece tener relación con otros receptores de la superficie celular. Los cambios en la fosforilación intracelular y los incrementos en las concentraciones intracelulares de calcio y araquidonato están asociados con la activación del receptor, pero los detalles del proceso de traducción todavía no se conocen. Es un factor antiapoptótico para las células progenitoras de la serie roja. En presencia de eritropoyetina proliferan y experimentan diferenciación. Al cabo de 3 o 4 días de actuar la eritropoyetina, empieza a observarse el aumento de reticulocitos. La acción de la eritropoyetina en la eritropoyesis aumenta por la acción de la testosterona, la hormona del crecimiento y el IGF-1. El mayor número de eritrocitos y la mayor concentración de hemoglobina en el hombre respecto a la mujer, se debe a la acción estimulante de la eritropoyesis de los andrógenos y a la acción inhibitoria de los estrógenos. La principal función de la eritropoyetina es mantener el número de eritrocitos y la concentración normal de hemoglobina en sangre y recuperar los valores normales después de una hemorragia. Una pérdida aguda de 0.5 l de sangre en el hombre no aumenta de forma notable el nivel de eritropoyetina en plasma. No obstante, la concentración plasmática de eritropoyetina aumenta exponencialmente cuando la hemoglobina disminuye por debajo de 12,5 g/100 ml, siempre que no exista enfermedad renal o un proceso inflamatorio. Bajo el efecto de la eritropoyetina, si los sustratos para la síntesis de hemoglobina y para las divisiones celulares son adecuados, la eritropoyesis puede incrementarse hasta 5 veces en el curso de 1-2 semanas. **(Fig. 1.0)** La falta de secreción de eritropoyetina se produce en enfermedades renales crónicas y en procesos inflamatorios y neoplásicos que producen IL-1 y TNF-alfa, moléculas que inhiben la producción de eritropoyetina. <sup>(15)</sup>



**Fig. 1.0** Regulación de la eritropoyesis

- **Eritropoyetina recombinante humana**

Richard Bright fue el primero que en 1836 describió la palidez de los enfermos con afecciones renales y desde entonces numerosos investigadores han intentado explicar los mecanismos de la anemia vinculados al fallo renal. La anemia es multifactorial, hiporregenerativa, normocítica, normocrónica e influenciada por otros elementos como son: la enfermedad causal, su etapa evolutiva, la rapidez de instalación del fallo renal, la presencia de factores que disminuyen normalmente la producción de EPO, el grado y severidad del hiperparatiroidismo secundario, el déficit de factores indispensables para la producción de hemoglobina, el estado nutricional, el acortamiento de la vida media del hematíe inducido por el ambiente urémico o el déficit asociado de G6PD entre otros. Las alteraciones fisiopatológicas determinan la anemia cuya corrección dependía de las transfusiones sanguíneas, y esta forma tradicional de resolver este problema traía para el paciente riesgos biológicos, no biológicos, inmunológicos y de supresión del funcionamiento normal de la médula ósea. <sup>(12)</sup> En 1977 Miyake y col. purificaron la molécula de Epo, haciendo posible la clonación del gen y el posterior desarrollo de la Epo recombinante; pero no es hasta 1985 en que se utiliza por primera vez en el mundo, en enfermos en hemodiálisis, <sup>(13,14)</sup> luego Eschbach y col. publicaron el primer ensayo clínico, demostrando corrección de la anemia de la insuficiencia renal terminal mediante la utilización de Epo humana recombinante (rhEPO). En los años 80, fueron desarrolladas dos formas de eritropoyetina recombinante humana (rhEPO): epoetina alfa y epoetina beta, indicadas inicialmente en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal. En el año 2002, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó la comercialización de la epoetina delta (rhEPO) así como de la darbepoetina alfa, factor estimulador de la eritropoyesis, análogo hiperglicosilado de las rhEPO, que estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la hormona endógena, y con una vida media hasta tres veces superior a la de rhEPO. A finales del año 2007 se autorizó un nuevo agente estimulante de la eritropoyesis: metoxi-polietilenglicol epoetina beta; esta última es un activador continuo del receptor de la eritropoyetina que se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor, y un aumento de la semivida. <sup>(11)</sup>

Las guías actuales (European Best Practice Guidelines EBPB and National Kidney Foundation) recomiendan el inicio del tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal estén o no en diálisis. La EBPB establece que los pacientes con nefropatía (estadios 1-5) y que desarrollen anemia (Hemoglobina <11 g/dL) deben ser tratados con agentes estimulantes de eritropoyetina. Estos pacientes deben recibir además suplementos de hierro con objeto de asegurar un depósito de hierro adecuado (ferritina >100 ng/ml) <sup>(7,16)</sup>. De acuerdo a estas guías, el nivel óptimo de hemoglobina debe ser definido de forma individual, teniendo en cuenta factores como la edad y la

patología basal asociada, se ha visto que cifras de hemoglobina por encima de 14 g/dl incrementan el riesgo de hipertensión arterial o un agravamiento de una hipertensión existente, y la aparición de fenómenos trombóticos (shunt, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, y embolismo pulmonar, entre otros) por tanto resulta indispensable la monitorización estricta del tratamiento, ajustando las dosis en función de las cifras de hemoglobina. <sup>(1,16)</sup>

Aún existe debate sobre el momento óptimo para iniciar la terapia con rhEPO y el nivel de hemoglobina que debe alcanzarse. Existen evidencias de que una corrección precoz de la anemia en etapa predialítica podría prolongar el tiempo requerido para llegar al fallo renal terminal.

La EPO nativa y la rhEPO comparten las mismas propiedades biológicas e inmunológicas aunque existen diferencias en el patrón de glicosilación que carecen de trascendencia clínica <sup>(18)</sup>, las propiedades farmacocinéticas, en sujetos normales la vida media de la rhEPO cuando se administra vía intravenosa es de 4 a 11 hrs y su acaloramiento metabólico es de aproximadamente 4 a 15 ml/kg/h, la absorción tras la administración subcutánea es lenta, alcanzándose las concentraciones máximas a las 10-15 horas, cuando se emplea la vía subcutánea es lenta, alcanzándose las concentraciones máximas a las 10-15 horas, cuando se emplea la vía subcutánea, la vida media es de 25 horas. El volumen de distribución es similar al volumen plasmático, como corresponde al peso molecular de la hormona. La rhEPO se excreta en la orina en sujetos normales en un porcentaje menor del 5% por lo que el riñón desempeña un papel de escasa relevancia en la eliminación de este agente. <sup>(19)</sup> Los estudios en pacientes con insuficiencia renal han mostrado que la rhEPO presenta una vida media relativamente corta tras su administración intravenosa aproximada de 5 a 9 horas, tras la administración subcutánea las concentraciones máximas se alcanzan a las 12 horas, aunque alcanzan niveles inferiores a los obtenidos con la vía intravenosa.

La principal acción de la rhEPO es la estimulación de la diferenciación de los progenitores eritroides de la médula ósea hacia eritoblastos funcionales y finalmente eritrocitos maduros <sup>(20)</sup>, en presencia de bajas concentraciones plasmáticas como en la IRC disminuye la supervivencia de los progenitores eritroides y la producción de hematíes esta reducida. La administración de rhEPO estimula la eritropoyesis en los pacientes con insuficiencia renal y en sujetos normales, produciendo la consiguiente elevación del valor hematócrito y la concentración de hemoglobina acompañados de un incremento en el recuento reticulocitario, el efecto de la rhEPO es dosis-dependiente en lo que respecta a la elevación de la masa de hematíes pero no tiene efecto sobre la vida media de los mismos <sup>(21)</sup>.

La corrección de la anemia se acompaña de mejor oxigenación de los tejidos que da lugar a múltiples beneficios en el paciente con insuficiencia renal, alivia muchos de los síntomas que

presentan estos pacientes tales como astenia crónica, anorexia, intolerancia al frío, trastornos del ritmo del sueño, mejora la sensación de bienestar, aumenta la capacidad de ejercicio y hace desaparecer la necesidad de transfusiones periódicas con lo que reduce el riesgo de infecciones, sobrecarga de hierro y sensibilización inmunológica. A nivel de la médula ósea actúa con un receptor específico situado en la superficie de la membrana de las células eritroides (BFU-E) induciéndolas a diferenciarse en una célula madura y más sensible a la acción de la EPO. La unión de la EPO con su receptor desencadena varios fenómenos bioquímicos entre los que se encuentran la producción de factores de transcripción celular, síntesis de proteínas plasmáticas y de membrana, síntesis de heme y hemoglobina y la diferenciación terminal de la línea eritroide, estimulando la liberación de reticulocitos de la médula ósea <sup>(14)</sup>.

- **Agentes estimuladores de eritropoyesis**

Actualmente se encuentran disponibles distintos “Agentes estimulantes de la eritropoyesis”, que pertenecen al subgrupo terapéutico ATC de los “Antianémicos (B03XA)”: el Eprex®, Epopen® (epoetina alfa), el Neo- recormon® (epoetina beta), Aranesp® (darbepoetina), Dynepo® (epoetina delta) (retirada del mercado) y Mircera® (metoxi-polietilenglicol epoetina beta). (**Tabla 1**)

El tratamiento con eritropoyetina en pacientes con daño renal se divide en dos etapas: una fase de corrección (o de inicio) y una fase de mantenimiento, una vez alcanzado el objetivo de hemoglobina. Se recomienda evitar aumentos de la hemoglobina > 2 g/dl al mes o cifras de hemoglobina por encima de 12 g/dl, con ajustes cada 4 semanas del 25-50% de la dosis. Estos agentes pueden administrarse por vía intravenosa o subcutánea siendo preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea al resto de pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis). En relación a la indicación de EPO en la anemia asociada a ERC, las diferencias entre los distintos fármacos se refieren fundamentalmente a la posología, concretamente a la diferente frecuencia de administración. <sup>(17)</sup>

Fármaco	Posología
<b>Epoetina alfa</b>	Corrección = HD/pre-diálisis 50 UI/kg 3v/sem. En DP 50 UI/kg 2v/sem. Mantenimiento = HD dosis semanal total 75-300 UI/kg. Pre-diálisis 17-33 UI/kg 3v/sem, dosis máxima 200 UI/kg 3v/sem. En DP, 25-50 UI/kg 2v/sem
<b>Epoetina beta</b>	Corrección = 3 x 20UI/kg /sem (SC) o 3 x 40UI/kg/sem (IV). Dosis máxima es 720 UI/kg/sem. Mantenimiento = de inicio la mitad de la anterior. Ajustes post, cuando esté estable administración cada 2 sem
<b>Darbepoetina</b>	Corrección = HD/DP, 0.45 mcg/kg/sem. En pre-diálisis 0.75 mcg/kg 1v/2sem. Mantenimiento = HD/DP, admón. 1v/ sem o 1v/ 2sem. En pre-diálisis: 1v/mes
<b>Metoxipolietilenglicol epoetina beta</b>	Pacientes no tratados: Dosis inicial 0.6 mcg/kg 1v/2sem IV-SC. Tras Hb>11, 1v/4sem. Pacientes tratados: administración 1v/4sem. (dosis calculada en función de la epoetina que estuvieran utilizando).

**Tabla 1.0.** Posología de las eritropoyetinas en el tratamiento de la anemia renal. SC: subcutánea; IV: intravenosa. HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal

La casi normalización del hematocrito ha supuesto una mejoría muy significativa en la calidad de vida de los pacientes en diálisis, una disminución en la morbi-mortalidad cardiovascular y ha permitido al paciente urémico realizar una serie de actividades físicas que en la era pre-eritropoyetina eran impensables. La drástica disminución en los requerimientos transfusionales de los pacientes en diálisis ha reducido de forma significativa las complicaciones asociadas a las mismas, especialmente la alosensibilización de los pacientes pretrasplante, las infecciones víricas asociadas a las transfusiones (especialmente virus de la hepatitis C) y la hemosiderosis. <sup>(22)</sup>

Se recomienda uso de AEE con precaución en pacientes con neoplasia activa, antecedentes de EVC o neoplasia, así como no iniciar en pacientes que no estén en diálisis y con concentraciones de hemoglobina de 10 gr/dL, debe individualizarse de acuerdo a la caída de la concentración de hemoglobina, respuesta ante la terapia de hierro parenteral, riesgo de requerir transfusión, valorar riesgos relacionados con la terapia AEE y la presencia de síntomas atribuibles a la anemia. <sup>(23)</sup>

El mantenimiento con AEE en general se sugiere que no debe usarse AEE para mantener niveles de hemoglobina por arriba de 11.5 gr/dL en adultos con ERC (2C), la individualización de la terapia es necesaria ya que algunos pacientes pueden tener mejoría en la calidad de vida con concentraciones de hemoglobina superiores a 11.5 gr/dL, no se recomienda en todos los pacientes para aumentar deliberadamente la concentración de hemoglobina superior a 13 gr/dL. La dosis recomendada se hará al determinar la concentración de hemoglobina del paciente, peso y circunstancias clínicas y se ajustara en base a la concentración de hemoglobina, tasa de cambio en la concentración de hemoglobina, dosis AEE actual y circunstancias clínicas del paciente, se aconseja reducir la dosis y reevaluarla si el paciente sufre un efecto adverso relacionado con la

AEE o tiene enfermedad aguda o progresiva que puede condicionar respuesta menor. Se sugiere administración intravenosa o subcutánea determinando la frecuencia de la administración sobre la base de la ERC, establecimiento del tratamiento, tolerancia y tipo de AEE, una vez iniciado y durante el mantenimiento seguimiento al menos una vez al mes de niveles de hemoglobina. La baja respuesta a AEE se establece en aquellos pacientes que requieren aumento de dosis hasta 50% después de dosis estables, más allá de la dosis a la que habían sido estables en un esfuerzo para mantener niveles de hemoglobina <sup>(24)</sup>. Pacientes con hiporreactividad adquirida se sugiere evitar escalar dosis repetidas más del doble y tratar las causas probables de la baja respuesta, si persiste con baja respuesta a pesar de corregir las causas se sugiere individualizar la terapia con el riesgo de disminución de la concentración de hemoglobina, continuar AEE si es necesario para mantener la concentración de hemoglobina o bien transfusión sanguínea. Se recomienda evitar uso de andrógenos, vitamina C, vitamina D, E, ácido fólico, L-carnitina y pentoxifilina durante la terapia con AEE, así como evitar en lo posible la transfusión de sangre, principalmente en aquellos en lista de transplante. La transfusión se recomienda en aquellos pacientes cuyo beneficio sea mayor que la terapia con AEE (pacientes con hemoglobinopatías, fallo de médula ósea, resistencia a AEE), no existe un umbral de hemoglobina arbitrario para decidir transfundir a un paciente, debe ser determinada por la aparición de los síntomas del síndrome anémico, en situaciones clínicas graves se sugiere transfusión: corrección rápida de anemia para estabilizar al paciente: hemorragia aguda, coronariopatía inestable, pre operatorio <sup>(25)</sup>. De acuerdo a las guías KDIGO 2012 se recomienda que en los pacientes con ERC independientemente del estadio el que se encuentren debe evaluarse la anemia en busca de la causa subyacente, se recomienda monitoreo cada año en pacientes ERC 3, 2 veces al año en estadios 4 y 5 no diálisis, y al menos cada 3 meses en pacientes ERC 5 en hemodiálisis y diálisis peritoneal. La ferritina sérica es el parámetro más usado para evaluar el almacenamiento de hierro, la saturación de transferrina (hierro sérico x 100 entre capacidad total de unión al hierro) es el más comúnmente usado, la ferritina sérica se afecta por inflamación y se considera un reactante de fase aguda, debe ser interpretado con cautela en pacientes con ERC especialmente aquellos en diálisis ya que presentan estadios subclínicos inflamatorios. Niveles de ferritina menores a 30 ng/ml indican deficiencia severa de hierro y deficiencia severa de reservas de la médula ósea. <sup>(8)</sup>

### **2.3 Resistencia a eritropoyetina**

Según Lorenzo, Hernández <sup>(2)</sup> el concepto de resistencia resulta del incremento de la dosis habitual de comienzo que varía entre 100-150 U/Kg semana repartida en 2-3 dosis administradas por vía

endovenosa postdiálisis, con estas pautas cabe esperar un incremento de 1 g/dL/mes de hemoglobina, hasta alcanzar valores diana de 10-12 g/dL, de no alcanzarse el incremento esperado, se aumenta la dosis en un 50-100%, evaluándose la respuesta cada 4 semanas aproximadamente, una ausencia o clara deficiencia de respuesta en 8 a 12 semanas sugiere la posibilidad de resistencia. En pacientes que no respondan a dosis de 450 U/Kg/semana debe considerarse y estudiarse alguna forma de resistencia, especialmente cuando la respuesta inicial ha sido nula. En las guías europeas y norteamericanas difieren en la definición. Las guías BPGE indican que existe resistencia cuando un paciente no alcanza niveles de hemoglobina posterior a 300 UI/Kg semana (20 000 UI/semana) de epoetin o 1.5 mg/kg de darbepoetin alfa (100 mg/sem). Las guías KDOQI determinan que existe resistencia a eritropoyetina cuando no se logra un incremento de hemoglobina mayor a 11 g/dL a pesar de dosis de AEE equivalentes a dosis mayores a 500 UI/Kg/sem. <sup>(10)</sup> Un número de factores puede causar una falta de respuesta como la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo y / o acumulación de aluminio han demostrado poner en peligro la capacidad de respuesta a la eritropoyetina (**Tabla 2**).

#### RESISTENCIA RELATIVA

1. Deficiencia de hierro
2. Deficiencias vitamínicas (B12 y ácido fólico)
3. Intoxicación por aluminio
4. Hiperparatiroidismo secundario
  - Depresión directa de la eritropoyesis
  - Inducción de fibrosis medular
  - Inhibición de la síntesis de eritropoyetina
5. Procesos crónicos
  - Inflamatorios
  - Infecciosos
6. Desnutrición
7. Enfermedades malignas o autoinmunes
8. Deficiencia de carnitina
9. Deficiencia de piruvatoquinasa
10. Hemoglobinopatías

#### RESISTENCIA ABSOLUTA

11. Estados avanzados de fibrosis medular
12. Hiperparatiroidismo
13. Mielofibrosis
14. Oxalosis
15. Efectos secundarios de la rhEPO
16. Inducción de fibrosis medular
17. Anticuerpos anti-rhEPO

**Tabla 2.** Causas de resistencia absoluta y relativa a AEE.

Una respuesta inadecuada también puede ser causada por una enfermedad infecciosa o inflamatoria como consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias que inhiben la eritropoyesis. En un estudio retrospectivo, Lietz et. Al. demostraron que el uso de eritropoyetina recombinante previo al trasplante se asociaba con una disminución en la presentación tardía de

alorreactividad post trasplante y mejoraba a la larga la supervivencia del injerto renal. Estos datos sugieren que la persistencia de la anemia a pesar de la adecuada administración de rhEPO podría exponer a los receptores de trasplante no solo a riesgo cardiovascular sino también para la disfunción del injerto. La anemia persistente y la baja respuesta a la eritropoyetina antes del trasplante pueden representar un estado de carga inflamatoria en el paciente ya trasplantado. Las manifestaciones clínicas de la anemia pueden no solo poner en peligro la calidad de vida del trasplantado (fatiga, disnea, palpitaciones, etc.) sino que también representa un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular como se muestra tanto en la población general y en los pacientes en diálisis. Dado que la anemia puede también tener un impacto negativo sobre los resultados a largo plazo de los pacientes y de los injertos la corrección de esta debe ser considerada como uno de los principales problemas en los futuros receptores de trasplante renal.

(31)

En términos generales, se definen 3 formas de resistencia:

1. **Resistencia relativa:** se puede presentar de 2 maneras: con un déficit de respuesta inicial, requiriéndose dosis mayores que las habituales descritas en la literatura, o bien necesitando un tiempo más prolongado para alcanzar el hematócrito diana. Otra situación bastante frecuente es que, tras una buena respuesta inicial, ocurra una caída del hematócrito a pesar del incremento de las dosis de rhEPO. Las causas más comunes de esta última son el agotamiento de las reservas de hierro o de los procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes que bloquean su disponibilidad. La resistencia relativa es potencialmente reversible una vez resuelto el mecanismo causal.
2. **Resistencia absoluta:** es un fenómeno excepcional y potencialmente irreversible, en el que la respuesta a la rhEPO es nula. La causa principal si no la única descrita es la fibrosis avanzada de la médula ósea con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético.
3. **Falsa resistencia:** las pérdidas sanguíneas o hemólisis pueden condicionar un estado de resistencia aparente. En realidad la médula responde pero el hematócrito no mejora. <sup>(2)</sup>



Fig. 2.0 Mecanismos de resistencia a la eritropoyetina

- **Deficiencia de hierro**

El déficit de hierro es la causa mas frecuente de resistencia a rHuEPO, puede existir al comienzo del tratamiento o aparecer en el curso del mismo. En el primer caso la deficiencia debería corregirse antes de comenzar a utilizar la rHuEPO. Se estima que un 40% de los pacientes desarrollará un déficit de hierro durante el tratamiento. Este déficit en la mayoría de los casos es consecuencia del aumento de la utilización del hierro para la síntesis del heme. Los suplementos orales o intravenosos de hierro habitualmente son necesarios para restaurar la respuesta. El status férrico puede ser valorado aceptablemente a través de los niveles séricos de ferritina y el índice de saturación de transferrina (IST) sirviendo de guía para iniciar y vigilar la ferroterapia. Se sugiere iniciar tratamiento con hierro oral cuando los niveles séricos de ferritina sean menores a 200 ng/ml y el IST sea menor a 30%. Sin embargo cuando los niveles de ferritina sean menores a 100 mcg/L y el IST < 20% debería considerarse directamente la ferroterapia intravenoso. La ferritina sérica es un potente reactante de fase aguda, por lo general se encuentra elevado junto con la PCR y en presencia de inflamación. El contenido de hemoglobina en reticulocitos se ha introducido en los últimos años como un mejor indicador de la deficiencia de hierro, pero la inflamación puede afectar tanto a nivel de la ferritina como en el IST, con aumento de la ferritina sérica y disminución de IST, hay una disminución en la liberación de los reservorios de hierro y reducción del hierro circulante, que posteriormente se traduce en un IST menor y aumento de ferritina, este proceso se llama “bloqueo inflamatorio”. Es bien sabido que los pacientes que reciben tratamiento con eritropoyetina requieren una gran cantidad de hierro para el proceso de la eritropoyesis, pero dando más hierro a pacientes con reservas de hierro adecuadas y la incapacidad de que el hierro sea utilizado por la médula ósea podría crear un problema de la sobrecarga

de hierro. En estos pacientes la mayor parte del hierro intravenoso se depositará en el tejido y poco en la médula ósea.<sup>(33)</sup> La hepcidina es un polipéptido producida por el hígado y juega un papel en la liberación de hierro de las reservas corporales, aumenta con la inflamación causando inhibición de la liberación de las células retículo-endotelial a la médula ósea y aumenta la resistencia a AEE, factores inflamatorios tales como IL-6 estimulan a la hepcidina lo que contribuye a la deficiencia de hierro y a la resistencia de AEE. Datos recientes indican que la hepcidina se puede utilizar como un nuevo marcador para la resistencia.<sup>(10)</sup>

- **Deficiencias vitamínicas**

Las deficiencias de ácido fólico o vitamina B12 potencialmente pueden reducir la respuesta eritropoyética aunque este aspecto no ha sido clínicamente evaluado. En cualquier caso la sospecha de una deficiencia basada en alteraciones en la fórmula hemática debe ser corregida con suplementos de ácido fólico o vitamina B12 antes de comenzar o durante el tratamiento con rhEPO.<sup>(2)</sup>

- **Intoxicación por aluminio**

Hoy día se sabe que las fuentes de exposición al aluminio en la insuficiencia renal crónica son numerosas: soluciones de diálisis, ligantes o captadores de fósforo, albúmina, plasma, expansores plasmáticos, leches artificiales, incluso dietas y utensilios de cocina. No obstante las principales fuentes de intoxicación alumínica siguen siendo las soluciones de hemodiálisis y el uso de ligantes de fósforo que contiene aluminio. La ingesta de quelantes de fósforo que contienen aluminio puede provocar hiperalbuminemia lo que dificulta la absorción intestinal del hierro por un mecanismo competitivo y puede, además inhibir la incorporación de hierro a la hemoglobina. En casos de intoxicación alumínica severa, la resistencia parcial a la rhEPO suele mejorar tras el tratamiento con desferrioxamina.<sup>(34)</sup>

- **Hiperparatiroidismo secundario**

Elevadas concentraciones de hormona paratiroidea pueden afectar negativamente la respuesta a rhEPO. Los mecanismos por los que el exceso de PTH puede frenar la respuesta a la rhEPO son los siguientes: inhibición directa de la eritropoyesis, inducción de fibrosis medular con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético e inhibición de la síntesis de eritropoyetina. Así mismo varios autores han observado la mejoría de la

anemia de origen renal tras la paratiroidectomía. Existe evidencia que las células eritropoyéticas de la médula ósea expresan receptores de calcitriol induciendo proliferación y maduración de células progenitoras eritroides. Un incremento en los niveles de hemoglobina en pacientes nefrópatas tratados con alfa-calcidol, se asocia a niveles bajos de PTH. En pacientes uremicos, diversos estudios han comprobado la hipótesis de una posible supresión de eritropoyesis por fibrosis de médula ósea que se observa en el hiperparatiroidismo severo. Otra posibilidad es que la PTH puede intervenir de manera endógena con la producción de EPO, se ha visto incremento de la secreción de EPO sérica tras paratiroidectomía incluso a las 6 a 12 horas tras corregir el estado hiperparatiroideo. Se ha demostrado que pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo severo necesitan dosis mayores de rhEPO para corregir estados de anemia que los euparatiroideos. <sup>(26)</sup>

- **Estados inflamatorios**

La anemia de la enfermedad renal crónica se refiere a menudo como una anemia inflamatoria. De hecho, la inflamación es una característica común de estos pacientes sobre todo en los pacientes en hemodiálisis. La inflamación es reconocida como una de las causas de baja respuesta a la terapia con AEE. Por lo general, los pacientes en hemodiálisis se presentan con altos niveles de marcadores de inflamación, es decir, IL-6, PCR, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , y con niveles séricos bajos de albúmina, hay mayor capacidad de las células T para expresar IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, e IL-13, se han reportado aumentos significativos de neutrófilos en pacientes no respondedores. También encontraron correlaciones positivas entre PCR y elastasa y entre la elastasa y la dosis de rhEPO, lo que sugiere que la elastasa, una proteasa de los neutrófilos liberada por degranulación podría ser un buen marcador de la resistencia a rhEPO en pacientes en hemodiálisis. La inflamación contribuye a la anemia a través de varias maneras:

- Supresión de la eritropoyesis: directamente, por los efectos inhibidores de citocinas proinflamatorias como: IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  estimulan el crecimiento de progenitores tempranos de BFU-E, pero suprimen el crecimiento de las etapas posteriores, la inducción de la apoptosis en las CFU-E; indirectamente como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  estimulan la producción de INF- $\gamma$  para mediar la supresión de la eritropoyesis.
- Destrucción acelerada de eritrocitos por los macrófagos reticuloendoteliales activados por el estado inflamatorio;
- Reducción de la producción de EPO: en condiciones de hipoxia, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  aumentan la expresión de NF- $\kappa\beta$  inhibiendo la transcripción de genes de EPO.

- Disponibilidad deficiente de hierro para la eritropoyesis: los receptores de transferrina en eritrocitos y células no eritroides se pueden reducir por las citocinas inflamatorias que reducen la absorción de hierro.
- También pueden aumentar la expresión de receptores de lactoferrina y reducir la expresión de ferroportina en los macrófagos, aumentando el almacenamiento de hierro en estas células y la reducción de su disponibilidad. <sup>(7)</sup>

Los niveles elevados de PCR ha sido asociado con resistencia a eritropoyetina, se ha observado un incremento hasta del 80% de la dosis de AEE en pacientes con valores de PCR superiores a 20 mg/ml. La dosis de AEE y PCR eran inversamente relacionadas con el nivel de albúmina sérica y hierro, lo que sugiere que el principal mecanismo por el cual las citocinas inflamatorias inhiben la eritropoyesis está relacionada con el metabolismo de hierro. La uremia *per se* es un estado proinflamatorio en el que se elevan varios factores proinflamatorios, el estrés oxidativo es otro elemento que hace que la uremia contribuya a aumentar estado proinflamatorio. <sup>(10)</sup>

- **Fibrosis medular**

Situaciones capaces de producir fibrosis medular avanzada con el consiguiente desplazamiento de las series hematopoyéticas podrían condicionar una falta de respuesta a rhEPO. Hasta la fecha, solo la osteítis fibrosa debida a hiperparatiroidismo secundario y mielofibrosis han sido relacionadas con este mecanismo. <sup>(2)</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuál es la diferencia en el uso de epoetina beta vs metoxi-polietilenglicol epoetina beta con respecto al índice de resistencia a eritropoyetina, anemia e inflamación en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis del periodo de mayo del 2013 a mayo del 2014 en el Hospital Central Norte.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La prevención de la anemia en pacientes con insuficiencia renal terminal en hemodiálisis con el uso de estimulantes de eritropoyetina (epoetina beta vs metoxi-polietilenglicol epoetina beta).

Disminuir los costos de las complicaciones asociadas al desarrollo de la anemia en estos pacientes  
Para obtener el grado de especialista en Medicina Interna.

#### **5. HIPOTESIS**

**Ha:** Existe diferencia en el índice de resistencia a eritropoyetina entre los pacientes tratados con metoxipolietilenglicol epoetina beta que los tratados con epoetina beta.

**Ho:** No existe diferencia en el índice de resistencia a eritropoyetina entre los pacientes tratados con metoxipolietilenglicol epoetina beta que los tratados con epoetina beta.

#### **6. OBJETIVO GENERAL**

Comparar el índice de resistencia a eritropoyetina con el uso de epoetina beta vs metoxi-polietilenglicol epoetina beta en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis del Hospital Central Norte, PEMEX

##### **6.1 Objetivos Específicos**

- 1) Comparar la presencia de anemia con el uso de epoetina beta vs metoxi-polietilenglicol epoetina beta
- 2) Comparar la presencia de inflamación (cifras séricas de albúmina, hierro, transferrina, hormona paratiroidea y PCR) con el uso de epoetina beta vs metoxi-polietilenglicol epoetina beta.

#### **7. METODOLOGIA**

**Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo**

El estudio se realizará en un lapso de tiempo comprendido de Mayo 2013 a Mayo 2014 en donde se realizarán tablas y bases de datos de todos los pacientes de la clínica de hemodiálisis en donde se tomarán sus estudios de laboratorios (biometría hemática, cinética de hierro, hormona paratiroidea, proteína C reactiva) en un solo momento para medir la resistencia a la eritropoyetina a través de la siguiente fórmula: unidades de eritropoyetina semanal/peso en kg/hemoglobina en gramos en 100 ml ajustado a peso durante los meses de estudio hasta la finalización del mismo.

### **7.1 Criterios de inclusión**

Se incluirán a todos los pacientes nefrópatas terminales en el programa de hemodiálisis dentro del Hospital Central Norte PEMEX que sean tratados con estimulantes de eritropoyetina (epoetina beta y metoxi-polietilenglicol epoetina beta) que cuenten con estudios de laboratorio dentro de la unidad.

### **7.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes de la clínica de hemodiálisis del HCN que se tomen sus estudios de laboratorios de forma subrogada o que no estén disponibles en el archivo electrónico
- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con neoplasia conocida
- Pacientes con manejo a base de esteroides
- Pacientes con cirugía en el último mes
- Pacientes con Sangrado activo gastrointestinal conocido en los últimos 6 meses
- Paciente con estado de inmunodepresión siendo portador de hepatitis B, C o SIDA.
- Paciente embarazadas
- Paciente que se haya transfundido en el último mes
- Paciente con hemoglobina mayor a 13 g/dL

### **7.3 Criterios de eliminación**

- Pacientes que durante el estudio pierdan la derechohabencia a PEMEX
- Pacientes que durante el estudio presenten cambio de Unidad
- Pacientes que durante el estudio fallezcan por cualquier causa
- Pacientes que suspendan el tratamiento con estimulante de eritropoyetina
- Pacientes que durante el estudio no cuenten con resultados de estudios de laboratorio o se hayan tomado de forma subrogada

- Pacientes que durante el estudio se diagnostiquen con algún tipo de neoplasia
- Pacientes que durante el estudio sean tratados a base de esteroides
- Pacientes que durante el estudio sean intervenidos de forma quirúrgica
- Pacientes que durante el estudio presenten cuadro de n Sangrado activo gastrointestinal
- Pacientes que durante el estudio sean diagnosticados con hepatitis B, C o SIDA.
- Paciente que durante el estudio se embaracen
- Paciente que durante el estudio requiera de transfusión sanguínea
- Paciente que durante el estudio tenga cifras de hemoglobina mayor a 13 g/dL

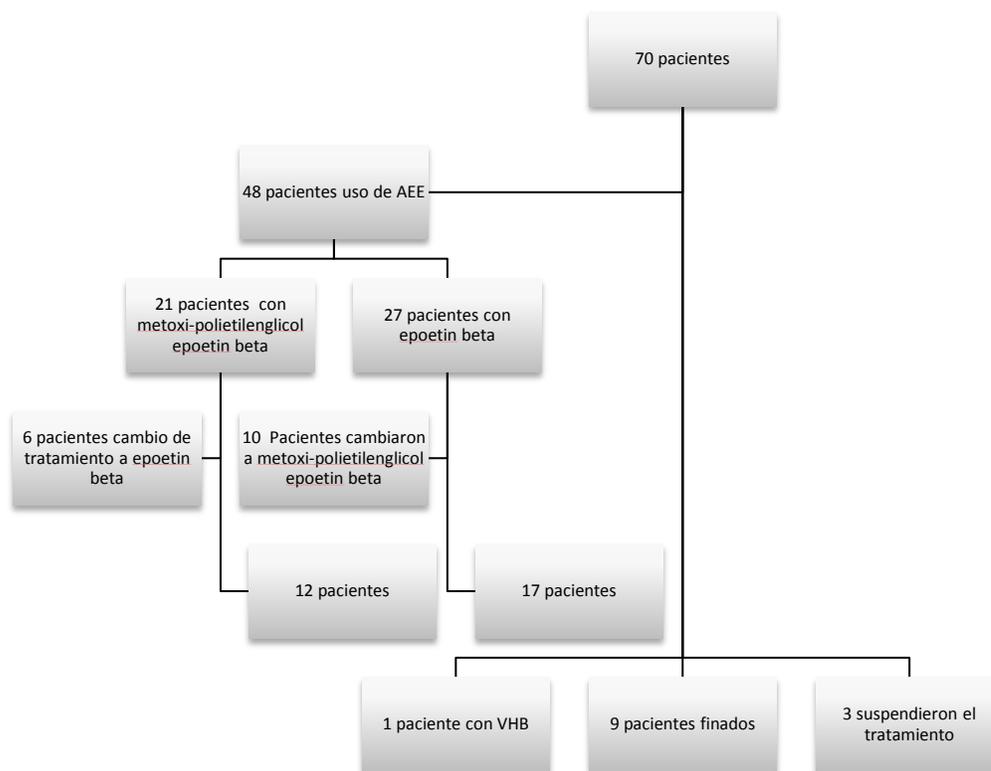


Fig. 3.0 Seguimiento de los pacientes en hemodiálisis, exclusión y eliminación.

#### 7.4 Muestra de estudio

Se utilizaran estudios de laboratorio de los pacientes nefrópatas estadio 5 en tratamiento sustitutivo de la función renal en hemodiálisis del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos tratados con estimulantes de eritropoyetina.

## 7.5 Variables

VARIABLE	NIVEL DE MEDICION	DEFINICION OPERACIONAL	DEFINICION TEÓRICA	INDICADORES
<b>Índice de resistencia a eritropoyetina</b>	Cuantitativa continua	IRE = (UI/kg/semana)/ Hemoglobina gr/dL	Relación de la dosis empleada de eritropoyetina por kg de peso con cifra de hemoglobina alcanzada	Un IRE mayor a 10 indica resistencia a eritropoyetina
<b>Anemia en paciente nefrótica</b>	Cualitativa nominal	Descenso en la cifra de hemoglobina menor a 11 gr/dl en paciente nefrótica	Manifestación clínica de un descenso en la circulación de eritrocitos detectada por una concentración baja de hemoglobina, de acuerdo a las guías KDIGO/KDOQUI	Anemia: < 11 gr/dL Normal: 11 – 13 gr/dL
<b>Cifras de Hemoglobina</b>	Cuantitativa continua	Nivel de hemoglobina en sangre en pacientes con riesgo de anemia	Heteroproteína de 64 kDa cuya función principal es el transporte de oxígeno en la sangre	Normal: 13. 5 gr/dL en hombres y 12 gr/dL en mujeres no nefróticas
<b>Cifras de Albúmina</b>	Cuantitativa continua	Nivel de albúmina en sangre en pacientes nefróticas	Principal proteína plasmática que se encarga de regular presión oncótica, transporte de hormonas, fármacos, reactante de fase aguda	Recomendable 3.5 a 5 gr/dL Normal: 3.4 a 5.4 gr/dL
<b>Cifras de Hierro</b>	Cuantitativa continua	Nivel de hierro en sangre en pacientes nefróticas	Mineral necesario para transporte de oxígeno en la hemoglobina de los glóbulos rojos	Niveles normales en hombres 80 a 180 mg/dL, mujeres 60 a 160 mg/dL
<b>Índice de saturación de transferrina</b>	Cuantitativa continua	IST: Fe sérico x 71/transferrina	Relación entre las concentraciones de hierro y transferrina en suero expresada en porcentaje	Está aumentado si es mayor a 50% y reducido si es menor a 20%, en pacientes nefróticas se acepta hasta 15%
<b>Cifras de Ferritina</b>	Cuantitativa continua	Nivel de ferritina en sangre en pacientes nefróticas	Proteína sérica que se relaciona con la magnitud de las reservas totales de hierro corporal en ausencia de inflamación, reactante de fase aguda.	Recomendable en hombres de 15 a 200 mg/L, mujeres 15 a 150 mg/L Normal: 12 – 300 mg/L en hombres, mujeres 12 – 150 mg/L
<b>Cifras de Hormona paratiroidea</b>	Cuantitativa continua	Niveles de hormona paratiroidea (PTH)	Hormona sérica secretada por las glándulas paratiroides que regula los niveles de calcio, fósforo, vitamina D en sangre y hueso. Su elevación se relaciona con resistencia a eritropoyetina	Recomendable de 12 a 88 pg Normal: 10 – 55 pg
<b>Cifras de Proteína C reactiva</b>	Cuantitativa continua	Niveles séricos de proteína C reactiva	Proteína plasmática que aumenta sus niveles en presencia de inflamación	Recomendable de 0-5 g/L Normal: menor a 1 g/L

## 7.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuará con el paquete estadístico IBM SPSS 19, en el estudio descriptivo se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se

representaron mediante la media y para la correlación de las distintas variables se empleó el coeficiente de Pearson.

### **7.7 Recursos**

- Humanos. Médico Residente de Recabar los datos a investigarse y personal de enfermería y laboratorio para la toma de muestras y el procesamiento.
- Materiales. Expedientes electrónicos y computadora y cédula para captura de datos (Anexo 1 )
- Financieros: No requeridos

### **8. CONSIDERACIONES ETICAS**

Es bien reconocido que la investigación es considerada como sin riesgo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud. Es necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos para la realización de este. Conforme a la Declaración de Helsinki de la Asociación Medica Mundial de los Principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos: El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en ultimo término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación. n investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar

el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta declaración.

## 9. RESULTADOS

A lo largo de 6 meses de estudio del total de pacientes (n = 48) que iniciaron, 21 pacientes tratados con metoxi-polietilenglicol epoetin beta y 27 tratados con epoetin beta 1 paciente se excluyo por ser portador de VHB, 9 pacientes murieron y 3 suspendieron el tratamiento. A los 6 meses 6 de los pacientes tratados de inicio con metoxi polietilenglicol epoetin beta cambiaron su tratamiento a epoetin beta y de los tratados de inicio con epoetin beta 10 cambiaron su tratamiento a metoxi polietilenglicol epoetin beta con lo que nos quedaron 12 y 17 pacientes respectivamente. Todos los resultados se analizaron por tablas de contingencia **Tabla 3.0** y **3.1y** expresadas en gráficas como se muestra a continuación.

**Tabla de contingencia TIPO\_ERITRO \* ANEMIA**

Recuento

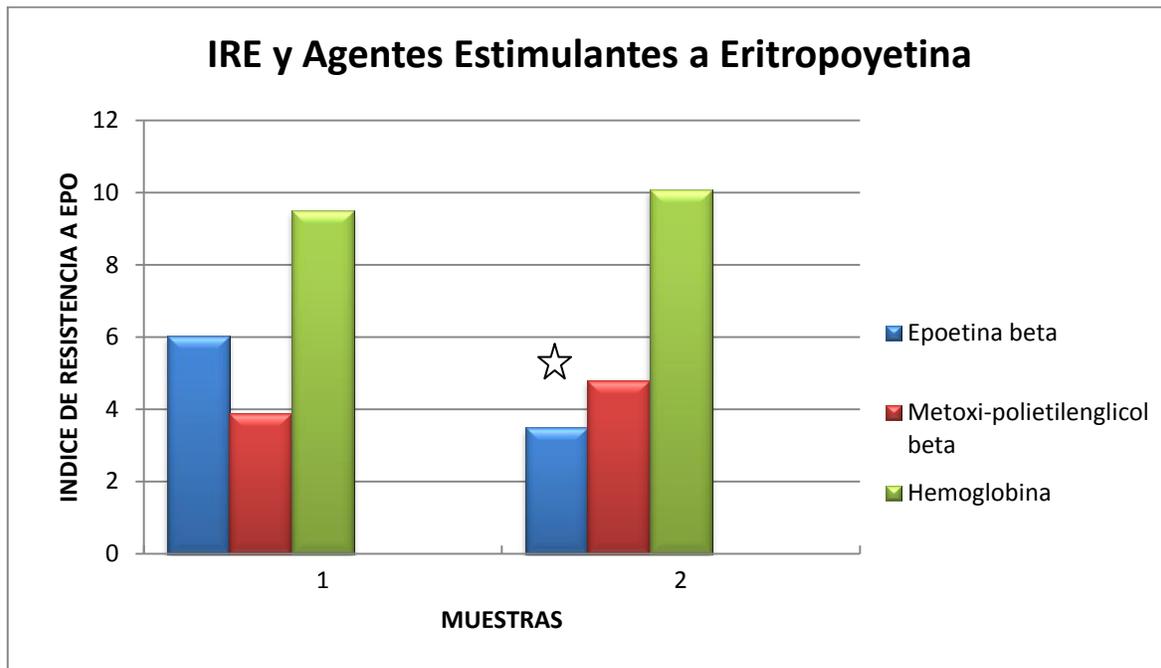
		ANEMIA		Total
		NORMAL	ANEMIA	
TIPO_ERITRO	BIO ETIN	6	19	25
	MIRCERA	1	20	21
	SIN TX	0	1	1
Total		7	40	47

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,511 <sup>a</sup>	2	,173
Razón de verosimilitudes	3,966	2	,138
Asociación lineal por lineal	3,305	1	,069
N de casos válidos	47		

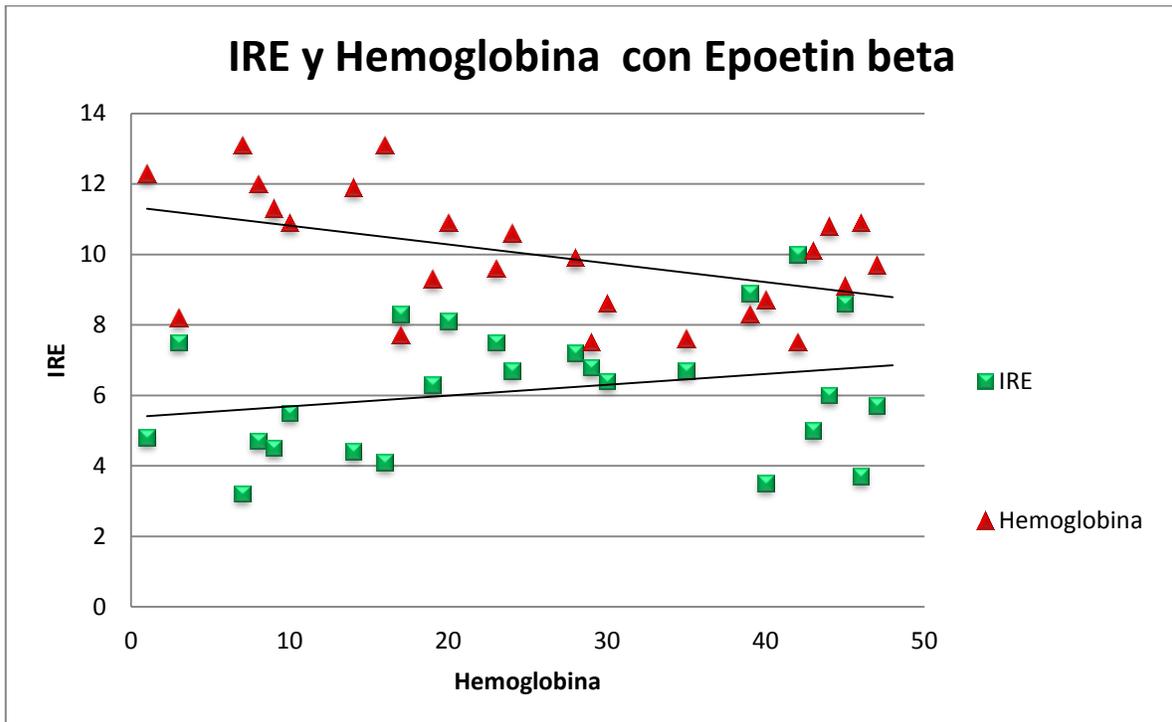
**Tabla 3.0 Tabla de contingencia de tipos de eritropoyetina**

En el análisis inicial incluyendo a todos los pacientes (n=48) se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el IRE y el tipo de eritropoyetina ( $t=-6.92$   $p<0.05$ ) con epoetina beta y metoxi-polietilenglicol epoetina beta, se observó una diferencia estadísticamente significativa en los pacientes tratados con metoxi polietilenglicol epoetin beta y epoetin beta con una media de 6.2 en pacientes con epoetin beta y 3.6 en pacientes con metoxi polietilenglicol epoetin. **Gráfica 1.0**

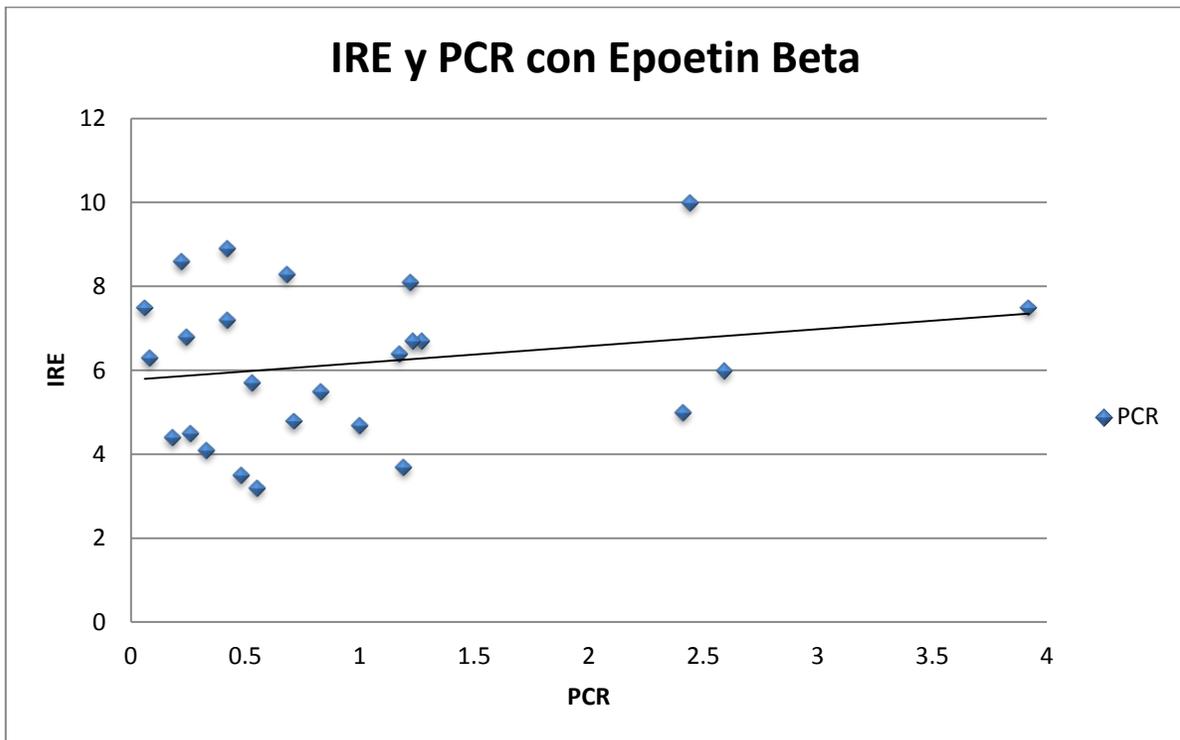


**Gráfica 1.0** Índice de resistencia a eritropoyetina con el uso de AEE.

Se observa una diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina, la hemoglobina **Gráfica 1.1** así como con uno de los marcadores proinflamatorios (PCR) **Gráfica 1.2** tratados con epoetina beta con una ( $t=-3.23$   $p<0.05$ ).



Gráfica 1.1 Índice de resistencia a eritropoyetina y hemoglobina tratados con Epoetin beta.

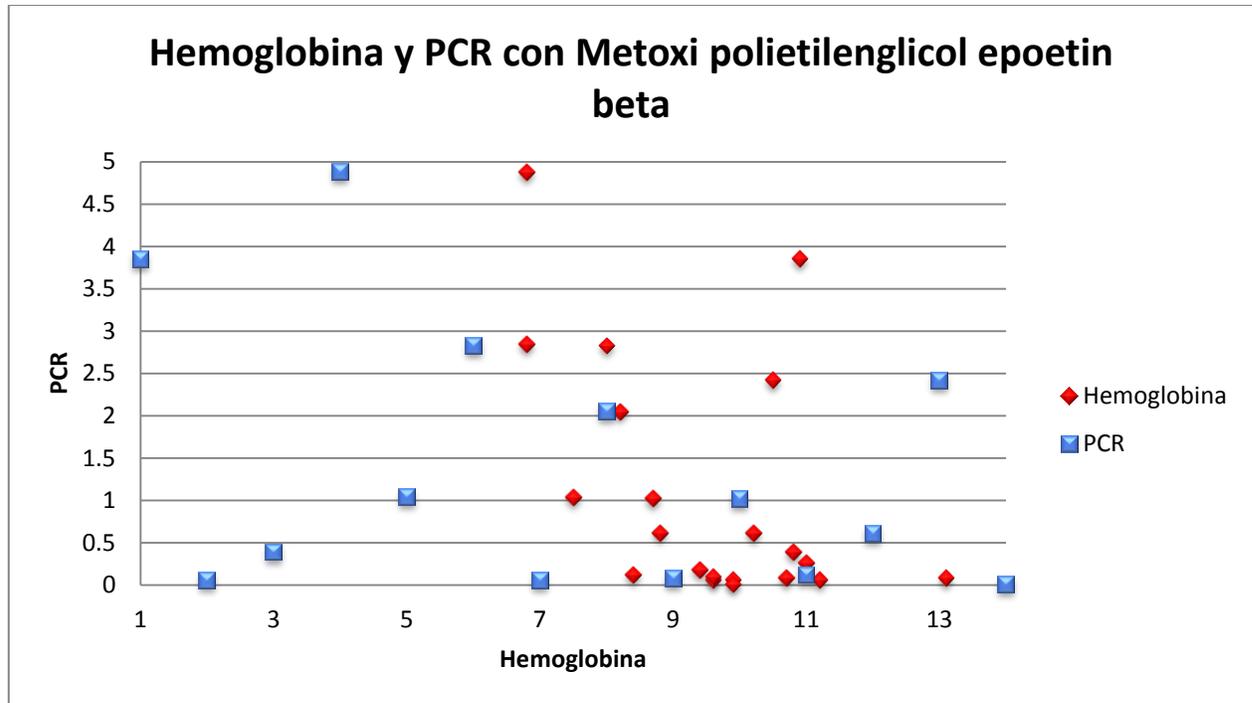


Gráfica 1.2 Índice de resistencia a eritropoyetina y hemoglobina tratados con Epoetin beta.

El resto de los marcadores inflamatorios no presentaron relevancia estadística con un IRE en relación a la transferrina de  $p=8.9$  ( $p>0.05$ ), un IRE y la albumina;  $p=0.27$  ( $p>0.05$ ), IRE y el IST;  $p=0.95$  ( $p>0.05$ ), IRE y la PTH  $p=0.29$  ( $p>0.05$ ), IRE y la PCR  $p=0.57$  ( $p>0.05$ ).

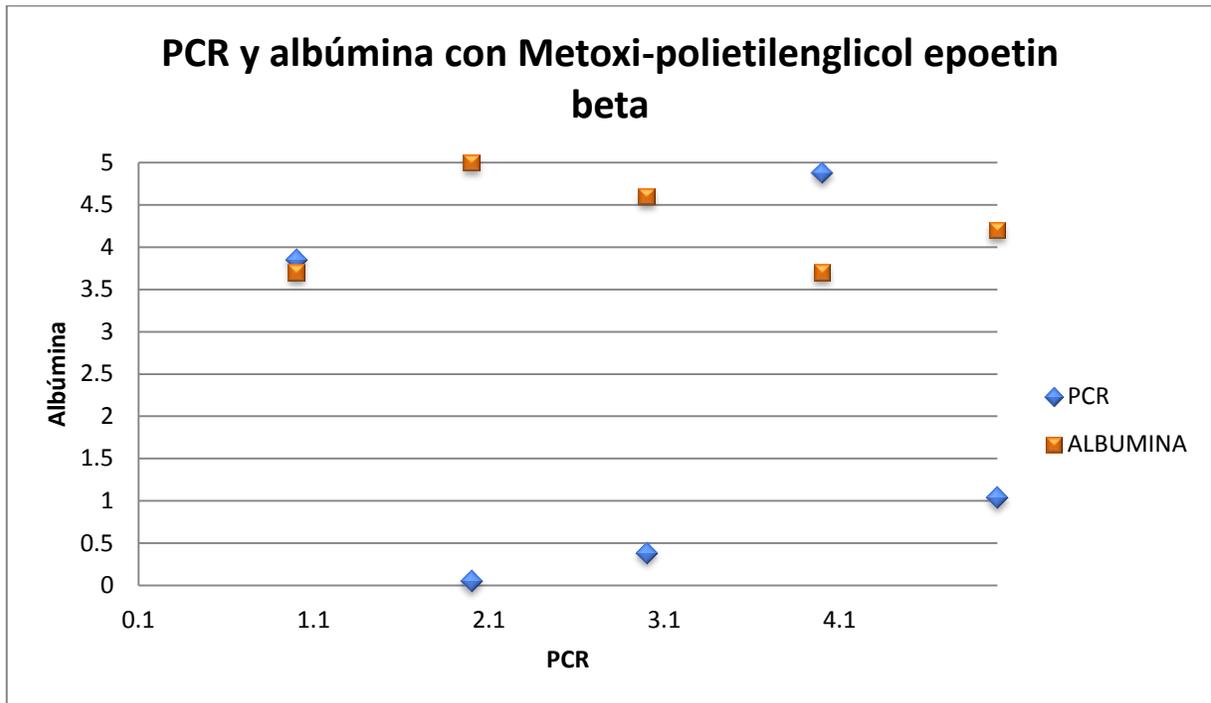
En pacientes tratados con metoxi polietilenglicol epoetin beta se observó correlación inversa estadísticamente significativa entre PCR y los niveles de hemoglobina ( $T=-3.23$   $p=0.027$   $p<0.05$ )

**Gráfica 1.3** y correlación estadísticamente significativa entre PCR y albúmina pero no en pacientes con epoetin beta. **Gráfica 1.4**



Gráfica 1.3 Hemoglobina y PCR tratados con Metoxi polietilenglicol epoetin beta

Tanto en pacientes tratados con metoxi polietilenglicol epoetin beta y epoetin beta no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el IRE y la (Transferrina, Albumina, IST, PTH y PCR).



Gráfica 1.4 PCR y albúmina con Metoxi polietilenglicol epoetin beta

Posterior a la exclusión de pacientes para el segundo análisis a los 6 meses se excluyeron de manera aleatoria a los pacientes tratados con epoetina beta, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de resistencia a eritropoyetina en pacientes tratados con epoetina beta ( $t\ 2.92\ p=0.14 <0.05$ ) con una media en la primer muestra de 6,03 y 3.91 en la 2da muestra. Resultando en una disminución del IRE estadísticamente significativa con el tratamiento de epoetina beta. Se observó un índice de resistencia a eritropoyetina estadísticamente significativo mayor en pacientes tratados con Metoxi polietilenglicol epoetina beta con una media inicial de 3.56 y de 4,82 en la 2da toma. ( $t\ -2.254\ p=0.046 <0.05$ ). **Gráfica 1.0.**

En cuanto a la frecuencia de anemia en pacientes tratados con Metoxi polietilenglicol epoetina beta y los tratados con epoetina beta no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con ( $p>0.05$ ).

## 10. DISCUSIÓN

Actualmente la enfermedad renal crónica constituye un problema de salud pública tanto en el ámbito nacional como en el internacional. La anemia como enfermedad subyacente o comorbilidad asociada incrementa la morbilidad, mortalidad, ingresos hospitalarios, agrava el deterioro funcional y aumenta los costos en los servicios de salud.<sup>(26)</sup> El origen es multifactorial, sin

embargo, la disminución (absoluta y relativa) de la síntesis de eritropoyetina <sup>(1)</sup> es considerada como factor determinante para el establecimiento de esta, asociado a un déficit de hierro resulta indispensable el manejo de esta para evitar en lo posible la instauración de síndrome anémico, los requerimientos transfusionales, costos hospitalarios y comorbilidades asociadas.

El tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica ha cambiado de forma dramática desde la instauración de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) reduciendo de forma notable el requerimiento de transfusiones incrementando la calidad de vida en los pacientes, mayor supervivencia y menor número de hospitalizaciones.<sup>(9)</sup> Sin embargo se ha visto que algunos pacientes incluso a dosis máximas no responden al tratamiento lo que conlleva a definir el término de resistencia a AEE.<sup>(6)</sup>

Se ha visto que más del 95% de los pacientes en hemodiálisis tratados con AEE responden a la terapia, pero un 5-10% no responden de forma adecuada lo que se ha asociado a resistencia a AEE en los que se ha observado un incremento en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares, de ahí que han surgido múltiples estrategias para reducir la resistencia a AEE y para evitar sobredosis en aquellos que no la requieren. De ahí surge la necesidad de identificar aquellos pacientes que presenten anemia que sean candidatos a recibir manejo con AEE y secundariamente a los que no responden de forma adecuada al manejo buscando la causa que de ser corregible logre un incremento en la hemoglobina para corregir el estado anémico en el que se encuentre. Múltiples factores se han descrito en pro de la resistencia a los AEE entre ellos la inflamación, malnutrición, hiperparatiroidismo secundario, déficit de hierro, deficiencias vitamínicas, la sola presencia o la combinación de más de uno de estos estatifica a los pacientes como respondedores y los no respondedores. Una herramienta que se ha empleado para conocer la resistencia es el índice de resistencia a eritropoyetina (IRE) definido como la dosis ajustada a peso de forma semanal dividida entre la hemoglobina en g/dL, constituye un índice útil para valorar los cambios de efectividad de los distintos AEE ante modificaciones de su forma de administración o con el uso de tratamientos concomitantes. Tomando como resistencia un IRE mayor a 10.

Para valorar la respuesta a eritropoyetina se utilizó el IRE empleado en múltiples estudios, se ha visto que tiene utilidad pronóstica, ya que el aumento de la resistencia a EPO se asocia a un mayor riesgo de muerte en pacientes en hemodiálisis, en este estudio los datos mostrados en la Gráfica 1 respecto al IRE y los dos tipos de AEE empleados (Epoetin beta y metoxi polietilenglicol epoetin

beta) explican la relación significativa que existe con una disminución del IRE a los 6 meses de control con bioetin beta (de aplicación semanal) con una media de hemoglobina de 9.5 gr/dL vs metoxi polietilenglicol epoetin beta que mostró un incremento del IRE a los 6 meses de control con una media de hemoglobina de 10.08 gr/dL. Múltiples estudios han observado incremento en el IRE tras la conversión de frecuencia semanal a quincenal en pacientes en hemodiálisis, aunque tras ajustar el estado de inflamación/nutricional (nivel de albúmina) de los pacientes no han encontrado diferencias atribuibles al cambio. En nuestro estudio a los 6 meses de observación 6 de los pacientes tratados de inicio con metoxi polietilenglicol epoetin beta cambiaron su tratamiento a epoetin beta y de los tratados de inicio con epoetin beta 10 cambiaron a metoxi polietilenglicol epoetin beta.

Las causas más frecuentes de resistencia a EPO documentadas en la literatura son la carencia férrica (absoluta y/o funcional), la presencia de enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas. Las determinaciones analizadas fueron las siguientes: proteína C reactiva (PCR), hemograma, depósitos de hierro, hormona paratiroides, albúmina. En nuestro estudio, no encontramos relación entre el IRE basal y los parámetros de hierro (transferrina, IST y niveles de hierro) aunque en estudios con mayor número de pacientes estas asociaciones son muy evidentes <sup>(9)</sup>. Se ha visto que los niveles de ferritina sérica usualmente se incrementan con niveles altos de PCR e inflamación esta última puede a través de citocinas inflamatorias como IL-6 pueden bloquear la salida de hierro de los depósitos óseos para su utilización o a través del incremento de ferritina sérica y disminución del IST. El administrar más hierro a los pacientes puede incrementar los depósitos tisulares y un porcentaje menor en la médula ósea por otro lado incrementa los niveles de hepcidina causando inhibición en la liberación de hierro desde las células retículo endoteliales a la médula ósea incrementando la resistencia, de ahí que estudios futuros pudiesen incluir a la hepcidina como un nuevo marcador para determinar la resistencia a eritropoyetina.

Coincidiendo con la bibliografía los pacientes con mayor IRE basal presentaban niveles superiores de PCR **Gráfica 1.1 y 1.4** tanto con el uso de epoetin beta como con metoxi polietilenglicol epoetin beta y niveles reducidos de albúmina sérica **Gráfica 1.3** con metoxi polietilenglicol epoetin beta lo que traduce un estado inflamatorio persistente. La respuesta inflamatoria de fase aguda provoca cambios en la concentración de diversas proteínas plasmáticas secundariamente alteradas por la transcripción y síntesis de proteínas excretoras. <sup>(6, 9)</sup> Las concentraciones principalmente de PCR y amolide A se incrementan en respuesta de infecciones severas, esta respuesta es regulada por un número de citocinas proinflamatorias como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6,

interferón  $\beta$  y  $\alpha$ . La inflamación contribuye a la anemia a través de diferentes formas suprimiendo la eritropoyesis inhibiendo los efectos de las citocinas pro-inflamatorias, favoreciendo crecimiento de progenitores tempranos de UFC-E, indirectamente estimula la producción de INF- $\gamma$  conocido como supresor de eritropoyesis; acelera la destrucción de eritrocitos, disminuye la reducción de producción de EPO. <sup>(8)</sup>

## **11. CONCLUSION**

- Se acepta la hipótesis alterna, existe diferencia significativa en el índice de resistencia a eritropoyetina en los pacientes tratados con metoxipolietilenglicol epoetin beta en comparación con los tratados con epoetin beta.

## **12. RECOMENDACIONES**

- Se sugiere seguimiento a 3 años con estudios de laboratorio de los pacientes en hemodiálisis para conocer a lo largo del tiempo si es que existe incremento en los marcadores de inflamación con el uso de metoxipolietilenglicol epoetin beta en comparación con epoetin beta. Los pacientes tratados con metoxi polietilenglicol epoetina beta no presentan menor índice de resistencia a eritropoyetina que los tratados con epoetina beta. La inflamación y la anemia persistente influyen en el índice de resistencia a eritropoyetina. El uso de agentes estimulantes de eritropoyetina incrementa los niveles de hemoglobina disminuyendo el requerimiento de transfusiones en los pacientes en hemodiálisis.

### 13. BIBLIOGRAFIA

1. Guerrero Riscos MA, Montes Delgado R, et al. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no -D y enfermedad cardiaca. Revista Nefrología. Sociedad Española de Nefrología. 2012; 32 (3): 343-352.
2. Lorenzo y D. Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. Nefrología. Vol. XII. Suplemento 1. 1992
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. VOL 2, (4). August (2) 2012.
4. Parodis López, Y, Quintana Viñau, et al. Resistencia a la eritropoyetina en paciente trasplantado renal que regresa a hemodiálisis. Nefrología Sup Ext 2012; 3 (5): 52 – 7.
5. Pérez García R, Rodríguez Benitez P. et al. Estudio de dos cohortes de pacientes para evaluar el índice de resistencia a epoetina alfa y a darbepoetin alfa en pacientes en hemodiálisis crónica.
6. Schneider A, P Schneider MP, et al. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. BMC Nephrology. 2013, 14: 67.
7. Costa E, Belo L, et al. Resistance to recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients-Focus on inflammatory cytokines, leukocyte activation, iron status and erythrocyte damage. Journal of Nephrology and Renal Transplantation 2 (3) 2009: 66-83.
8. Ribeiro S, Costa E, et. Al. rhEPO for the treatment of erythropoietin resistant anemia in hemodialysis patients – Risks and Benefits. Portugal Institute. Hemodial Int 2011. 493 – 500.
9. López Gómez JM, de Francisco, et. Al. Evolución del índice de resistencia a darbepoetina alfa en pacientes dializados que cambian de administración semanal a quincenal en la práctica clínica. Revista Nefrología. Órgano oficial de la Sociedad Española de Nefrología. 2010; 30 (1): 64 -72.
10. Khatib M. The role of inflammation on iron and erithropoietin resistance. Journal of Nephrology and Renal Transplantation (2) 2009: 45 – 54.
11. EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease London, 23 October 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: [http:// www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
12. Valderrábano F, Alamo Caballero C, Alijama García P, Alonso Hernández A, Armado E, Botella García J, et al. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson; 1988. p.5-10
13. Herrera Valdés R, Román Aldana W, Soto León L, Pérez Oliva-Díaz J, Gutiérrez C,

Lagomasinos Rodríguez JM. Insuficiencia renal crónica. En: Temas de Nefrología. T 2. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1991. p.3- 4

14. Díez J.J, Iglesias, P. Acciones de la eritropoyetina humana recombinante sobre la secreción hipofisiaria en pacientes urémicos. NEFROLOGIA vol. XIII. Núm 4. 1993. p. 380-290.
15. Jelkmann WE (2010) Regulation of erythropoietin production. J Physiol. 2011 , 589:1251-8.
16. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians, 2000.
17. Phrommintikul A et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a Meta-Analysis. Lancet2007; 369: 381-388.
18. Oster W. Hermann F, Gamm H. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. J Clin Oncol 8:956-962, 1990.
19. McMahon FG, Vargas R. Ryan. Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. Clin Pharmacol Ther, 47:557-564. 1990.
20. Sobota JT. Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. USA multicenter trial. Contrib Nephrol, 76:166-178, 1989.
21. Zehnder C, Blumberg A. Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion-dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. Clin Nephrol 31: 55-59, 1989.
22. Adriam L Goram. Factors and predictors of response with epoetin alfa for chemotherapy-related anemia. J Pharm Technol 2000; 16: 227-235.
23. Ajay K. Singh, Szczech L, Kezhen L. Tang, Huiman Barnhart, Shelly Sapp, Marsha Wolfson, and Donal Reddan, for the CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355: 2085-2098.
24. Panichi, V. Rosati, A, Bigazzi, R, Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. Nephrol Dial Transplant. 2011, 26, 2641-2648.
25. Palmer, S.C. Navaneethan, S.D. Craig. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2010.153, 23-33.
26. Guía de Práctica Clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. México, Secretaría de Salud, 2009.

27. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002 17 (Suppl 5): 28-31.
28. Bárány P. Inflammation, serum C- reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 16: 224-227
29. Van der Putten K, Braam, et al. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature Clinical Practice. Nephrology*. January 2008 Vol. 4 No. 1: 47-57.
30. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol 47, No. 5, Suppl 3. 2006
31. Locatelli F, Nissenson A, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *International Society of Nephrology*. 2008.
32. Campise M, Mikhail, et al. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20 (Suppl 8): VIII8-VIII12.
33. I. Cavill. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J. Kidney Dis*. 34 (Suppl 2, 1999): s12-17.
34. Mazzuchi, Cannata. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica. Revisión y perspectivas. *NEFROLOGIA*. Vol. IX. Núm 1. 1989



