



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA DE
ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS
CENTRO NEFROLÓGICO PRIVADO 2018**

**PRESENTADO POR
MICHAEL BRYANT CASTRO NUÑEZ**

**ASESOR
JOSÉ FRANCISCO PARODI GARCÍA**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO
EN INMUNOLOGÍA
CON MENCIÓN EN INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES
AUTOINMUNES**

LIMA- PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A LA RESISTENCIA DE
ERITROPOYETINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS
CENTRO NEFROLÓGICO PRIVADO 2018**

TESIS

**PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN INMUNOLOGÍA
CON MENCIÓN EN INFECTOLOGÍA Y ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

**PRESENTADO POR
MICHAEL BRYANT CASTRO NUÑEZ**

**ASESOR
DR. JOSÉ FRANCISCO PARODI GARCÍA**

LIMA, PERÚ

2021

JURADO

Presidente: Joel de León Delgado. Doctor en Ciencias Biológicas

Miembro: Alberto Alcibíades Salazar Granara. Doctor en Medicina

Miembro: Caroline Malamud Kessler. Médico Neuróloga

A mi señora en advocación de la Virgen
de Guadalupe, a mi madre Raquel Núñez
que se encuentra en el cielo y a mi
familia; sin su apoyo, no habría
terminado la carrera

AGRADECIMIENTOS

A mis colegas Daysi Diaz, Médico cirujano y Cesar Liendo, médico nefrólogo, por la oportunidad de realizar este estudio.

Al grupo Innovacare y a Gabriela Goyeneche, bióloga y especialista en bioestadística, quienes me apoyaron en la realización de esta investigación.

A mi asesor Víctor Arrunátegui, en paz descanse. PhD en Inmunología, por dirigir esta investigación.

A mi asesor actual José Francisco Parodi García PhD en medicina por ayudarme en el tramo final de esta investigación

A todos mis profesores de maestría de la Universidad de San Martín de Porres, por su gran dedicación y entrega.

Al personal de la Centro Nefrológico CENESA.

ÍNDICE

| | Págs. |
|-------------------------------|--------------|
| Portada | i |
| Jurado | ii |
| Dedicatoria | iii |
| Agradecimiento | iv |
| Índice | v |
| Resumen | vi |
| Abstract | vi |
| | |
| I. INTRODUCCIÓN | 1 |
| | |
| II. MARCO TEÓRICO | 4 |
| | |
| III. METODOLOGÍA | 43 |
| | |
| IV. RESULTADOS | 47 |
| | |
| V. DISCUSIÓN | 57 |
| | |
| VI. CONCLUSIONES | 67 |
| | |
| VII. RECOMENDACIONES | 68 |
| | |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 69 |
| | |
| ANEXOS | |

RESUMEN

En la enfermedad renal crónica (ERC), la anemia es una de las comorbilidades más comunes que aumenta el riesgo de morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis (HD). Las guías internacionales han establecido el manejo de la anemia principalmente con dosis de hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA). Sin embargo, algunos pacientes no responden al tratamiento generando resistencia a los ESA, lo que constituye una preocupación de salud pública. El objetivo del presente estudio fue identificar los factores que generan la resistencia a la eritropoyetina en pacientes con ERC en HD, en un centro nefrológico privado durante el año 2018. Según la metodología, se estableció un estudio longitudinal cohorte retrospectivo para determinar el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) y la pseudoresistencia a α EPO, se compararon con los respectivos parámetros hematológicos y bioquímicos para identificar los factores asociados a la respuesta de α EPO. Los resultados evidenciaron una prevalencia de anemia de 41.1%, se observó un IRE alta asociada a anemia, niveles bajos de hierro sérico, nivel de ferritina alto. En la clasificación de pseudoresistencia para α EPO se obtuvo una prevalencia de 28.5% en la toda la población. Se concluyó que hubo una considerable hiporespuesta a α EPO en pacientes anémicos con ERC en HD, y con bajos niveles de hierro sérico a pesar del manejo de dosis de hierro, α EPO y otros suplementos nutricionales, por lo que se infiere hacer un diagnóstico de la verdadera causa de la anemia en ERC que es multifactorial.

Palabras clave: Resistencia a eritropoyetina, enfermedad renal crónica, hemodiálisis, anemia

ABSTRACT

In chronic kidney disease (CKD), anemia is one of the most common comorbidities that increases the risk of morbidity and mortality of patients on hemodialysis (HD), the international guidelines have established the management of anemia mainly with doses of iron and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). However, some patients do not respond to treatment, generating resistance to ESA, constituting a public health concern. The objective of this study was to identify the factors that generate resistance to erythropoietin in patients with CKD on HD from a private nephrological center during 2018. According to the methodology, a retrospective longitudinal cohort study was established to determine the erythropoietin resistance index (ERI) and pseudo-resistance to α EPO, they were compared with the respective hematological and biochemical parameters to identify the factors associated with the α EPO response. The results evidenced a prevalence of anemia of 41.1%, a high IRE associated with anemia, low serum iron levels, high ferritin level was observed; and in the pseudo-resistance classification for α EPO, a prevalence of 28.5% was obtained in the entire population. It was concluded that there was a considerable hyporesponse to α EPO in anemic patients with CKD on HD, and with low levels of serum iron despite the management of iron doses, α EPO and other nutritional supplements, so it is inferred to make a diagnosis of the true cause of anemia in CKD that is multifactorial.

Key words: Erythropoietin resistance, chronic kidney disease, hemodialysis, anemia

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública en el Perú por la presencia de una gran demanda de pacientes en fase terminal y muy poca oferta de servicios para su tratamiento, tal como lo es la hemodiálisis (HD). La HD es una de las principales formas de terapia de reemplazo renal (TRR) y es la más prevalente, con una tasa de 363 personas por millón de población (pmp); le sigue la diálisis peritoneal (DP) con 51 pmp y, finalmente, el trasplante renal con 4 pmp (1).

Una de las complicaciones relacionadas con la ERC es la anemia, enfermedad subyacente o comorbilidad asociada que incrementa la morbilidad, mortalidad, los ingresos hospitalarios y los costos en los servicios de salud y agrava el deterioro funcional (1-3). La disminución (absoluta y relativa) de la síntesis de eritropoyetina (EPO) es un factor determinante para su aparición y se encuentra asociada con una carencia de hierro, por lo que resulta indispensable su tratamiento de para evitar, en lo posible, los requerimientos transfusionales, los costos hospitalarios y las comorbilidades asociadas (2, 4). Para el manejo de la anemia, se utilizan los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA), como la EPO humana recombinante (rHuEpo); sin embargo, algunos pacientes, incluso a dosis máximas, no responden al tratamiento, lo que con llevó a definir el término de resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis (2, 4).

Más de 95% de los pacientes en HD, tratados con EPO, responden al tratamiento, pero un 5 a 10% no de manera adecuada lo que se ha asociado con la resistencia, que se ha observado en el incremento del riesgo de muerte y eventos cardiovasculares. Por esta razón, han surgido múltiples estrategias para reducir la resistencia a EPO y para evitar sobredosis en los que no la requieren. Por lo tanto, surge la necesidad de identificar a los pacientes con anemia que sean aptos para recibir tratamiento con EPO y secundariamente a los que no responden de manera adecuada al tratamiento. Se debe buscar la causa que, de ser corregible, logre elevar la Hb para corregir el estado anémico en el que se encuentre (2, 4).

En el presente trabajo se determinó la relación entre la resistencia a la EPO, determinada en base al IRE, y la concentración de hierro en pacientes con ERC sometidos a HD, en un centro nefrológico privado durante el año 2018. Para ello se plantearon los siguientes objetivos:

Objetivo General

Identificar los factores asociados a resistencia a la EPO en pacientes con ERC en HD en un centro nefrológico privado, durante el año 2018.

Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes sometidos a HD incluidos en el estudio
2. Determinar la incidencia de resistencia a la EPO, en base al IRE
3. Comparar los parámetros hematológicos y bioquímicos entre los pacientes sometidos a HD con y sin resistencia a EPO
4. Evaluar la asociación entre las variables estudiadas y la resistencia a EPO
5. Determinar la concentración de reservas de hierro en los pacientes con resistencia a EPO en pacientes sometidos a HD

La anemia en la ERC contribuye a la disminución de la calidad de vida, al aumento del riesgo de hospitalización, costos en los servicios de salud, al deterioro cognitivo y a las asociaciones con complicaciones graves como la enfermedad cardiovascular y el aumento de la morbilidad y mortalidad (4, 5). Su origen es multifactorial; sin embargo, la disminución (absoluta y relativa) de la síntesis de EPO es un factor determinante para el establecimiento de esta, asociada con un déficit de hierro. Resulta indispensable el tratamiento de ésta para evitar en lo posible el síndrome anémico, los requerimientos transfusionales, los costos hospitalarios y las comorbilidades asociadas (4).

El tratamiento de la anemia en la ERC ha cambiado de manera importante desde la instauración de los ESA, con reducción notable del requerimiento de transfusiones e incremento de la calidad de vida mayor supervivencia y menor

número de hospitalizaciones; Sin embargo, algunos pacientes, incluso a dosis máximas, no responden al tratamiento, lo que conlleva a definir el término de resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis (2, 4, 5). Más de 95% de los pacientes en HD tratados con ESA responden al tratamiento, pero 5 a 10% no responden de manera adecuada lo que se ha asociado con resistencia. En estos pacientes se ha observado el incremento en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares; de ahí que han surgido múltiples estrategias para reducir la resistencia a ESA y para evitar sobredosis en los que no la requieren. Por tanto, surge la necesidad de identificar a los pacientes con anemia aptos para recibir tratamiento con ESA y secundariamente a los que no responden de manera adecuada al tratamiento, buscar la causa que, de ser corregible, incremente la hemoglobina (Hb) para revertir el estado anémico en el que se encuentre (2, 4).

Se han descrito diversos factores causales de la resistencia a los agentes estimulantes de la eritropoyesis y destacan: la inflamación, desnutrición, hiperparatiroidismo secundario, déficit de hierro, deficiencias vitamínicas; la existencia de uno o la combinación de dos o más de estos estadifica a los pacientes como respondedores y no respondedores (2, 4). La identificación y determinación de cuáles son los factores asociados a la hiporespuesta de la rHuEPO en pacientes con HD nos da una visión preventiva y oportuna para mejorar la respuesta al tratamiento o anticiparnos, de tal manera que se pueda reducir costos, comorbilidad, ingreso a hospitalización y mortalidad del paciente.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2019, se realizó un estudio retrospectivo cohorte analítico-descriptivo en la ciudad de Kermanshah, Irán. Se comparó los efectos de la EPO endovenosa (EV) y subcutánea (SC) en los índices sanguíneos de 300 pacientes en HD. Entre sus criterios de inclusión, se señalaron el nivel adecuado de hierro (ferritina > 100 ng y saturación de transferrina > 20%), y usar un método de administración en los últimos seis meses (EV o SC). Sus resultados arrojaron que el método SC fue más efectivo que la EV en los índices de sangre, de modo que las diferencias entre los dos grupos fueron significativas en términos de niveles de hematocrito y hemoglobina (Hb), sin embargo, no hubo diferencias significativas entre la media de ferritina en ambos grupos (6).

En 2019, un artículo de revisión del Acta Facultatis Medicae Naissensis refiere a los efectos adversos de la administración de ESA, dentro de los que destacan la hipertensión, que se debe al incremento de la resistencia vascular periférica, y la prevención implica un aumento gradual de la Hb en la sangre ($\leq 0.3 - 0.4$ g / dL/semana), la cual se asocia al riesgo de trombosis. Un segundo efecto es el mal uso de EPO por la formación de anticuerpos y la aplasia de glóbulos rojos que comprende la completa ausencia de precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea, y se presenta clínicamente como una anemia severa y progresiva (7).

En 2019, se realizó un estudio observacional analítico en la ciudad de Curitiba, Brasil, bajo la premisa que una causa poco común de anemia en ERC es la aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) secundaria a la producción de anticuerpos anti-EPO. Se estudia casos de pacientes con ERC en HD siendo tratados con una biosimilar a la epoetina alfa. Ambos pacientes respondieron satisfactoriamente al inicio de la terapia con EPO, posteriormente, presentaron con anemia profunda y requirieron transfusiones repetidas y terapia de EPO en dosis altas. En ambos casos, se encontraron anticuerpos neutralizantes anti-EPO en muestras de suero las mismas que bloquean la interacción de la EPO y sus receptores reaccionando de forma cruzada con la EPO endógena. El estudio concluyó que, en ausencia de otras causas, se recomienda que los pacientes con ERC en rHuEpo con anemia

refractaria se examinen para detectar la presencia de anticuerpos anti-EPO en el suero en caso sea positivo la EPO debe interrumpirse y no se pueden ofrecer otros tipos de EPO además de valorar el uso de inmunosupresores (5).

En 2018, se elaboró un estudio observacional descriptivo en la ciudad de Konya, Turquía, donde se evaluó el uso de ESA y la variabilidad de Hb en pacientes en HD, con el fin de hallar diferencias entre los tipos de ESA y su relación con la anemia en pacientes con ERC. Se observó que en 92 (73.6%) pacientes se presentaron variabilidad en la Hb, es decir, durante el año de seguimiento el nivel de Hb bajó a 11 g / dL de una a cinco veces, mientras la dosis de ESA se fue incrementando. Además, la variabilidad de Hb fue mayor en el grupo de ESA de corta acción, en este grupo se incluye las EPO alfa y beta; sin embargo, se determinó que la razón principal de la variabilidad de Hb fue el cambio de dosis mensual o la interrupción de la administración de ESA (8).

En 2018, se desarrolló un estudio descriptivo transversal, en el cual se reclutó 91 pacientes adultos con ERC de la clínica de Nefrología de Abuth, Zaria, con muestreo por conveniencia. El objetivo fue determinar la respuesta eritropoyética de la anemia en pacientes con ERC y su relación con los niveles de hierro. Se halló que, las principales causas de la ERC fueron la hipertensión (HTA) (50.54%), la diabetes mellitus (DM) (6.59%) y la HTA + DM (19.78%). La concentración media de Hb fue de 10.97 ± 2.28 g/dl. La ferritina sérica media, receptor de transferrina soluble (sTfR) y deficiencia de EPO (sEPO) fueron 70.58 ± 46.44 ng/ml (rango intercuartil [IQR] 82.00), 22.9 ± 49.7 ng/ml (IQR 15.00) y 12.49 ± 33.47 IU/L (IQR 6.00), respectivamente, con una alta varianza. La ferritina sérica y el sTfR son consistentemente bajos en las etapas de la ERC (rango entre 54.54 ng/ml y 88.64 ng/ml), pero la sEPO para las etapas 3 y 4 mostraron un aumento de dos veces en comparación con el nivel normal de Hb 10.97 g/dl (29.54 IU/L y 38.83 IU/L, respectivamente). Este estudio demostró que la resistencia a la EPO y la deficiencia de hierro contribuyen a la anemia en la ERC y la ferritina sérica se puede usar para evaluar el nivel de hierro en pacientes con ERC que nunca recibieron diálisis (9).

En 2018, se efectuó un estudio longitudinal prospectivo en un centro de un hospital universitario de Turquía, en el cual se siguieron 169 pacientes durante 12 meses,

con el objetivo de estudiar los parámetros inflamatorios y nutricionales asociados a la variabilidad de la Hb en relación con la mortalidad por todas las causas en pacientes sometidos a HD. Se halló que la variabilidad de la Hb se correlacionó significativamente con la edad, el recuento de plaquetas y el número de casos de hospitalización, correlación que fue inversa con la dosis de EPO por área de superficie corporal. El coeficiente de variación de la Hb mostró una correlación con el índice de malnutrición-inflamación (MIS) y ferritina. En el análisis de regresión, la edad, los niveles de PCR, MIS y el índice de masa corporal (IMC) fueron factores predictivos de mortalidad. Se concluye que la inflamación y la duración de la anemia son predictores de la variabilidad de la Hb, en las que las fluctuaciones grandes se asocian a mayor mortalidad, así como el MIS (10).

En 2018, se desarrolló una revisión bibliográfica en la ciudad de Ishikawa, Japón, en el que se señala que la anemia por deficiencia de hierro induce resistencia a agentes estimuladores de la eritropoyesis, mala calidad de vida y mayor mortalidad en pacientes con ERC. La inflamación está asociada con la ERC, aumento de la ferritina y la hepcidina, ambas bloquean la absorción y el flujo de hierro, lo que reduce la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y la hiporrespuesta posterior a la terapia con hierro y la de agentes estimuladores de la EPO. En ausencia de inflamación, la correlación entre ferritina y hepcidina es fuerte para predecir el estado del hierro y la capacidad de respuesta a la terapia con hierro. La alteración del estado del hierro, como anemias por deficiencia de hierro y la sobrecarga de hierro iatrogénica y de la expresión de ferritina y hepcidina, así como la inflamación, pueden afectar el desarrollo de complicaciones y la mortalidad en pacientes con ERC (3).

En 2018, se efectuó un estudio longitudinal en la ciudad de São Luís, Brasil, con pacientes con ERC en HD, donde la finalidad fue determinar los factores que limitan la respuesta al tratamiento con EPO alfa y optimizar el manejo de la anemia, se observó que la resistencia a EPO alfa estuvo asociada a un menor número de glóbulos rojos, hematocritos y Hb, a niveles bajos de: la media del volumen corpuscular (MCV), media de Hb corpuscular (MCH), media de concentración de la Hb corpuscular (MCHC); por el contrario, encontraron que el aumento en los niveles de albumina mejoran la respuesta a EPO alfa, además se encontró una asociación

positiva con PCR, es decir hay alta resistencia a EPO alfa cuando hay niveles altos PCR. El estudio concluye principalmente que la asociación de los niveles de albumina y los niveles de PCR son limitaciones para el tratamiento de anemia con ESA (11).

En 2018, se realizó un estudio doble ciego aleatorizado y cruzado en la ciudad de Lodz, Polonia, en el que se determinó el efecto de la administración de atorvastatina en relación a los niveles de hepcidina y hemojuvelina, además de los parámetros inflamatorios y el metabolismo del hierro en pacientes con ERC en estadios 3 y 4. La hepcidina, la hemojuvelina, la proteína c reactiva de alta sensibilidad (hsCRP), la IL-6, la Hb, el ancho de distribución de los glóbulos rojos, el hierro, la capacidad total de unión al hierro (TIBC) y la capacidad de unión al hierro insaturado (UIBC) se midieron antes y después de cada período (6 meses) de tratamiento. La hepcidina disminuyó durante el tratamiento con estatinas, pero se mantuvo sin cambios después de la administración de placebo.

La hemojuvelina no cambió después de cualquiera de las dos partes del estudio. Tanto la IL-6 como la hsCRP disminuyeron después del tratamiento con estatinas, pero no cambió después de la administración de placebo. La Hb en sangre aumentó significativamente después de la terapia con estatinas y se mantuvo sin cambios después del tratamiento con placebo. TIBC y UIBC aumentaron significativamente después del tratamiento con estatinas, y el hierro sérico también tendió a aumentar. Se concluyó que la estatina tiene un efecto potencialmente beneficioso sobre la hepcidina sérica, lo que puede conducir a una mejoría en el control de la anemia en pacientes con ERC (12).

En 2018, se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal en la ciudad de New Delhi, India, donde se estudió el papel de la hepcidina sérica en la anemia de la ERC y, también, se intentó averiguar si el estado del hierro del paciente modifica la asociación entre la hepcidina y la Hb. Se evaluaron los niveles séricos de hepcidina, ferritina y proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP) en pacientes con ERC en donde los niveles de hepcidina aumentaron en los pacientes en comparación con los adultos sanos. Los niveles de hepcidina aumentaron a medida que la ERC progresaba a lo largo de la etapa 3–5 pero no se correlacionaba

con la tasa de filtración glomerular estimada. La hepcidina se correlacionó positivamente con ferritina y saturación de transferrina (TSAT) y negativamente con los niveles de EPO, pero no se correlacionó ni con hsCRP ni con la tasa de filtración glomerular estimada. El estado del hierro influyó en los niveles de hepcidina de los pacientes. La hepcidina se correlacionó negativamente con la Hb en pacientes con estado de hierro suficiente pero casi se correlacionó positivamente con la Hb en pacientes con deficiencia absoluta de hierro. Se concluyó que el nivel de hepcidina sérica aumenta en pacientes con ERC que no son sometidos a diálisis posiblemente debido a una inflamación asociada y una disminución del aclaramiento renal el estado del hierro modifica el nivel de hepcidina y su asociación con la Hb, la hepcidina elevada puede predecir la necesidad de una terapia de hierro parenteral y la necesidad de una dosis más alta de EPO humana recombinante para superar la eritropoyesis con restricción de hierro (13).

En 2018, se realizó un metanálisis en la ciudad de Shantou, China, donde se seleccionaron nueve estudios para analizar los efectos de los estabilizadores del factor inducible por hipoxia (HIF) en la anemia en pacientes con ERC no dependientes de diálisis (NDD) y dependientes de diálisis (DD) los resultados en los subgrupos NDD-ERC (grupo estabilizador HIF versus grupo placebo) y DD-ERC (grupo estabilizador HIF versus grupo control) hubo diferencias de medias combinadas en el subgrupo NDD-ERC fueron de 3.51 (IC del 95%: 2.20 a 4.82, $p < 0,00001$); sin embargo, la diferencia de medias en el subgrupo DD-ERC fue de 1.20 (IC del 95%: -0.12 a 2.51, $p = 0.07$) no siendo estadísticamente significativo, por lo tanto, los estabilizadores de HIF redujeron los niveles de ferritina y hepcidina, y aumentaron el nivel de Hb y TIBC en pacientes con NDD-ERC aparentando ser seguro su uso a corto plazo mientras los estabilizadores de HIF solo aumentaron la TIBC y no afectaron los niveles de ferritina, hepcidina y Hb en pacientes con DD-ERC. Se debe precisar que la seguridad y la eficacia a largo plazo de los estabilizantes HIF en pacientes con DD-CKD aún no se han investigado y que las fórmulas químicas: roxadustat, daprodustat, molidustat y vadadustat eran todas diferentes (14).

En 2017, se efectuó un estudio multicéntrico de corte transversal en la ciudad de Tehran, Iran, donde se analizó que factores contribuyen a una hiporespuesta frente

al tratamiento con ESA en pacientes en HD, obteniendo primeramente que el 28.6% de los pacientes tuvieron Hb >10 g/dL, a pesar de recibir dosis media de ESA de 10712.64 ± 7136.94 IU/semanales. Entre los factores no asociados estaban la edad, sexo, IMC, niveles de hierro, PTH, PCR, y diabetes, mientras los factores asociados a las hiporespuesta a ESA fueron los pacientes con baja IMC y niveles bajos de albumina ($p < 0.05$), también presentan mayor hiporespuesta, los pacientes tratados con bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ($p < 0.01$). Finalmente, en el análisis multivariado se obtuvo asociación significativa para el Índice de Resistencia a ESA (IRESA) con dosis elevadas de Venofer, el alto Kt/V, concentraciones altas de fosfato y la anemia mostrando una precisión del 77.6% en la clasificación de IRESA (4).

En 2017, se desarrolló un estudio experimental prospectivo en la ciudad de Guadalajara, México, cuyo objetivo fue evaluar los efectos del tratamiento con EPO sobre la función cognitiva y sensoriomotora en 24 ratas Wistar macho inducidas a ERC. Los cambios de comportamiento en ratas con ERC se atribuyen a un aumento de la concentración de urea en plasma y la reducción de la TFG, causando neurotoxicidad por acumulación de toxinas urémicas, promoviendo la neurodegeneración. También, pueden estar relacionados con la anemia, que contribuye a reducir el suministro de oxígeno cerebral y en consecuencia, a una mayor distribución de toxinas urémicas, con un impacto en el metabolismo cerebral. Los resultados demostraron que el tratamiento con EPO retrasa el deterioro sensoriomotor observado en ratas con ERC luego de pasar por pruebas específicas además de corregir la anemia y reducir la uremia y el daño renal, lo que puede asociarse con reducciones en la disfunción sensoriomotora actuando como posible neuro protector en animales con ERC (15).

En 2017, se realizó un estudio de tipo cuantitativo y diseño de cohorte prospectiva en la ciudad de Kaunas, Lituania, cuyo objetivo fue analizar los factores que están asociados con la respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis y su asociación con las tasas de hospitalización y mortalidad. Los datos hematológicos, los niveles de hepcidina, los parámetros de hierro, los marcadores inflamatorios, la hospitalización y las tasas de mortalidad se compararon entre los grupos de

respondedores y los no respondedores. El nivel de hepcidina se correlacionó directamente con el IRE, dosis de agentes estimuladores de EPO y ferritina e inversamente con Hb, saturación de transferrina y albúmina. No se encontró una gran diferencia en la tasa de hospitalización, mientras que, en la mortalidad, si se evidencio que en el grupo de no respondedores fue mayor (16).

En 2017, se concretó un estudio de tipo cohorte observacional en pacientes con ERC en HD de un centro de diálisis de los Estados Unidos, en el que se evalúa el efecto de la administración de hierro EV de manera regular sobre el logro de los niveles Hb y la mortalidad de los pacientes. En este estudio, se aplicó la estrategia de mantenimiento de administración de hierro IV durante 12 semanas después de la HD. Los que recibieron el hierro EV a intervalos regulares se consideraron de mantenimiento (n=4511) y a otro grupo lo denominaron como no mantenimiento (n=8458). Se halló que el grupo que recibió hierro de mantenimiento IV no alcanzó una Hb de 10 a 12 g/dL. Sin embargo, sí tuvo una mayor probabilidad de reducir la dosis de ESA en al menos 25% y con un 27% menos probabilidades de muerte temprana (17).

En 2017, se realizó un estudio multicéntrico, simple ciego, aleatorizado, controlado en King of Prusia, USA, en el que se seleccionaron a 70 pacientes anémicos no dependientes de diálisis con estadios ERC 3 - 5 y 37 pacientes con hemodiálisis anémica en estadio ERC 5T, los pacientes con ERC-3/4/5 recibieron placebo o GSK1278863 – PHI (inhibidor del factor inducible de la hipoxia-prolil hidroxilasa) de 10, 25, 50 o 100 mg, administrada por vía oral y los pacientes con CKD-5D recibieron placebo o GSK1278863 de 10 o 25 mg una vez al día durante 28 días. Las poblaciones de ERC-3/4/5 y ERC-5D mostraron un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones de EPO y los aumentos consecuentes en los reticulocitos y los niveles de Hb. Los porcentajes de participantes GSK1278863 con un aumento del nivel de Hb > 1.0 g / dL (ERC-3/4/5) y > 0.5 g / dL (ERC-5D) fueron del 63% al 91% y del 71% al 89%, respectivamente. Se concluyó que este PHI oral fue bien tolerado a los 28 días e indujo una respuesta EPO efectiva que resultó en un aumento de las concentraciones de Hb en pacientes con ERC con anemia y que sugiere que las dosis de GSK1278863 <10 mg diarios pueden ser un rango de dosis adecuado para explorar en futuros ensayos clínicos a largo plazo (18).

En 2017, en un estudio de cohorte transversal en 80 pacientes con ERC en HD de un Hospital de Egipto, se evaluó los factores de riesgo que pueden conducir a la hiporrespuesta de EPO, en el que los factores asociados a la hiporespuesta frente a EPO fueron: altos niveles de ferritina ($p=0.001$), de hepcidina y de IL-6, ambas fueron significativas ($p<0.05$). La hepcidina no estaba correlacionada a la IL-6 tampoco con PCR, sin embargo, se correlacionó fuertemente con la ferritina. Se concluyó en este estudio, que la hepcidina es un importante biomarcador para el uso de las reservas de hierro en pacientes anémicos y para predecir la respuesta del paciente a la terapia con EPO (19).

En 2016, se efectuó un estudio de cohorte prospectivo en la ciudad de Tokio, Japón, donde se evaluó la variabilidad en el transcurso temporal de IRE y la asociación entre los valores altos de IRE y el aumento de la mortalidad de los pacientes con HD. Se obtuvo una IRE alta en 168 (44.8%) pacientes y una mortalidad de 94 (25.1%). Se analizaron los factores en un modelo de regresión logística multivariada y se demostraron que la mortalidad relacionada con la enfermedad cardiovascular (ECV), en el grupo con IRE alta tuvo un riesgo significativamente mayor ajustado por las variables confusoras, excepto para el fósforo ($OR = 3.81$; $p = 0.0019$). Por ello, este estudio define que valores de IRE altos en pacientes con HD constituyen un riesgo independiente de los factores de mortalidad por todas las causas y la enfermedad cardiovascular, aunque sugieren mayores estudios relacionados (20).

En 2015, un artículo de revisión de la Revista Brasileira de Nefrología, refirió sobre al tratamiento con EPO, que la resistencia a la EPO puede deberse a causas como la: deficiencia funcional de hierro, el hiperparatiroidismo secundario, la pérdida de sangre o las interacciones con otros medicamentos. En el caso especial de ERC, se presentan elevados niveles de marcadores inflamatorios como: el PCR, IL-1, IL-6, IFN γ - y TNF- α ; estas citoquinas afectan la actividad de la EPO, debido a que tienen un efecto directo en la diferenciación celular de la vía eritroide y median la inducción de apoptosis. También, afirmaron que la asociación del aumento de la ferritina sérica, lo que conlleva a que el personal médico sea renuente a administrar hierro, ocasionando una mala respuesta al tratamiento con EPO y alterando la producción de citoquinas y un estado de caquexia, mayor incidencia de pacientes

con ECV y una pobre calidad de vida (21).

En 2015, se realizó un estudio de tipo cohorte retrospectivo en la ciudad de Tokio, Japón, bajo la premisa que el control de niveles de ferritina sérica se recomienda ampliamente en el tratamiento de anemia en pacientes con diálisis pero su asociación con la mortalidad no estaba tan clara por lo que se realizó un análisis de regresión de Cox utilizando ferritina sérica como variables de decil en pacientes con HD, el análisis univariado mostró que los pacientes en el grupo más alto de ferritina sérica tuvieron tasas más altas de mortalidad relacionada con todas las causas, cardiovasculares e infecciosas que aquellos en el grupo más bajo, después del ajuste por factores de confusión, las asociaciones entre la ferritina sérica y todas las causas y las tasas de mortalidad cardiovascular se atenuaron, pero siguieron siendo significativas mientras que con la mortalidad relacionada con la infección se volvió no significativa, por lo que se concluyó que la ferritina sérica está asociada no solo con la causa general, sino también con la mortalidad cardiovascular en pacientes japoneses en HD, los valores de ferritina sérica de <21 y > 496 ng / ml se asociaron particularmente con tasas de mortalidad más bajas y más altas, respectivamente. Por otro lado, la ferritina sérica no se asoció con la mortalidad entre los pacientes con EP (22).

En 2015, se elaboró un estudio de tipo retrospectivo en la ciudad de Tokio, Japón, cuyo objetivo fue examinar y comparar el efecto de Darbepoetin alfa (DA) en 40 pacientes y un activador continuo del receptor de eritropoyetina (CERA) en 15 pacientes en la anemia de pacientes con ERC en diálisis durante el período de seis meses antes del inicio de la HD. Cabe resaltar que la incidencia de eventos cardiovasculares en la primera semana después del inicio de la HD es mucho mayor que en el período posterior debido a que los niveles de Hb disminuyen más severamente al inicio de la diálisis y porque la anemia es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y aumento de la mortalidad. Los resultados mostraron que DA y CERA mantuvieron los niveles de Hb en alrededor de 10 g / dL desde seis meses antes de la HD hasta un mes antes de la HD, pero ambos no lograron prevenir una disminución en los niveles de Hb al inicio de la diálisis ya que los niveles de Hb al inicio de la diálisis disminuyeron a 9.1 ± 1.2 g/dL en el grupo DA y a 9.0 ± 1.0 g / dL en el grupo CERA. El estudio sugiere que los

pacientes con ERC deben ser tratados con una terapia ESA más intensa para prevenir la progresión de la anemia inmediatamente antes de la diálisis (23).

En 2015, se desarrolló un estudio experimental prospectivo en la ciudad de Coímbra, Portugal, cuyo objetivo fue analizar, estudiar y aclarar los mecanismos subyacentes de la hiporrespuesta a la EPO endógena, así como el impacto del tratamiento a largo plazo de la anemia con dosis altas de EPO que conducen a hipoplasia eritroide mediada por anticuerpos, en un modelo de ERC experimentado en rata inducida por 5/6 nefrectomía previamente caracterizada por su laboratorio, se dividieron en tres grupos de siete ratas Wistar macho en cada grupo, se encontraron que en el tratamiento con ERC con una alta dosis de EPO (200 UI / kg de peso corporal / semana) se corrigió rápidamente la anemia y la concentración de Hb donde alcanzó valores significativamente más altos hasta la novena semana, en comparación con las ratas Sham y CRF; luego, las medidas hematológicas disminuyeron a valores basales, similares a los del grupo Sham, debido a la formación de anticuerpos neutralizantes de EPO paralelo hubo un agravamiento de la hipertensión asociado a mortalidad y presentaron valores significativamente más altos en la expresión de proteínas y / o genes de varios mediadores de la inflamación NF-KB y CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo) asociados a un ambiente hipóxico por aumento de expresión de HIF (factor inductor de hipoxia) o por una alta viscosidad de la sangre generando un estasis y fibrosis llegando a un mayor agravamiento renal (24).

En 2015, se desarrolló un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo en México, efectuado en pacientes con diagnóstico de ERC en HD en el que se comparó dos tipos de EPO (epoetina beta y metoxi polietileno glicol eritropoyetina beta). Este estudio incluyó 48 pacientes en los que se observó una diferencia significativa entre el IRE y el tipo de EPO ($p < 0.05$), la media de Hb de 9.5 g/dL y correlación inversa entre PCR y las concentraciones de Hb. Concluyen que el incremento de PCR y la anemia influyen en la resistencia a EPO independientemente del tipo de EPO (2).

En 2014, se elaboró un estudio de cohorte prospectivo en la ciudad de Michigan, USA, donde se evaluó los patrones de mortalidad a lo largo del tratamiento de la HD en 86.886 pacientes en 11 países que participan en el DOPPS (Estudio de

Resultados de Diálisis y Patrones de Práctica) pero con una especial atención a la elevada tasa de mortalidad poco después del inicio de la HD. El factor predictivo principal fue el tiempo desde el inicio de la HD, dividido en períodos precoces (hasta 120 días), intermedios (121–365 días) y tardíos (más de 365 días). Se encontró tasas de mortalidad más alta en los primeros 120 días después de comenzar la HD, pero la tasa durante este período temprano difirió entre los países, variando casi el doble entre Japón en el extremo inferior y Bélgica y los Estados Unidos en la gama alta. La magnitud del exceso de mortalidad en los primeros 120 días en comparación con los períodos posteriores fue sustancial en todos los países con DOPPS excepto el Reino Unido y el grado de mortalidad temprana elevada fue más pronunciado entre los pacientes hasta los 45 años de edad. En el análisis de las tasas mensuales de mortalidad, se encontró que la mortalidad fue más alta en los primeros dos meses de diálisis, luego disminuyó de manera constante y se estabilizó después de 180 días. Aunque la mortalidad fue mayor en el período de HD temprana en todos los países DOPPS, las diferencias entre los países existen y pueden tener una variedad de determinantes complejos, tales como: características del paciente y atención médica antes de comenzar la diálisis, actitudes hacia la aceptación de la diálisis, atención relacionada con la diálisis y adherencia a la atención, y retirada de la HD (25).

En 2014, se realizó un estudio observacional de cohorte prospectivo en la ciudad del Cairo, Egipto, con el objetivo de medir los niveles séricos de hepcidina en pacientes con hemodiálisis en mantenimiento y determinar la correlación entre la hepcidina y los parámetros del metabolismo e inflamación del hierro para evaluar el papel de la hepcidina como biomarcador del estado del hierro y la inflamación en dichos pacientes. Se encontró que la ferritina era un predictor significativo de los niveles de hepcidina en todos los pacientes en ausencia de inflamación aparente (26).

En 2014, se realizó un estudio experimental prospectivo en la ciudad del Coímbra, Portugal, en el que se estudió el impacto del metabolismo del hierro y la eritropoyesis. Se utilizaron ratas Wistar que fueron tratadas durante 9 semanas con una dosis alta de rHuEPO (200 UI), las cuales desarrollaron EH (hipoplasia eritroide) que engloban la anemia, eritroblastos reducidos, reticulocitopenia y

anticuerpos plasmáticos anti-rHuEPO, los resultados fueron que los niveles endógenos de EPO eran normales sugiriendo que los anticuerpos anti-rHuEPO debilitan la función EPO e inhiben la eritropoyesis que causa anemia lo que conduciría a un aumento de hierro en el suero, que podría estimular la expresión de hepcidina sin evidencia de inflamación de tal manera parece ser que el hierro es el modulador clave de la síntesis de hepcidina (27).

En 2014, se efectuó a cabo un estudio multinacional sobre el manejo de anemia en adultos en HD crónica, en el que se observó con mayor frecuencia dosis medias de EPO alfa de 6.000 IU SC y 11.000 IU IV, y se a esto se le asoció valores medios de Ferritina de $570 \pm 539 \mu\text{g/L}$ y de saturación de Transferrina (ST) de $29.8\% \pm 15\%$, además, casi la mitad de los pacientes tenían valores de Hb por debajo de 10.5 g/dl. Estos valores de Hb se asociaron independientemente a pacientes mujeres y menores de 50 años. El estudio concluyó que los valores elevados de ferritina no relacionados con los valores de hierro actúan como un marcador de inflamación aguda o crónica, en pacientes en HD. Por otro lado, sugieren que las variaciones en los niveles de Hb podrían deberse principalmente a las restricciones en el manejo de la anemia en cuanto a las dosis inapropiadas y por la frecuencia de la administración de EPO (28).

2.2 Bases teóricas

Anemia en los pacientes con ERC

La anemia se conserva como una de las expresiones más características y palpables de ERC desde que su conexión se estableciera hace 150 años. La anemia renal suele ser normocítica y normocrómica, con celularidad normal en la médula ósea. A efectos de evaluación y tratamiento, lo recomendable para el diagnóstico se sitúa en concentraciones de Hb de menos de 13.5 g/dl en varones y menos de 12 g/dl en mujeres (29, 30).

La anemia de la insuficiencia renal comienza al inicio del desarrollo de la nefropatía y en algunos pacientes es clínicamente evidente en la fase 3, con tasas de filtración glomerular (TFG) de menos de 60 ml/min. A medida que evoluciona la destrucción del tejido renal, el nivel de anemia se acrecienta, siendo característica su evolución en paralelo al daño de la función renal (29, 30).

La anemia renal es más grave en pacientes anéfricos que, antes de la introducción de la terapia con rHuEPO, dependían de forma casi exclusiva de las transfusiones. Aunque los pacientes con ERC toleran la anemia asociada a la patología, muchos de los síntomas que antes se atribuían a la uremia se han mitigado al modificar la anemia. Cerca del 30% de los pacientes con anemia por ERC reciben tratamiento antes de llegar a la ERC terminal (29, 30).

Causas principales de anemia en pacientes con ERC

La anemia asociada a ERC corresponde en primera instancia a una insuficiencia de la función endocrina del riñón, que determina niveles deficitarios en la producción de EPO en el riñón. En personas anémicas, pero por lo demás normales, un sistema de biorretroalimentación negativa induce la producción de EPO renal, hecho reflejado por el incremento de las concentraciones plasmáticas de EPO (30).

La fuerza que impulsa dicha producción es la hipoxia del tejido intrarrenal, desprendida del desequilibrio entre las necesidades metabólicas y la liberación de oxígeno. En personas sin enfermedad renal, cuando el hematocrito (Hto) disminuye

desde valores superiores a 40% hasta niveles de moderada anemia con cifras de 30 y el 35%, los niveles plasmáticos de EPO incrementan de valores medios de 10 o 12 mU/ml a 100 mU/ml (30).

La capacidad normal del riñón para acrecentar la producción de EPO resulta sorprendente. Las concentraciones de EPO pueden llegar a incrementarse hasta llegar a un exceso de 1.000 mU/ml cuando los niveles de Hto descienden por debajo del 20%. En la primera fase de la ERC el riñón elabora EPO según unas pautas determinadas y la supresión de la síntesis de eritrocitos por toxinas inadecuadamente definidas o por disminución de la supervivencia de las células eritrocitarias es el mecanismo predominante que subyace en la anemia en esta fase inicial de la enfermedad. A medida que la ERC avanza, la producción de EPO disminuye y sus niveles llegan a estar más bajos que lo que cabría esperar para los correspondientes índices de anemia. Según se va deteriorando el mecanismo de biorretroalimentación, se va instaurando una carencia real de EPO (30, 31).

Cuando la TFG se acerca a valores del orden del 20% con respecto a los normales, la mayor parte de los pacientes padecen anemia, con niveles de Hto inferiores al 30%. Los valores medios de EPO de 20 a 25 mU/ml en pacientes anémicos con ERC-t están por encima de los valores en individuos no urémicos, pero alcanzan solamente un cuarto del nivel de producción de EPO esperado para el correspondiente nivel de anemia (30).

De este modo, el principal rasgo de la anemia en la ERC-t es la producción inadecuada de EPO por parte del riñón enfermo a nivel global, dado que la producción en cada una de las nefronas funcionantes puede de hecho ser normal. En general, existe una relación directa, aunque poco precisa, entre los grados de insuficiencia renal y de anemia. No obstante, el riñón en fase terminal continúa produciendo niveles relativamente bajos de EPO, no es competente de aumentar dicha producción de forma adecuada en respuesta a un estímulo hipóxico anémico. El sostenimiento de niveles plasmáticos adecuados durante la anemia grave requeriría que el tejido renal residual tuviera la capacidad de incrementar la producción de EPO entre cinco y veinte veces, si la tasa de aclaramiento metabólico fuera autónoma de la concentración plasmática. Los avances de la biología

molecular han probado que el riñón normal responde a la hipoxia o a la anemia habilitando nuevos puntos de elaboración adicional aislados en el espacio peritubular o vascular (30-32).

En un riñón enfermo, tales puntos han sido dañados o se han deteriorado, induciendo alteraciones en la correlación por Hb-oxígeno de los eritrocitos urémicos (que ya se ha visto disminuida en un grado superior al registrado en los eritrocitos de sujetos anémicos no urémicos). En pacientes bien dializados, la concentración intracelular de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) se ve apropiadamente aumentada en correlación con el nivel de anemia y con la hiperfosfatemia leve, en tanto que la afinidad del oxígeno por la Hb también está en correspondencia reducida. La acidosis metabólica sistémica debida a insuficiencia renal (en general leve) hace también que sea mayor la disminución de esta afinidad, desplazando la curva de disociación del oxígeno hacia la derecha (efecto Bohr). Sin embargo, en conjunto, el producto de la disminución de la afinidad por el oxígeno en lo que respecta al traslado de dicho oxígeno en pacientes dializados es mínimo, la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos está ligeramente aumentada y los cambios no aclara los síntomas intra o inter dialíticos (10, 30-32).

En general, las enfermedades renales hacen que el riñón pierda su capacidad de aumentar la producción de EPO de forma crónica como respuesta a los impulsos hipóxicos anémicos. A excepción de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (asociada de forma característica a niveles más altos de EPO y anemia leve o inexistente). Por el contrario, antes del tratamiento con rHuEPO, la absoluta carencia de EPO endógena en pacientes anéfricos hacía que dependieran por completo de las transfusiones de sangre (30, 31).

Causas secundarias de anemia en los pacientes con ERC

Aunque la producción inadecuada de EPO resulta fundamental en la patogenia de la anemia en la ERC-t. Otros factores contribuyen a producir anemia leve, que persiste a pesar del uso de rHuEPO entre ellos la reducción de la supervivencia eritrocitaria, la pérdida de sangre, las carencias de hierro y otros nutrientes y a veces los efectos de los inhibidores urémicos sobre la acción estimuladora de la EPO en la médula ósea. Estas causas contribuyen a acrecentar la gravedad de la

anemia y, si no se considera o repara adecuadamente, pueden intervenir en el pronóstico del tratamiento con rHuEPO (30).

La supervivencia eritrocitaria se ve disminuida en la insuficiencia renal, con reducciones del orden de 100-140 a 70-80 días. Probablemente, tal reducción es debida a factores metabólicos o mecánicos, que hacen que los eritrocitos escapen de forma prematura del torrente circulatorio. A la pérdida continuada pueden contribuir factores tales como las punciones repetidas en el acceso vascular, la sangre residual en dializadores y líneas, las pérdidas ocasionales de sangre o la retenida en los dializadores coagulados. Entre los factores mecánicos relacionados con la hemodiálisis cabe mencionar la maloclusión de la bomba de rodillos, los efectos de cizallamiento por presión negativa en las agujas y las lesiones térmicas subletales (30, 33).

Los modernos sensores de conductividad han excluido prácticamente las lesiones osmóticas en los eritrocitos debidas a un dializador hipertónico. La hemólisis aguda se evita empleando una fuente de suministro de agua en la que se hayan eliminado el zinc, las cloraminas, el cobre y los nitratos, así como dializadores reprocesados que estén libres de formaldehído (30, 32, 33).

La deficiencia de hierro, límite o franca, es el déficit nutricional más habitual, y establece el mayor inconveniente en la relación coste-eficacia en el uso de EPO. En pacientes con insuficiencia renal son tres los factores implicados en la patogenia de la deficiencia de hierro: las pérdidas sanguíneas originadas por los eritrocitos retenidos en dializadores, líneas y gasas, o por las flebotomías frecuentes practicadas en la realización de pruebas diagnósticas; la diátesis hemorrágica producida por la uremia; y la malabsorción de hierro debida a bloqueantes H₂, inhibidores de la bomba de protones, quelantes de fosfato no aluminicos y quelantes de fosfato que contienen aluminio (30, 33).

Aunque el intercambio de hierro parece normal cuando existe deterioro grave de la función renal, la utilización de dicho hierro suele estar disminuida, en especial en las enfermedades renales inflamatorias. En casos aislados de síndrome nefrótico, las pérdidas urinarias de transferrina pueden ser causa de baja capacidad de

fijación de hierro, con deterioro del ciclo metabólico del hierro. Aunque la absorción de hierro puede estar disminuida en determinados pacientes, se ha observado que el porcentaje de hierro absorbido en el tracto gastrointestinal de personas urémicas cambia inversamente a las reservas de hierro y se determinó que la uremia por sí misma no interfiere en la regulación fisiológica de la absorción de hierro, la cantidad del mismo tomada por vía oral no es a menudo suficiente para satisfacer las necesidades de la eritropoyesis activa, en especial tras administración de rHuEPO (30).

A veces es necesario recurrir al hierro parenteral. Además, las pérdidas repetidas de sangre hacen que los pacientes sometidos a diálisis no transfundidos sean más proclives a las carencias de hierro. Para un Hto del 30 al 36%, esas pérdidas eritrocitarias equivalen a una pérdida adicional de 6-7 mg de hierro por diálisis, además de las reducciones habituales de 1-2 mg día. Considerando también las atribuibles a las pruebas diagnósticas, las pérdidas anuales de hierro llegan a exceder el nivel de las reservas corporales totales en aproximadamente 1.200 mg. Para prevenir este tipo de carencias, los protocolos estandarizados de asistencia en los programas de hemodiálisis incluyen suplementos de hierro (unos 2 g anuales, en general por vía parenteral) (30).

En pacientes con niveles de ferritina superiores a 200, cantidad que constituye un valor normal en caso de ERC-t (debido a la inflamación) y que es el valor mínimo recomendado incluso en pacientes sin inflamación, la absorción de hierro oral prácticamente acaba. Así, pues, en muchos pacientes, cantidades incluso superiores de hierro no son suficientes para satisfacer las necesidades de la eritropoyesis activa, en especial tras la administración de rHuEPO. Ello promueve la creciente utilización de la vía parenteral, que resulta más eficaz para restituir las reservas de hierro. En la mayor parte de las unidades de diálisis, el hierro parenteral compone la opción preferente y es aplicada según los protocolos de enfermería para el mantenimiento de los niveles de hierro. La virtud de la vía EV han de valorarse, considerando el bajo riesgo de reacciones alérgicas y que, tras la sustitución del hierro dextrano por hierro gluconato o hierro sacarosa, dicho riesgo se ha vuelto incluso menor (17, 28, 30).

La deficiencia de folato en pacientes en diálisis no es habitual, porque el uso sistemático de suplementos accede a restituir las pérdidas en el líquido de diálisis. En la mayor parte de las unidades se suministra suplementos de 1 mg día de ácido fólico, resulta seguro, ya que la deficiencia de vitamina B12 es poco frecuente en los pacientes con diálisis (30).

Utilización de fármacos estimulantes de la eritropoyesis en pacientes en HD

La EPO es necesaria para la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células eritroides derivadas de la médula ósea que, en última instancia, se convierten en eritrocitos circulantes maduros. En la gran mayoría de los pacientes sometidos a HD, la síntesis de EPO resulta insuficiente para impulsar los niveles adecuados de producción de eritrocitos por parte de la médula ósea, por lo que, como efecto de ello, se produce anemia (30).

No obstante, factores como la inflamación, la infección, la deficiencia de hierro y otras alteraciones comórbidas contribuyen al desarrollo de la anemia, que es prácticamente universal en pacientes en HD, la carencia relativa de EPO es el principal elemento en la considerable parte de los casos. La anemia de los pacientes en HD se relaciona al agravamiento del riesgo de muerte por causas no cardíacas y cardíacas, incremento de la frecuencia y la duración de las hospitalizaciones, calidad de vida reducida, disfunción cardíaca y deterioro del estado funcional, e intolerancia al ejercicio (21, 30, 31).

El tratamiento de sustitución con rHuEPO alfa (epoetina alfa) fue aplicado por primera vez a pacientes en hemodiálisis en 1987 y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1989. Su uso revolucionó el tratamiento de la anemia en este tipo de pacientes, así como en otros pacientes con ERC sin tratamiento de HD y aquellos que estaban en diálisis peritoneal. El tratamiento con epoetina alfa hizo incrementar los niveles de Hb y hematocrito, disminuyó los casos que necesitaban transfusión, los síntomas relacionados con la anemia, y mejoró la calidad de vida y el estado funcional de los pacientes (28, 30, 31, 34).

Epoetina y darbepoetina

Actualmente, en Estados Unidos están disponibles dos ESA: la epoetina α y la darbepoetina α (Epoen; Amgen, Inc.) para uso de pacientes en diálisis (Procrit, Ortho-Biotech está aprobada en Estados Unidos para otras indicaciones). Se trata de una glucoproteína con 165 aminoácidos con tres cadenas de carbohidratos con enlaces N y una con enlace O, que se produce mediante ADN recombinante. La estructura aminoacídica es idéntica a la de la EPO humana nativa. Otros dos tipos de epoetina, la beta y la omega contienen la misma secuencia de aminoácidos que la epoetina alfa, aunque se diferencian en su glucosilación y su contenido en ácido siálico. En el caso de la epoetina alfa, la semivida terminal tras administración I.V es de unas 8 horas, mientras que la administrada por vía subcutánea es de unas 24 horas (30, 31, 35).

La darbepoetina α (Aranesp; Amgen, Inc.) fue aprobada por la FDA en 2001 para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC, incluidos los pacientes en diálisis y los que presentaban anemia relacionada con quimioterapia para tratamiento de ciertas neoplasias malignas. Este nuevo ESA, que también se produce por tecnología de ADN recombinante, difiere en cinco aminoácidos de la hormona nativa y contiene cinco cadenas de carbohidratos con radical N en vez de tres (como están presentes en las otras epoetinas). Para estimular la eritropoyesis, las epoetinas y la darbepoetina α interactúan con el mismo receptor en las células progenitoras eritroides que la EPO nativa. Como consecuencia de su mayor glucosilación, la afinidad de la darbepoetina α por el receptor de la EPO está disminuida. Aunque su eficacia clínica se ve aumentada, debido a un incremento de su vida media en el suero. La darbepoetina α EV presenta una vida media farmacológica dos o tres veces mayor que la epoetina alfa EV. Dicha vida media se sitúa en torno a las 24 horas, valor que resulta similar al de la darbepoetina α subcutánea (23, 30, 35).

Dadas las diferencias farmacocinéticas, la administración SC de epoetina alfa resulta más eficaz que la EV. Como consecuencia de ello, la mayoría de los pacientes pueden ser manejados con una dosis de epoetina SC menor que la intravenosa, con una reducción global del 25 al 30%, manteniendo un mismo valor de Hb. La vida media de la epoetina EV, relativamente corta, hace que la

administración del fármaco sea más frecuente que cuando es suministrada subcutáneamente y también es preciso dosificarla más frecuentemente que la de darbepoetina α . En la práctica, tanto administrada por vía EV como por vía SC, la posología típica de la epoetina suele ser de tres veces a la semana en pacientes en HD, siendo más frecuente la inyección EV. La darbepoetina α SC e EV aparenta mostrar una eficacia equiparable cuando se suministra semanalmente, o incluso en semanas alternas (17, 23, 30).

Pautas de dosificación y administración de los ESA

En Estados Unidos, más del 95% de los pacientes en HD son tratados con epoetina alfa por preferencia del paciente, a pesar de que la mayor efectividad del fármaco es por inyección SC en Estados Unidos la mayor parte de los pacientes hemodializados han venido siendo manejados con inyecciones EV en cada sesión. Hasta hace poco, numerosos enfermos en hemodiálisis de otros países eran tratados con epoetina SC, debido a su mayor eficacia y por su potencial disminución de costes para la obtención de cualquier nivel de Hb. Con el reciente desarrollo de aplasia eritrocítica pura, asociada a la administración SC de determinadas preparaciones de epoetina, la administración EV ha tendido a universalizarse y actualmente, es recomendada específicamente para los pacientes en HD en los prospectos del fármaco (17, 28, 30).

Efectos secundarios del tratamiento con ESA

Los efectos secundarios de alcance relacionados con la epoetina y la darbepoetina son poco frecuentes. En pacientes en HD, ambos agentes presentan un perfil de reacciones adversas similares. Dolor en el punto de inyección SC, síntomas leves similares a los gripales. Otros efectos de mayor significación son trombosis del acceso vascular, convulsiones e hipertensión. Ambas están contraindicadas en pacientes con hipertensión no controlada o con hipersensibilidad previa al fármaco o a sus excipientes (por ejemplo: polisorbato y albúmina). Las tasas de trombosis del acceso vascular aparentan ser mayores en pacientes manejados con ESA que presentan valores más altos de Hb y es posible que supongan un problema en pacientes con injerto arteriovenoso sintético que en los que presentan fístulas AV primarias (28).

Las epoetinas y la darbepoetina están encajadas en la categoría C de fármacos en el embarazo ya que, se han asociado a incremento del riesgo de pérdida fetal postimplantación. la aplasia pura de glóbulos rojos (PRCA) relacionada con ESA es una afección poco frecuente pero potencialmente amenazadora para la vida, caracterizada por anemia grave asociada a recuento de reticulocitos muy bajos, casi total ausencia de células precursoras eritroides en la médula ósea y desarrollo en sangre de anticuerpos IgG neutralizantes antiEPO. Estos anticuerpos presentan reacción cruzada con la hormona endógena, así como con los ESA recombinantes (5, 7, 23).

Pacientes en HD con hiposensibilidad a los ESA

Cuando la Hb sérica no se eleva lo suficiente en respuesta al tratamiento con un ESA que se considera adecuado para pacientes en HD afectados de anemia, debe sospecharse la presencia de una enfermedad o carencia nutricional subyacente que limite la eritropoyesis. Tales alteraciones pueden ser deficiencia de hierro por pérdida crónica de sangre, hemolisis, hemoglobinopatías, neoplasia maligna, trastornos infecciosos e inflamatorios, malnutrición grave, carencia de ácido fólico o vitamina B12, hiperparatiroidismo grave con fibrosis medular y procesos infiltrativos de la médula ósea, como leucemia o mieloma múltiple (21, 30).

Según la práctica clínica de Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos (NKF-K/DOQI) indican que hay que proceder a una evaluación de las posibles causas:

- Cuando el nivel de Hb se considera inadecuadamente bajo para la dosis de ESA.
- Cuando se da un aumento significativo de la dosis de ESA necesaria para mantener un determinado nivel de Hb.
- Cuando se produce una reducción significativa del nivel de Hb con dosis constantes de ESA.
- Cuando no es posible mantener la Hb por encima de 11 g/dl, a pesar de administrarse dosis de ESA equivalentes a 500 UI/kg/semana de epoetina (30).

De los pacientes sometidos a HD con niveles iniciales de Hb inferiores a 11 g/dl, aproximadamente el 90% alcanza valores superiores a dicha cifra en el plazo de 6 meses. Por otro lado, menos del 1% de los pacientes en HD en Estados Unidos que presentan niveles de Hb inferiores a 11 g/dl, y son tratados con dosis de más de 30.000 UI/semana de epoetina (más de 500 UI/kg/semana para un paciente de 60 kg), permanece con esos mismos niveles al cabo de 6 meses (30).

La carencia de hierro es la principal causa de hiposensibilidad a los ESA. Muchos pacientes en HD presentan este déficit al comenzar el tratamiento con ESA, o bien tienen reservas de hierro insuficientes al incremento de la eritropoyesis que se desarrolla como respuesta al tratamiento. Por ello, estos pacientes experimentan de inmediato carencias de hierro. La mayoría de los hemodializados tratados con ESA necesitan suplementos de este mineral. Las recientes directrices de la NKF-K/DOQI recomiendan administrar hierro a los pacientes en HD para mantener una TSAT (saturación de transferrina) por encima del 20% y la ferritina sérica en niveles superiores a 200 ng/ml. En pacientes hemodializados, la vía preferida para la administración de hierro es la intravenosa (17, 33).

Eritropoyetina y ferropenia

En la población adulta estadounidense, 1.2 millones de mujeres y 390.00 varones sufren anemia imputable a ERC. En un estudio basado en la población adulta de Estados Unidos, la anemia atribuible a ERC se produce en la fase inicial de la enfermedad. En personas con aclaramiento de creatinina <70 ml/min para varones y < de 50 ml/min para mujeres, se observó una significativa reducción de la Hb. Aunque en la población general existen valores umbral diferenciados por sexos para el concepto de la anemia (<12 g/dl para mujeres y 13.5 g/dl para varones), en personas con ERC un valor de Hb <12 g/dl se considera anemia. No es por tanto sorprendente que, dentro de este grupo, sea mayor el número de mujeres que el de varones que padecen anemia (30, 31).

Fisiopatología de la ferropenia en pacientes con ERC

A diferencia de lo que sucede en la mayor parte de los iones y minerales, cuyas concentraciones son controladas por los riñones, la regulación del contenido de hierro se elabora en el intestino delgado, sin que exista excreción significativa de

este ion por los riñones. La absorción de hierro ingerido en la dieta es sólo 1 mg, mientras que la eritropoyesis requiere 30 mg de hierro al día, aportados por la liberación de hierro reticuloendotelial recuperado de los eritrocitos senescentes (30).

Una dieta normal ha de contener de 13 a 18 mg de hierro diario, que normalmente suele ser hierro hemo y no hemo. La absorción de hierro es máxima en el duodeno, menor en el yeyuno y mínima en el íleo. El hierro no hemo se absorbe principalmente en el duodeno, donde el pH bajo beneficia la solubilidad del mineral. Este es absorbido por el transportador de metal divalente 1 (DMT1), expresado en la superficie de los enterocitos del tracto superior del intestino delgado. El DMT1 sólo transporta hierro ferroso, en tanto que el hierro incluido en la dieta es en buena parte férrico. Se hace por ello necesaria una reductasa férrica denominada citocromo b duodenal (Dcytb). La expresión de esta enzima es regulada por la ferropenia y sigue el gradiente esperado desde el duodeno al íleo (30, 31).

El hierro hemo puede ser absorbido directamente a través de la proteína transportadora de hemo 1 (HCP-1) en los enterocitos apicales del duodeno. Por otro lado, en los enterocitos y otras células hay proteínas que sacan grupos hemo para prevenir la toxicidad por el excedente del propio hemo. En la cara basolateral de los enterocitos el hierro es liberado a la circulación por medio de la ferroportina (también conocida como IREG1 y MTP1), combinada con otras proteínas, como la ferroxidasa hefestina y la ceruloplasmina, que convierten el hierro ferroso a férrico. En la circulación es capturado por la transferrina, cuya molécula presenta forma de mariposa y que puede contener dos átomos de hierro-1 en cada «ala». La molécula de transferrina diférrica se fija preferentemente a los receptores de transferrina expresados en los tejidos que necesitan hierro para su función celular, incluidos los eritroblastos, y se internaliza a través de pozos cubiertos de clatrina (30, 31).

La endosoma resultante se acidifica para liberar hierro a la célula, y la transferrina liberada del hierro (llamada apotransferrina) se recicla pasando de nuevo a la circulación. No obstante, las reservas agotadas de hierro incrementan la absorción intestinal del ion y viceversa (30).

Aunque los factores que regulan la absorción de hierro no se conocen en toda su dimensión, la hepcidina, un péptido antimicrobiano hepático, puede ser un importante marcador de absorción intestinal de hierro. En estados inflamatorios y de sobrecarga de hierro, al registrarse una sobreproducción de hepcidina se suprime la absorción intestinal de hierro. Además, la liberación de hierro por parte del sistema reticuloendotelial se ve también deteriorada al aumentar las concentraciones de hepcidina. Estos recientes datos sobre la importancia de la hepcidina en la biología del hierro cambian el enfoque de la regulación de la absorción de hierro del intestino y la liberación de hierro desde el sistema reticuloendotelial al hígado (13, 31).

La ferropenia suele estar presente en pacientes con ERC, debido a descompensación entre la demanda y el aporte de hierro. El organismo pierde hierro por erosiones gastrointestinales, malformaciones arteriovenosas, por diátesis hemorrágica como la inducida por disfunción plaquetaria o por consumo de aspirina) y por extracciones de sangre (30).

La ingesta o la absorción de hierro con la dieta pueden ser escasos para compensar las pérdidas de la misma, y que en ocasiones se deben en parte al uso de quelantes de fosfato. No obstante, el estado inflamatorio que a menudo van de la mano en la ERC puede dar lugar a la liberación de hepcidina, bloquear la absorción de hierro intestinal, y retener el hierro en el sistema reticuloendotelial. En pacientes en HD la necesidad de absorción de hierro dietético aventaja con creces las pérdidas, por lo que casi siempre es necesaria la aportación de hierro I.V. En personas con una concentración sérica de ferritina de >400 ng/ml la absorción de hierro hemo fue 10 veces mayor que la de sales de hierro solo. Datos importantes a la hora de tomar decisiones clínicas relacionadas con la elección de hierro oral (13, 30, 31).

Diagnóstico de ferropenia en pacientes con ERC

El hierro sérico dividido por la capacidad de fijación de hierro a la transferrina se conoce como T SAT. Junto con la concentración de ferritina sérica, es el marcador más empleado para evaluar los almacenes de hierro del organismo y la capacidad para liberar hierro a los eritroblastos. Una T SAT de <25% y/o una concentración de ferritina sérica de <200 ng/ml son los valores que indican la necesidad de

suministrar hierro a pacientes con ERC manejados con EPO. Sin embargo, los estados inflamatorios pueden aumentar el valor de ferritina sérica y disminuir los niveles de transferrina, con la consiguiente confusión en lo que respecta a la suficiencia de los valores de hierro. Es frecuente que la ERC y la inflamación convivan en un mismo paciente y, en este tipo de personas, resulta difícil estimar las reservas de hierro (28, 30).

El término ferropenia funcional se refiere a un diagnóstico empírico establecido en pacientes que presentan una TSAT normal y en los que la ferritina sérica todavía responde al hierro parenteral con aumento en la Hb, con un nivel de EPO estable. Aunque la repuesta al hierro intravenoso puede emplearse para justificar un diagnóstico de ferropenia funcional, es posible que este argumento no sea válido. Ello se debe a que ciertos trastornos potencialmente inductores de hiporespuesta a la EPO (tales como inflamación, hiperparatiroidismo e infección) pueden resolverse con la administración de hierro, con la consiguiente posibilidad de que se establezca un diagnóstico erróneo de ferropenia funcional (17, 28, 30).

El contenido de Hb de los reticulocitos (CHr) denota dicho contenido en los eritrocitos-reticulocitos más jóvenes. Niveles bajos de CHr son indicativos de eritropoyesis ferropénica. Aunque el nivel a alcanzar de CHr no está del todo definido, algunos consideran apropiados niveles de >29 pg y otros de >32 pg. Un nivel de >6% de eritrocitos hipocrómicos que no debe confundirse con la concentración de Hb corpuscular media (CHCM)- es también indicativo de eritropoyesis ferropénica (28, 30).

Ninguno de los indicadores disponibles de las reservas de hierro es lo suficientemente sensible y específico como para establecer un diagnóstico de anemia ferropénica (30).

En nuestro medio, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Seguro Social de Salud (ESSALUD) ha elaborado Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica, donde se recomendó para un diagnóstico de anemia por déficit de hierro, se debe realizar las siguientes pruebas:

- Cumplir con los criterios combinados de la saturación de transferrina <20% y ferritina sérica <100 µg/L, o
- Nivel de Hb de reticulocitos, contenido de hemoglobina reticulocitaria (CHR) < 29 pg según la guía NKF/KDOQI, o
- Porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%HRC) > 6%, siempre y cuando la muestra sea procesada a las 6 horas de su extracción. (36).

Los valores se determinaron basándose en los estudios de meta análisis de 6 cohortes realizado por NICE en 2015, donde los puntos de corte mencionados presentaban una sensibilidad de 39% y especificidad de 81% para ferritina y para la TSAT una sensibilidad de 61% y especificidad de 78% (36).

Uso del hierro en pacientes en hemodiálisis

Dado que la absorción de hierro hemo puede producirse con independencia de las reservas de hierro, es posible que dicho hierro hemo sea más adecuado para el mantenimiento del equilibrio del ion (37). Diversos estudios controlados y aleatorizados han confirmado que el hierro IV es superior al hierro oral en pacientes en HD tratados con EPO. El hierro-sacarosa y el gluconato de hierro son más seguros que el hierro dextrano en la reducción de las reacciones anafilácticas y del número de muertes relacionadas con ellas. Las dosis elevadas de hierro-sacarosa (> de 300 mg en 2 horas) o de gluconato de hierro (>250 mg en infusión durante 2 horas) han de evitarse, ya que producen una frecuencia inaceptable de reacciones adversas entre los que se cuentan síntomas como molestias o dolores abdominales, hinchazón de las manos e hipotensión y disgeusia (17, 30).

Potenciales problemas a largo plazo del uso de hierro intravenoso

El hierro crea el ion hidroxilo, altamente reactivo, encargado de la generación de estrés oxidativo. No obstante, en personas sanas dicho estrés oxidativo puede ser sobrepasado, en las que sufren ERC los mecanismos para combatirlo están dañados. En ellas, el hierro puede por tanto constituirse en un prooxidante particularmente potente y nocivo. El estrés oxidativo produce disfunción endotelial, promueve la aterosclerosis y acelera la progresión de la IRC (17, 30, 32).

Por otro lado, el hierro favorece el crecimiento bacteriano, incluyendo el de bacterias comunes como *Staphylococcus epidermidis*. Además, se establece que limita la absorción de zinc, cuya carencia afecta la respuesta inmunitaria a las infecciones. El hierro bloquea la transcripción de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), enzima importante en la eliminación de patógenos (30, 32, 37).

Tratamiento actual y pronóstico de la anemia en pacientes con ERC

La piedra angular del tratamiento para la anemia en ERC es la terapia con rHuEPO. Se ha utilizado el término rHuEPO como una indicación del tratamiento con análogos de eritropoyetina (31, 38). Actualmente, se están desarrollando nuevos fármacos que no son análogos de la eritropoyetina para impulsar la eritropoyesis para lo cual el término más amplio y apropiado que abarca todos estos medicamentos son los ESA (31).

Lo ideal sería que el tratamiento con ESA se aplase hasta que se haya completado una evaluación preliminar de la anemia. Hay poco que ganar con el tratamiento con estos medicamentos en pacientes que tienen carencia de hierro o sangrado oculto. Si se necesita tratamiento de anemia de emergencia en un paciente que está sangrando activamente o tiene una depleción rápida de la concentración de Hb, se debe valorar la transfusión de sangre (27, 31, 38).

Tratamiento con hierro

Es vital que, al inicio del tratamiento con ESA, se debe evaluar el estado del hierro. El tratamiento con hierro puede ser necesario antes, durante o a veces en lugar de los ESA (31). Las recomendaciones de la organización global sin ánimo de lucro dedicada a mejorar la atención y los resultados de los pacientes con enfermedad renal en todo el mundo (KDIGO) sobre cuándo iniciar el tratamiento con hierro en la ERC se encuentran en estos puntos: (31).

Para pacientes adultos con ERC con anemia que no reciben tratamiento con hierro o con ESA, se sugiere un ensayo de hierro por vía EV o en pacientes con ERC una prueba de 1 a 3 meses de tratamiento con hierro por vía oral

Se desea un aumento en la concentración de Hb sin iniciar el tratamiento con ESA y la TSAT es $\leq 30\%$ y la ferritina es ≤ 500 ng / ml (500 μ g / l) (31).

Para los pacientes adultos con ERC en terapia con ESA que no reciben suplementos de hierro, sugerimos un ensayo de hierro por vía EV (o en pacientes con ERC con ER, alternativamente un ensayo de 1 a 3 meses de terapia oral con hierro) .Se desea un aumento en la concentración de Hb o una disminución de la dosis de ESA y la TSAT es $\leq 30\%$ y la ferritina es ≤ 500 ng / ml (500 μ g / l) (31).

Existe una amplia selección de agentes de hierro tanto orales como EV disponibles para el tratamiento, por ejemplo: el agente más comúnmente utilizado en los Estados Unidos es la sacarosa de hierro IV, que generalmente se administra a 50 a 100 mg/semana según sea necesario. Otras formas de hierro EV son: el dextrano de hierro, el gluconato férrico, el ferumoxitol, la carboximaltosa férrica y el isomaltosido de hierro .Los agentes orales generalmente son inefectivos para los pacientes en hemodiálisis y solo son moderadamente efectivos en la ERC no dependiente de diálisis (6, 31).

Una excepción es el citrato férrico del aglutinante de fosfato de hierro oral, que es altamente eficaz como un suplemento de hierro en ambas poblaciones de pacientes. En pacientes de HD, cuando se usa como un aglutinante de fosfato, el fármaco producirá aumentos significativos en los parámetros de hierro y mejorará potencialmente la respuesta de la ESA (6, 31).

En la guía EsSalud para el manejo de estos pacientes que reciben hemodiálisis crónica, se recomienda establecer una terapia de hierro por vía intravenosa. Esta recomendación se basó en el estudio de la guía NICE que comparó diversas combinaciones considerando lo siguiente:

El hierro endovenoso vs hierro oral

Dosis de hierro EV altas (>500mg de hierro) y bajas dosis (entre 100 a 300 mg de hierro).

Frecuencia de administración: baja frecuencia (una vez por semana) y alta frecuencia (3 a 5 infusiones / 7 a 14 días).

se concluye considerar el tratamiento con hierro por vía oral, en caso de estar contraindicada la administración intravenosa del hierro o que el paciente prefiera no recibir hierro por vía EV, después de conocer la eficacia y los efectos secundarios de la terapia con hierro por vía oral e intravenosa. Esta recomendación fue establecida por el IETSI, quien valoró la metodología GRADE, donde se evidenció mayores beneficios por el uso hierro intravenoso para los pacientes con hemodiálisis (36).

Tratamiento con ESA

Es el sello distintivo de la terapia de la anemia en la ERC. Todos los ESA están disponibles son análogos de la eritropoyetina (8, 31).

Tabla 1. Tipos de ESA

| Semividas en plasma de los análogos de la eritropoyetina | | |
|---|--------------------------------|-------------------------------|
| | Vida media, h | |
| | Administración E. V | Administración S.C |
| Epoetina alfa | 6.8 | 19.4 |
| Darbepoetin alfa | 25.3 | 48.8 |
| Metoxi polietilenglicol- epoetina beta | 130 | 133 |

Fuente: Steven Fishbane. American Journal Kidney Disease 2018

Importante mencionar las marcas comerciales: Epoetin alfa, US trademarks, Epogen, Procrit; darbepoetin alfa, US trademark, Aranesp; and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta, US trademark, Mircera (31).

Tabla 2. Dosis de ESA

| Dosis de inicio sugerida para los ESA | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|
| | Hemodiálisis | NDD-CKD |
| Epoetina alfa | 50-100 U / kg, 3 x / semana. | 50-100 U / kg cada 1-2 semanas |
| Darbepoetin alfa | 0.45 µg / kg cada semana | 0.45 µg / kg cada 2-4 semanas |
| Metoxipolietilenglicol-epoetina beta | 0.6 µg / kg, cada 2 semanas | 0.6 µg / kg cada 2-4 semanas |

Fuente: Steven Fishbane. American Journal Kidney Disease 2018

Luego de iniciar el tratamiento con un ESA, la concentración de Hb debe medirse semanalmente hasta que se consiga la estabilidad de la Hb y los objetivos. Un objetivo razonable es un aumento de 1 g / dL en la concentración de Hb durante el primer mes de tratamiento. Si el incremento en la concentración de Hb es excesivo (> 1 g / dL durante 2 semanas), la dosis de ESA debe disminuir en un 25% a 50%. A medida que aumenta la concentración de Hb, debe verificarse la respuesta de la presión arterial, porque la misma aumentará durante el tratamiento en algunos pacientes. Se recomienda verificar el estado del hierro mensualmente durante el tratamiento inicial de la ESA (31).

A medida que aumenta la concentración de Hb, se transfiere una gran cantidad de hierro desde los tejidos de almacenamiento al eritrón en desarrollo, y con frecuencia se induce la deficiencia de hierro. Esto puede limitar la efectividad del tratamiento con ESA (8, 31).

Los beneficios del tratamiento y el pronóstico de los ESA son claros para evitar las transfusiones de sangre y mejorar los síntomas y complicaciones relacionados con la anemia (31). Para nuestro medio, la guía de EsSalud recomienda para pacientes con ERC y anemia, iniciar el tratamiento con AEE cuando el nivel de Hb < 11 g/dL. Se sugiere que se evalúe previamente la deficiencia de hierro; y si es diagnóstica se debe de corregir administrando hierro de acuerdo a la condición clínica del

paciente. También, sugieren valorar las ventajas y riesgos del tratamiento con AEE, considerando las comorbilidades y el pronóstico del paciente (36).

Por ejemplo, para administrar la epoetina alfa se sugiere usar la vía EV, ya que los pacientes en HD disponen de esa vía, considerando un ajuste de mayor dosis; mientras que la vía SC se recomienda para pacientes que no están en hemodiálisis, para cuidar la vía intravenosa. La dosis promedio recomendada para el mantenimiento es de epoetina < 10000 UI/semana (36).

Finalmente, se establece como objetivo, que en los pacientes anémicos con ERC en tratamiento con AEE se mantenga una Hb entre 10.0 y 12.0 g/dL. Se debe sospechar de resistencia a los AEE, cuando no se alcanza el nivel de Hb objetivo, a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea; si existe una necesidad continua de administrar AEE y luego de haber descartado otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, etc.) (36).

El Seguro social de salud (EsSALUD) brinda un protocolo del manejo de la anemia en el paciente en hemodiálisis donde se realizan las siguientes pautas generales resumidas en forma de flujograma en la figura 1

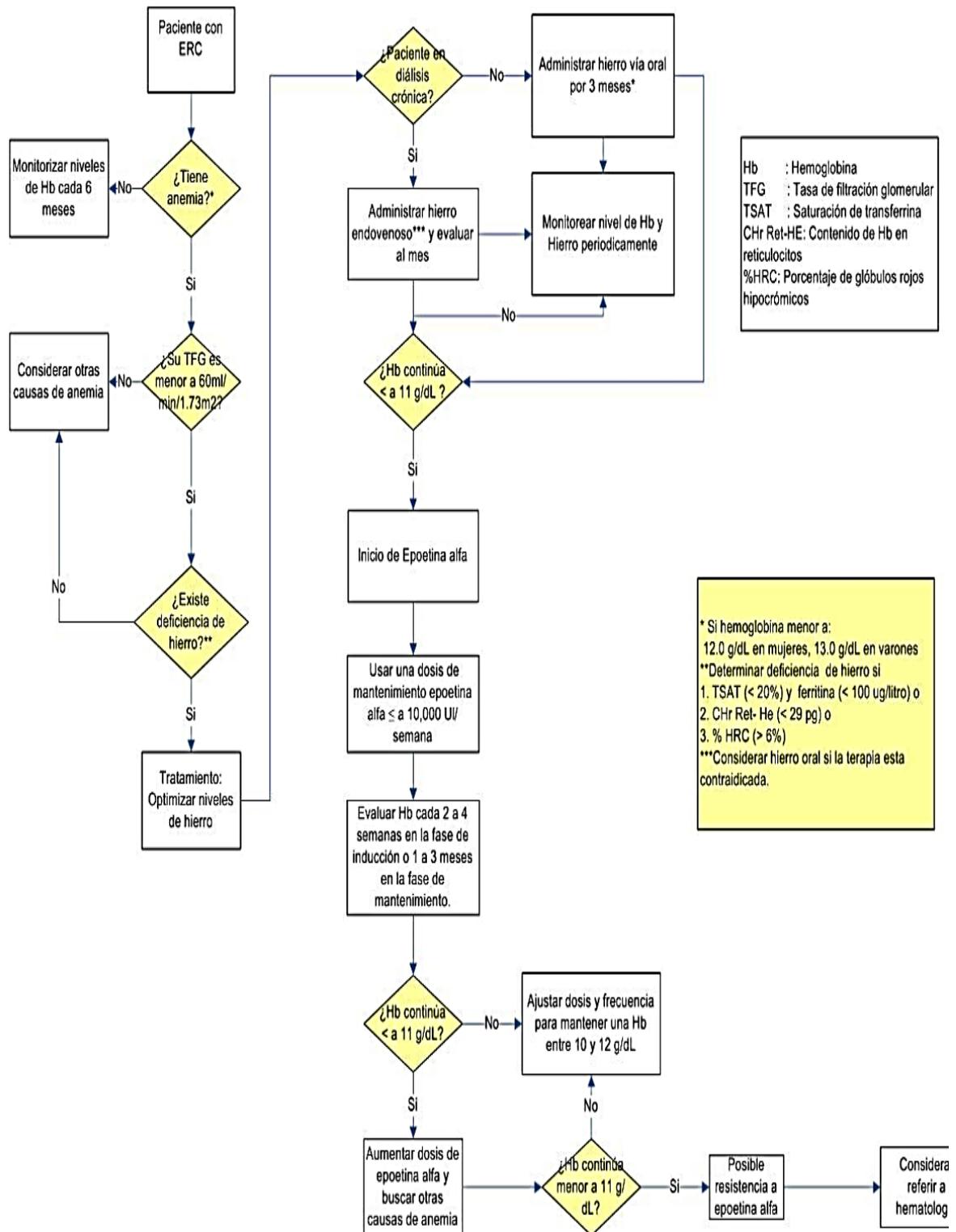


Figura 1. Flujograma del manejo de pacientes con ERC en HD y con anemia (39)

2.3 Definición de términos básicos

Enfermedad renal crónica (ERC): Alteraciones de la estructura y de la función renal, con una TFG < de 60 ml/min/1,73 m² presentes por un período mayor de tres meses, con consecuencias en el estado de salud (1).

Enfermedad renal crónica terminal (ERC-t): Última fase de la enfermedad renal crónica; se refiere cuando los riñones ya no pueden realizar todas sus funciones elementales para sostener la homeostasis del organismo y se necesita alguna modalidad de terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante renal) para poder subsistir (1).

Insuficiencia renal aguda (IRA): Reducción brusca de la función renal resultando en retención de productos nitrogenados del metabolismo; generalmente es reversible, si la función renal se recupera o repara en un período menor de seis meses (1).

Insuficiencia renal crónica (IRC): Disminución progresiva e irreversible de la función renal produciendo retención de productos nitrogenados del metabolismo, generalmente es irreversible, si la función renal no se recupera o repara en un tiempo no mayor de seis meses (1).

Terapias de reemplazo renal (TRR): Modalidades de tratamiento para reemplazar la función renal y posibilita un soporte de vida para los pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal. Las principales modalidades son: hemodiálisis crónica, diálisis peritoneal crónica y trasplante renal (1).

Diálisis: Remoción de agua y toxinas acumuladas en el organismo a través de una membrana semipermeable y biocompatible por mecanismos de difusión y convección simple (1).

Hemodiálisis (HD): Intercambio de solutos entre el líquido de diálisis y la sangre a través de una membrana semipermeable, por medio de la difusión (movimiento de solutos por gradiente de concentración) y convección (movimiento del solvente

y los solutos según gradiente de presión) (1).

Hemodiálisis crónica (HDC): HD en sesiones semanales, con el uso de dializadores o membranas de diálisis filtros y líquido de diálisis. Se realiza remoción de agua y remoción de toxinas y solutos de tamaño pequeño y mediano, reemplazando la función renal en forma parcial permitiendo la supervivencia de un paciente con ERC-t por periodos prolongados (1).

Diálisis peritoneal (DP): Método de depuración sanguínea extra renal de solutos y toxinas, basada en la fisiología de que el peritoneo es una membrana vascularizada semipermeable, que, mediante mecanismos de transporte osmótico y difusivo, permite pasar agua y distintos solutos desde los capilares sanguíneos peritoneales al espacio peritoneal donde se encuentra el líquido dializado, que es desechado en forma periódica (1).

Trasplante renal (TR): Cirugía para colocar un riñón sano en una persona con insuficiencia renal crónica generalmente en fase terminal y consiste en unir los vasos sanguíneos y el uréter del riñón sano a los vasos sanguíneos ilíacos del receptor y la reimplantación del uréter del riñón sano a la vejiga del receptor; implica que el riñón quede situado en la cavidad pélvica del receptor (1).

Enfermedad cardiovascular (ECV): Conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos a menudo se deben a la aterosclerosis, las placas pueden estrechar los vasos sanguíneos y causar problemas en el cerebro, corazón y riñones. Si una arteria resulta obstruida, esto puede llevar a que se presente un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular y la insuficiencia renal crónica (1).

Filtración glomerular: Paso de líquidos desde el capilar glomerular a la luz tubular a través de las fuerzas de Starling (1).

Tasa de filtración glomerular (TFG): Índice de la función renal; se mide convencionalmente con la depuración de creatinina sérica, y los valores normales en varones es de 90 a 140 ml/min y de 80 a 125 ml/min en mujeres (1).

Anemia: Es la manifestación clínica del descenso en la circulación de eritrocitos, generalmente detectada por una concentración baja de Hb (2).

Eritropoyetina (EPO): Glicoproteína compuesta por 165 aminoácidos; se produce principalmente en las células intersticiales corticales renales en adultos y de manera secundaria en el hígado; regulador primario de la eritropoyesis y su principal función es mantener el número de eritrocitos y la concentración normal de Hb en sangre y recuperar los valores normales después de una hemorragia (2, 31, 38).

Eritropoyetina humana recombinante (rhuEPO): Molécula de síntesis idéntica a la EPO endógena, Se administra como un complemento de la terapia de la anemia en individuos con ERC y otras afecciones (38).

Índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE): Se calcula dividiendo la dosis semanal de ESA ajustada por peso por la concentración de Hb (20, 40).

Hierro: Componente de las proteínas hemo (Hb; Hb y mioglobina), que transportan o almacenan oxígeno y son esenciales para el funcionamiento de todos los órganos (41).

Resistencia a EPO: Incapacidad para conseguir un valor dado de hematocrito, con adecuadas reservas de hierro en 4 o 6 semanas de tratamiento o la imposibilidad de mantener la Hb ≥ 10.5 a 12.5 g/dL y el hematocrito $> 30\%$ con dosis de:

≥ 300 IU de EPO/Kg /sem

≥ 20.000 de EPO unidades/sem

Resistencia relativa: Puede manifestarse de dos maneras: con un déficit de respuesta inicial, requiriéndose dosis mayores que las habituales descritas en la bibliografía o necesitando un tiempo más prolongado para alcanzar el hematocrito diana. Otra situación bastante frecuente es que, tras una buena respuesta inicial, ocurra una caída del hematocrito a pesar del incremento de las dosis de rHuEpo. Es potencialmente reversible (2).

Resistencia absoluta: Es un fenómeno excepcional y potencialmente irreversible, en el que la respuesta a la rHuEpo es nula (2).

2.4 Hipótesis de investigación y variables

Formulación de la hipótesis principal y derivadas

Existen factores asociados a la Resistencia de EPO en pacientes con ERC en HD en un Centro Nefrológico Privado durante el año 2018.

Variables del estudio

Variable dependiente: Índice de resistencia a eritropoyetina (objetivo: Esta variable se recolectará como una variable continua que luego será dicotomizada tomando en cuenta la mediana de la población para el análisis multivariado.

Variable independiente: dosis de EPO: Esta variable se recolectará como una variable continua que luego será dicotomizada tomando en cuenta el punto de corte de administración de 300 UI de EPO/kg/semana.

Variable confusoras: Las variables que influyen sobre la dosis de EPO y la IRE son: Edad, sexo y comorbilidad.

Otras variables relevantes: Las variables que influyen sobre la dosis de EPO son: IMC, Hb, Hematocrito. Las variables que influyen sobre la IRE son: Linfocito, hierro, Calcio, fósforo sérico, Paratohormona, Proteína C Reactiva (PCR), Ferritina, Transferrina, porcentaje de Saturación de Transferrina (%ST), Albumina, Porcentaje de reducción de urea (PRU), Etiología de la ERC-t, tiempo de HD y Kt/V.

Tabla 3. Variables demográficas del estudio

| Variable | Definición | Tipo por su naturaleza | Indicador | Escala de medición | Valores de las categorías | Medio de verificación |
|---------------------------|--|------------------------|-------------------|--------------------|--|---|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona | Cuantitativa | años | Continua | Años | Registro de Historia Clínica |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina del paciente. | Cualitativa | Sí No | Nominal | - Masculino - Femenino | Registro de Historia Clínica |
| IMC | Razón que asocia la masa y la talla del paciente. | Cuantitativa | Kg/m ² | Razón | Kg/m ² | Datos de H. Clínica medidos con Tallímetro y balanza médica |
| Acceso vascular | Manera de acceder a la sangre para la hemodiálisis. | Cualitativa | Sí No | Nominal | - Fístula. - Catéter venoso central de larga permanencia. | Registro de Historia Clínica |
| Etiología de ERC-t | Resultado de cualquier causa de disfunción renal de suficiente magnitud. | Cualitativa | Sí No | Nominal | - Nefropatía diabética - Nefropatía hipertensiva - Glomerulonefritis - Enfermedad renal poliquística - Otras | Registro de Historia Clínica |
| Tiempo de HD | Tiempo que lleva el paciente en terapia de HD. | Cuantitativa | años | Continua | Años | Registro de Historia Clínica |
| Tiempo de HD categorizada | Categoría del Tiempo que lleva el paciente en terapia de hemodiálisis. | Cualitativa | Sí No | Ordinal | (1 -3 años) (4-6 años) (> 7 años) | Registro de Historia Clínica |
| Comorbilidades | Tipo de comorbilidades que presenta el paciente durante hemodiálisis. | Cualitativa | Sí No | Nominal | - Insuficiencia cardiaca congestiva - Hipertensión - Otras | Registro de Historia Clínica: Epicrisis. |

Tabla 4. Parámetros hematológicos y bioquímicos

| Variable | Definición | Tipo por su naturaleza | Indicador | Escala de medición | Valores de las categorías | Medio de verificación |
|---|---|------------------------|---|--------------------|--------------------------------|---|
| Linfocito | Tipo de leucocito granulado, regulan la respuesta inmunitaria adaptativa o específica. | Cuantitativa | N° de Linfocitos x μ L | Razón | 103/mm ³ | Datos de H. clínica, obtenido del Equipo hematológico automatizado |
| Hematocrito | Mide la proporción de glóbulos rojos en la sangre. | Cuantitativa | Porcentaje de glóbulos rojos en sangre. | Razón | % | Datos de H. clínica, obtenido del Equipo hematológico automatizado. |
| Hemoglobina (Hb) | Proteína del interior de los glóbulos rojos, transporta oxígeno y dióxido de carbono. | Cuantitativa | Gramos de Hemoglobina x dL | Razón | mg x dL | Datos de H. clínica, obtenido del Equipo hematológico automatizado |
| Categorización de Hemoglobina | Categorías de Hb, según la media de Hb del estudio. | Cualitativa | Gramos de Hemoglobina x dL | Ordinal | Hb < 11 mg/dL Hb > 11 mg/dL | Clasificación manual. |
| Hierro (Fe) | Mineral esencial para transporte de oxígeno, metabolismo energético y síntesis de ADN, transportada por la apotransferrina. | Cuantitativa | Nivel de Fe, en sangre. | Razón | mg/dL | Datos de H. clínica, obtenido del Electrofotómetro |
| Transferrina | Proteína que transporta hierro desde el tracto gastrointestinal hasta los órganos almacenadores de hierro. | Cuantitativa | Nivel Transferrina circulante en el suero. | Razón | mg/dL | Datos de H. clínica, obtenido del Equipo automatizado. |
| Ferritina | Proteína que almacena hierro en las células, mide indirectamente la cantidad de hierro en la sangre. | Cuantitativa | Nivel Ferritina circulante en el suero. | Razón | mg/dL | Datos de H. clínica, obtenido del Equipo automatizado. |
| % Saturación de transferrina (ST) | Indicador para estimar las reservas de hierro almacenadas y valoración de anemias por deficiencia de hierro. | Cuantitativa | Relación de concentración de hierro sérico y concentración de transferrina. | Razón | % | Porcentaje de ST. Cálculo manual. |
| Categoría del % Saturación de transferrina (ST) | Categorías del Indicador para estimar las reservas de hierro almacenadas y valoración de anemias por deficiencia de hierro. | Cualitativa | Relación de concentración de hierro sérico y concentración de transferrina | Ordinal | < 10% 10 – 20 % | Clasificación manual. |
| Índice de Respuesta a Eritropoyetina (IRE) | Índice que valora la respuesta al tratamiento con EPO, en pacientes con ERC en HD. | Cuantitativa | Relación de unidades de EPO semanal/ peso/ Hb | Razón | und | Porcentaje de IRE. Cálculo manual. |

| | | | | | | |
|---|---|--------------|--|---------|-----------------------------|--|
| Resistencia a la EPO | Se determinará la resistencia a EPO, cuando el IRE sea mayor a la mediana poblacional. | Cualitativa | Sí No | Nominal | Resistente No Resistente | Cálculo manual |
| Calcio (Ca) | Mineral sérico, para formar huesos y funcionamiento correcto de nervios, músculos y corazón. | Cuantitativa | Nivel de Ca, en sangre. | Razón | g/dL | Datos de H. clínica, obtenido del Equipo automatizado. |
| Fósforo (P) | Mineral sérico, que junto al Ca, mantienen el equilibrio mineral de la sangre. | Cuantitativa | Nivel de P, en sangre. | Razón | g/dL | Datos de H. clínica, obtenido de Electrofotómetro. |
| Hierro (Fe) | Mineral esencial para transporte de oxígeno, metabolismo energético y síntesis de ADN, transportada por la apotransferrina. | Cuantitativa | Nivel de Fe, en sangre. | Razón | mg/dL | Datos de H. clínica, obtenido de Electrofotómetro |
| Paratohormona (PTH) | Hormona Paratiroidea, regula los niveles de calcio y fósforo en el organismo. | Cuantitativa | Nivel Ferritina circulante en el suero. | Razón | mg/dL | Datos de H. clínica, obtenido de Equipo de Fotometría. |
| Proteína C reactiva (PCR) | Proteína producida por el hígado, enviada a sangre en respuesta a una inflamación. | Cuantitativa | Nivel de PCR, en sangre. | Razón | g/dL | Datos de H. clínica, obtenido de Equipo automatizado. |
| Proteínas totales | Cantidad total de dos proteínas encontradas en sangre: albúmina y globulina. Indicador de enfermedad del hígado o riñón. | Cuantitativa | Número de Proteínas totales en sangre. | Razón | g/dL | Datos de H. clínica, obtenido de Equipo Calibrador sérico. |
| Albúmina | Proteína de mayor concentración en sangre, transporta moléculas y mantiene la presión sanguínea. | Cuantitativa | Nivel de Albúmina en sangre. | Razón | g/dL | Datos de H. clínica, obtenido de Equipo Fotometría. |
| % Porcentaje de reducción de urea (PRU) | Indicador de eficiencia de eliminación de urea y otros productos de desecho de la sangre. | Cuantitativa | Porcentaje de la cantidad de nitrógeno ureico en sangre. | Razón | % | PRU. Cálculo manual. |
| Kt/V | Indicador de diálisis adecuada. | Cuantitativa | K: Aclaramiento dializador de la urea. T: tiempo de diálisis V: volumen de distribución de la urea. | Razón | und | Unidades de Kt/V. Cálculo manual. |

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

El presente trabajo es un estudio de tipo longitudinal cohorte retrospectivo y analítico, que estudió a pacientes con ERC sometidos a hemodiálisis HD, admitidos en un centro de nefrológico privado con seguimiento durante el año 2018.

Es una cohorte, porque se realizó un seguimiento mensual de 12 meses a pacientes con ERC en HD, en los que se investigó la respuesta a EPO de manera mensual para determinar la respuesta a EPO e identificar los factores asociados.

Es un estudio retrospectivo, porque se basó en datos del año 2018.

Es analítico, porque una vez identificada la respuesta a EPO se comparó con los diversos parámetros hematológicos y bioquímicos entre el grupo de pacientes con resistencia a EPO frente al grupo de pacientes no resistentes a EPO.

3.2 Diseño muestral

La población de estudio abarcó 106 pacientes, de la cual se obtuvo la información de los registros de los pacientes sometidos a HD en el Centro Nefrológico Privado (CENESA), atendidos durante el año 2018.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnóstico de ERC-t sometidos a HD con administración de EPO mayor a seis meses.

Criterios de exclusión

Pacientes fallecidos

Registros incompletos de los pacientes

Los pacientes que no requirieron tratamiento con EPO

Presencia de infecciones o complicaciones que hayan requerido hospitalización

Transferencias a otros centros de HD

Tamaño de la muestra

En el presente estudio, se analizó a toda la población de estudio, por ello, no hubo necesidad de seleccionar una muestra estadísticamente representativa de dicha población.

Muestreo

Estudio censal que incluyó a toda la población de pacientes con diagnóstico de ERC-t sometidos a HD, tratados en un centro nefrológico privado adscrito a EsSalud durante el 2018.

Grupo expuesto: Comprendido por todos los pacientes que reciben dosis de EPO $\geq 20\ 000$ UI/semana.

Grupo no expuesto: Integrado por pacientes que reciben dosis de EPO $< 20\ 000$ UI/semana.

3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a partir de las hojas de registro y notas de evolución de los sujetos elegibles para participar en el estudio durante el período 2018, mediante una ficha de recolección de datos prediseñada (anexo 1).

3.4 Procesamiento y análisis de datos

El procesamiento y análisis del estudio se dividió en dos apartados:

Primer análisis

Se describió las variables demográficas y etiopatogénicas de los pacientes, expresadas en frecuencias (tabla 5); así mismo, los parámetros hematológicos y bioquímicos seguidos en una cohorte mensual, se expresaron con la media y su desviación estándar, o con la mediana y su rango intercuartil, durante el periodo de seguimiento del año 2018 (tabla 6).

Se estableció como punto de corte de la IRE a la mediana, resultante de la base de datos de la cohorte de seguimiento mensual de los pacientes, la mediana de la IRE

fue 9.06 (tabla 7), con este punto de corte se estableció IRE alta cuando este era mayor de 9.06 y como IRE baja cuando este fue menor de 9.06; el mismo punto de corte se usó para el segundo análisis.

Para realizar la comparación entre pacientes con IRE alta y con IRE baja, se analizó las variables categóricas con la prueba de Chi cuadrado y se aplicó la prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados fueron menores a cinco en 20% o más del total de celdas. Para el análisis comparativo de las variables numéricas entre los pacientes con IRE alta y con IRE baja, se utilizó la prueba T de student, cuando cumplían una distribución normal o la prueba de U Mann-Whitney cuando presentaron una distribución no normal con intervalos de confianza al 95% (IC:95) (tabla 8).

Para el análisis multivariado, se usó la regresión de logística para estimar la razón de probabilidad u Odds Ratios (OR) para comparar la influencia de las variables independientes sobre la IRE con Intervalo de Confianza al 95%, este análisis se aplicó a la base de seguimiento mensual de los pacientes en estudio, el modelo fue ajustado por los potenciales confusores (*modelo ajustado: Género, Hb categorizada, ferritina, calcio, hierro, paratohormona y edad.). Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró relevante un nivel de significancia del 5%. Todos los análisis se realizaron con el software estadístico Stata versión 13.0.

Segundo análisis

Se obtuvo los promedios anuales de Hb, saturación de transferrina e IRE de cada paciente en estudio, luego de calcular los promedios anuales, se procedió a clasificar los que presentaron anemia, también se clasificó el tipo de saturación de transferrina y los que presentaron IRE alta o baja, tomando como punto de corte obtenido en el primer análisis (IRE= 9.06) (tabla 5).

Con estos datos se procedió a clasificar a lo que denominaremos Pseudorresistencia a EPO alfa, si estos cumplían por presentar: ST<10%, Hb<11, IRE >=9.06 Pseudorresistencia absoluta y ST 10 - 20%, Hb<11, IRE >=9.06 Pseudorresistencia relativa.

3.5 Aspectos éticos

Este estudio fue sometido al comité de ética de la Universidad de San Martín de Porres. Este estudio retrospectivo no implicó contacto alguno con sujetos humanos. En tal sentido, los posibles riesgos para los sujetos del análisis fueron mínimos y están relacionados principalmente a una brecha en la confidencialidad. La base de datos utilizó una codificación para evitar la identificación de los pacientes, los códigos y los números de historias clínicas se guardaron en un archivo con clave de acceso, solo para el investigador principal del trabajo.

IV. RESULTADOS

4.1 Características demográficas y etiopatogénicas

La investigación comprende los datos de los parámetros hematológicos y bioquímicos recabados durante el periodo de enero a diciembre del 2018, por lo que se analizó usando los promedios mensuales de cada parámetro. La población inicial fue de 106, sin embargo, la población final de estudio fue de 56 pacientes, todos con diagnóstico previo de ERC-t y con tratamiento de hemodiálisis realizados en el Centro Nefrológico Privado CENESA, se excluyeron el resto de los pacientes de la población inicial, por no cumplir los criterios de inclusión establecidos en esta investigación, como se explica en el siguiente flujograma (figura 2):

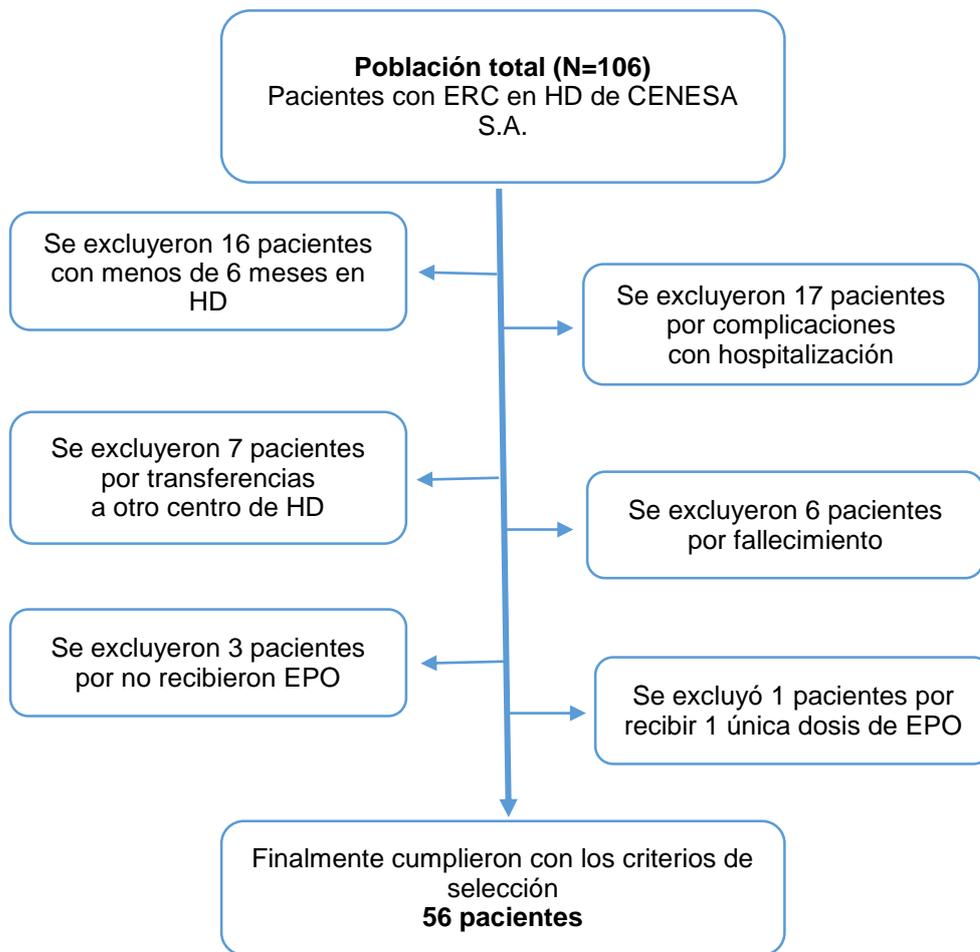


Figura 2. Población final según los criterios de selección del estudio

En la tabla 5, se observa que la mediana de edad de los pacientes era 55.5 ± 26 años, con una edad mínima fue de 18 años y la máxima de 87 años. Del total, 32 (57.1%) eran varones y 24 (42.9%) eran mujeres. (Figura 2) las principales etiologías de los pacientes en HD resultaron: glomerulonefritis 17 (30.4%), enfermedad hipertensiva 12 (21.4%) y ND 10 (17.9%). La mayoría de los pacientes, es decir 33 (62.3%) del total tienen un IMC normal y una minoría de pacientes (5.2%) presentaron insuficiencia ponderada (figura 3). Una alta prevalencia 33 (58.9%) de los pacientes tuvieron un tiempo en HD mayor a 7 años y el tratamiento se realizó en 41 pacientes (73.2%) con un acceso vascular tipo fístula.

Tabla 5. Características demográficas y etiopatogénicas de los pacientes

| Variables | N = 56 (%) |
|--|------------|
| Sexo | |
| Masculino | 32 (57.1%) |
| Femenino | 24 (42.9%) |
| Edad (años) | 55.5 ± 26* |
| Etiología de ERC | |
| Glomerulonefritis crónica | 17 (30.4%) |
| Hipertensiva_ enfermedad de grandes vasos | 12 (21.4%) |
| Nefropatía diabética | 10 (17.9%) |
| Uropatía obstructive | 2 (3.6%) |
| Enfermedad poliquística | 2 (3.6%) |
| LES | 1 (1.8%) |
| Otras condiciones | 12 (21.4%) |
| Tiempo de uremia (años) | 9 ± 11* |
| Tiempo de uremia (categoría años) | |
| (1-3) | 7 (12.5%) |
| (4-6) | 16 (28.6%) |
| (> 7) | 33 (58.9%) |
| índice de masa corporal (IMC) ^a | |
| Insuficiencia ponderada (< 18.5) | 2 (3.8%) |
| Normal (18.5 -24.9) | 33 (62.3%) |
| Sobrepeso (25 - 29.9) | 15 (28.3%) |
| Obesidad (>=30) | 3 (5.7%) |
| Acceso vascular | |
| CVC | 15 (26.8%) |
| FAV | 41 (73.2%) |

*Mediana ± Rango intercuartil

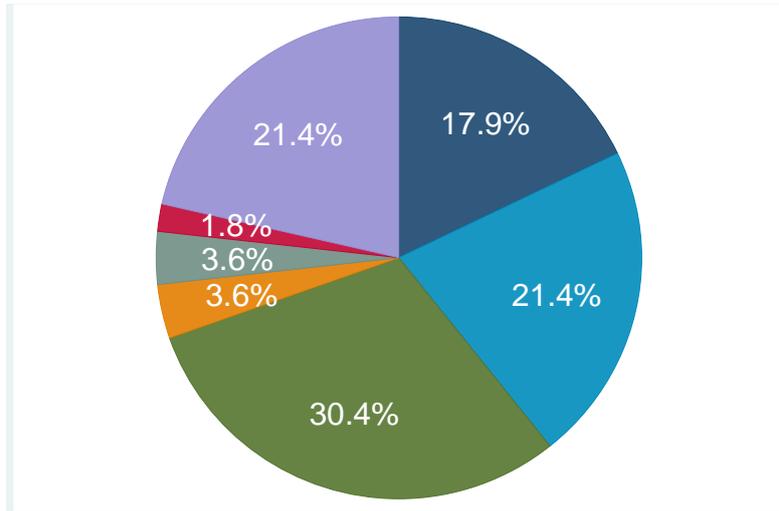


Figura 2. Etiología de la ERC del paciente en HD: verde= Glomerulonefritis, celeste= hta, azul= diabetes, amarillo= u. obstructiva, gris= e. poliquística, rojo= les, morado= otras

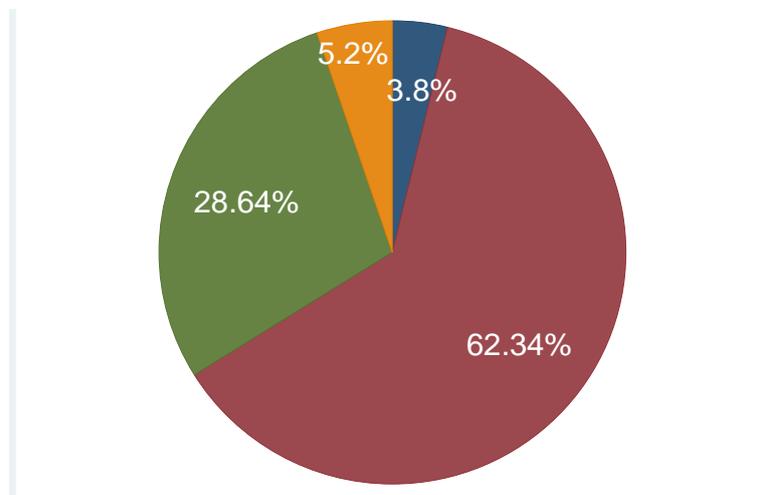


Figura 3. IMC de pacientes con ERC en HD. rojo= normal, verde= sobrepeso, amarillo= obesidad, azul= insuficiencia ponderada.

4.2 Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes

En el análisis en general de los parámetros hematológicos y bioquímicos, se observó parámetros alterados en comparación con los valores normales establecidos, tales como: el hierro con valores por debajo de lo normal con una mediana de 10 ± 6.7 uM/L, la transferrina con valores por debajo de lo normal con una mediana de 162 ± 55 mg/dL, la ferritina con valores por encima de lo normal con una mediana de 640.4 ± 936.2 mg/dL, que incluye a la Hb con una mediana de 11.1 ± 2.1 g/dL, sin embargo, está muy cercana al valor mínimo normal. Los otros parámetros que se observan en la tabla 6 se encontraron dentro del rango de valores normales.

Tabla 6. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes

| Parámetros hematológicos y bioquímicos | N = 56 (%) | Parámetro | Valor normal |
|--|------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| HEMATOCRITO | | $34.8 \pm 4.9^*$ | 33-46 % |
| HEMOGLOBINA | | $11.1 \pm 2.1 \dagger$ | 11-16 g/dL |
| Hemoglobina < 11 g/dl | 23 (41.1%) | | |
| Hemoglobina > 11 g/dl | 33 (58.9%) | | |
| LINFOCITOS | | $1395.8 \pm 705.7 \dagger$ | 1000-4500/ mm ³ |
| PLAQUETAS | | $189,000 \pm 108,000 \dagger$ | 150,000 - 450,000/ mm ³ |
| NEUTRÓFILOS | | $3724.1 \pm 1824.8 \dagger$ | 1500-7500/ mm ³ |
| HIERRO | | $10 \pm 6.7 \dagger$ | 10.7 -30.4 uM/L |
| Hierro < 10.7 uM/L | 24 (42.9%) | | |
| Hierro 10.7 -30.4 uM/L | 32 (57.1%) | | |
| TRANSFERRINA | | $162 \pm 55 \dagger$ | 200-400 mg/dL |
| FERRITINA | | $640.4 \pm 936.2 \dagger$ | 28-365 mg/dL |
| Índice de resistencia a Eritropoyetina (IRE) | | $9.06 \pm 7.14 \dagger$ | |
| <9.06 | 28 (50%) | | |
| >=9.06 | 28 (50%) | | |
| CALCIO SERICO | | $9.2 \pm 0.9 \dagger$ | 8.5-10.5 mg/dl |
| FÓSFORO | | $4.8 \pm 2.1 \dagger$ | 2.9-5 mg/dl |
| PARATOHORMONAS | | $213.8 \pm 265.7 \dagger$ | 50-300 pg/L |
| PROTEÍNAS TOTALES | | $6.9 \pm 0.7 \dagger$ | 6.4-8.3 g/dl |
| ALBÚMINA | | $4 \pm 0.4 \dagger$ | 3.5-5 g/dL |
| PROTEÍNA C REACTIVA | | $0.3 \pm 0.8 \dagger$ | <1 mg/L |

* Media \pm desviación estándar

† Mediana \pm rango intercuartil

Análisis comparativo con el IRE

El valor hallado para categorizar la IRE, durante el año de estudio, se realizó simplificando la variable categorizándola de manera dicotómica, determinado por la mediana del IRE, cuyo valor fue de 9.06 ± 7.14 UI sem/kg/ g de Hb/dL, con este punto se clasificó en IRE alta cuando los valores son ≥ 9.06 e IRE baja cuando los valores son < 9.06 , esta valoración en nuestro estudio fue cercano al que se encuentra en estudios previos como el de Almudena Vega et al., 2014, quienes determinaron usar un IRE del cuartil superior (> 10.1 UI / semana / kg / Hb).

En la tabla 7, se expresa el análisis comparativo de los parámetros hematológicos por tipo de IRE alta (IRE ≥ 9.06) e IRE baja (IRE < 9.06), donde se encuentra las siguientes diferencias estadísticamente significativas: porcentaje de hematocrito fue menor en los pacientes que presentaron IRE alta (< 0.001), la mediana de Hb de 10.7 ± 2.2 g/dl, fue menor en el grupo con IRE alta comparados con el grupo de IRE baja (< 0.001); igualmente, se obtuvo que la mediana de Hb de 10.7 ± 2.2 g/dl está asociada a pacientes con IRE alta (< 0.001) (figura 4), también se observó recuentos de linfocitos menor en IRE alta (1346.4 ± 667.6 células/mm³); respecto a las plaquetas, estas fueron mayores en IRE alta ($190\ 500 \pm 108\ 000$ und.); de la misma manera se observaron recuentos de neutrófilos en los pacientes con IRE alta (3834.1 ± 1806.6 células/mm³), sin embargo, tanto los linfocitos, neutrófilos y plaquetas se encontraron dentro de los valores normales establecidos.

En el análisis comparativo de los parámetros bioquímicos por tipo de IRE alta (IRE ≥ 9.06) e IRE baja (IRE < 9.06), se observó las siguientes diferencias estadísticamente significativas: se obtuvo diferencias con el hierro sérico, presentándose menor concentración (8.9 ± 6.6 uM/L) en el grupo de IRE alta ($p=0.008$) (figura 5), la concentración de ferritina en general fue alta en ambos grupos de comparación trasvasando los valores normales, pero los niveles más altos se registró en los pacientes con IRE alta comparados con el grupo de IRE baja ($p= 0.001$)(figura 6), también, se encontró diferencia respecto al calcio sérico, donde el grupo de IRE alta presentó una mediana mayor (9.3 ± 0.9 mg/dl), respecto a la

transferrina, PCR, fósforo, PTH, albumina y proteínas totales no hubo diferencia estadísticas significativas.

Tabla 7. Índice de resistencia a la eritropoyetina IRE > o <_9.06 UI sem/kg/ g de Hb/dL

| Parámetros | IRE \geq 9.06 (n=28) | IRE <9.06 (n=28) | Valor Normal | P* |
|------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------|
| HEMATOCRITO | 33.5 \pm 4.8 | 35.5 \pm 4.7 | 33-46 % | <0.001* |
| HEMOGLOBINA | 10.7 \pm 2.2 | 11.4 \pm 1.9 | 11-16 g/dL | <0.001† |
| LINFOCITOS | 1346.4 \pm 667.6 | 1485.4 \pm 735.7 | 1000-4500/ mm3 | 0.03‡ |
| NEUTRÓFILOS | 3834.1 \pm 1806.6 | 3565.9 \pm 1711.8 | 1500-7500/ mm3 | 0.01‡ |
| PLAQUETAS | 190,500 \pm 108,000 | 183,000 \pm 9500 | 150,000 - 450,000/ mm3 | 0.023‡ |
| HIERRO | 8.9 \pm 6.6 | 10.8 \pm 5.6 | 10.7 -30.4uM/L | 0.008‡ |
| TRANSFERRINA | 154 \pm 42 | 165 \pm 56 | 200-400 mg/dl | 0.109‡ |
| FERRITINA | 813 \pm 1008.5 | 494.9 \pm 719.6 | 28-365 mg/dl | 0.001‡ |
| CALCIO SÉRICO | 9.3 \pm 0.9 | 9.1 \pm 1 | 8.5-10.5 mg/dl | 0.022‡ |
| FÓSFORO | 4.8 \pm 1.9 | 4.8 \pm 2.2 | 2.9-5 mg/dl | 0.518‡ |
| PARATOHORMONAS | 217.1 \pm 274.7 | 214.3 \pm 273.8 | 50-300 pg/L | 0.891‡ |
| PROTEÍNAS TOTALES | 7 \pm 0.8 | 6.9 \pm 0.6 | 6.4-8.3 g/dl | 0.163‡ |
| ALBÚMINA | 4 \pm 0.4 | 4 \pm 0.3 | 3.5-5 g/dl | 0.731‡ |
| PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) | 0.3 \pm 1.1 | 0.3 \pm 0.6 | <1 mg/L | 0.531‡ |

*Prueba T-student

†Prueba U Mann-Whitney

‡Prueba de Chi2 o Fisher exact

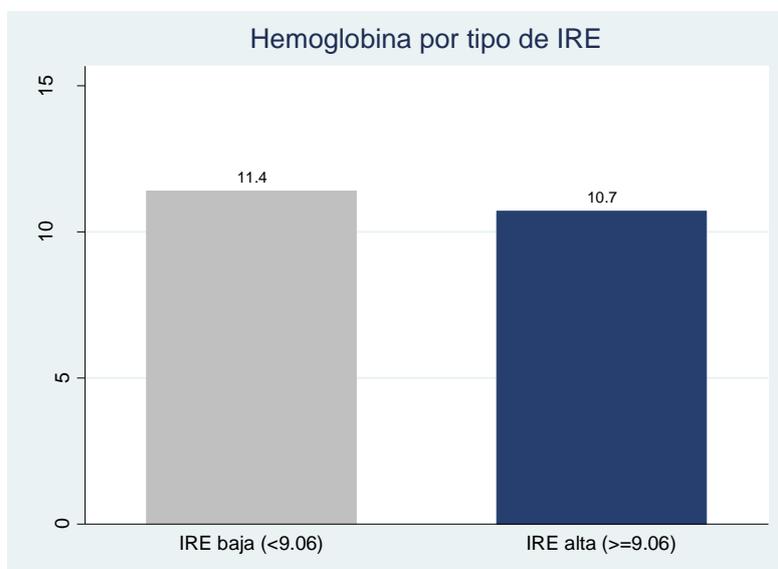


Figura 4. Hemoglobina por tipo de IRE

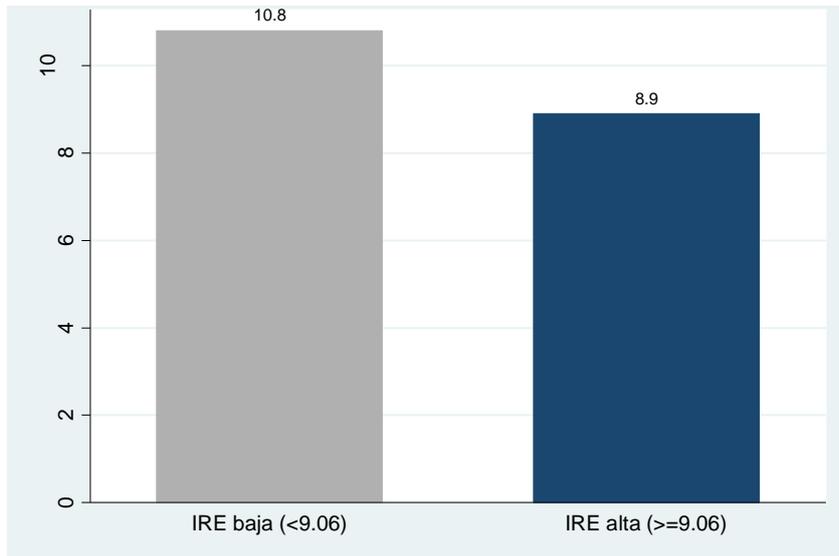


Figura 5. Concentración de hierro sérico por tipo de IRE

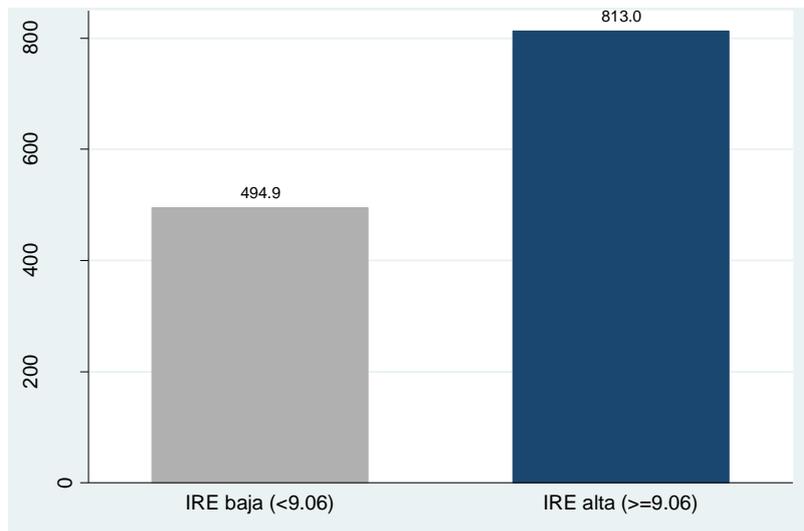


Figura 6. Concentración de ferritina por tipo de IRE

4.3 Análisis de IRE en un modelo multivariado

En el modelo de regresión multivariado se observó las siguientes variables asociadas con el IRE (tabla 8).

La Hb, el riesgo Odds Ratio de tener una IRE alta (≥ 9.06) fue de 2.31 cuando la Hb es < 11 mg/dL, es decir, está asociada y este riesgo es estadísticamente significativo.

La Ferritina también presentó un Odds Ratio de 1.001, indicando un riesgo muy bajo pero significativo, aduciendo que el riesgo de tener IRE alta, aumenta con la mayor concentración de ferritina.

EL hierro sérico, presentó un Odds Ratio de 0.89 frente a IRE alta, significando que es un factor protector, es decir, que cuando se presenta una mayor concentración de hierro sérico, el riesgo de tener IRE alta disminuye.

Tabla 8. Análisis del índice de resistencia a eritropoyetina frente a los parámetros en modelo de regresión logística

| Variables | Modelo crudo | | | Modelo ajustado* | | |
|-------------------|--------------|----------------|-------|------------------|----------------|--------------|
| | OR | IC 95% | p | OR | IC 95% | p |
| Género | | | | | | |
| Hombres | R | | | | | 0.115 |
| Mujeres | 2.57 | (1.84 – 3.59) | 0.000 | 1.77 | (0.87-3.61) | |
| Hemoglobina | | | | | | |
| Hb ≥ 11 g/dl | R | | | | | 0.020 |
| Hb < 11 g/dl | 1.95 | (1.40 – 2.72) | 0.000 | 2.31 | (1.14 - 4.68) | |
| Ferritina | 1.001 | (1.00 - 1.001) | 0.001 | 1.001 | (1.001- 1.002) | 0.000 |
| Calcio sérico | 1.30 | (1.04 – 1.63) | 0.021 | 1.09 | (0.81 - 1.48) | 0.548 |
| Hierro | 0.95 | (0.89 – 0.99) | 0.032 | 0.89 | (0.84 - 0.96) | 0.002 |
| Edad | 0.99 | (0.99 – 1.003) | 0.038 | 0.98 | (0.96 - 1.004) | 0.110 |
| Paratohormona | 1.00 | (0.99 – 1.001) | 0.710 | 1.001 | (0.99 - 1.001) | 0.727 |

***Modelo ajustado:** Género, hemoglobina categorizada, Ferritina, Calcio, hierro, paratohormona y edad.

Nota: La primera categoría siempre es la categoría de referencia (R).

4.4 Análisis de la pseudoresistencia a la EPO

Para determinar la pseudoresistencia al tratamiento con EPO alfa, se calculó previamente los promedios anuales de Hb y transferrina por cada paciente y se comparó por tipo de IRE, considerando el mismo punto de corte de IRE obtenido de la mediana de la cohorte mensual (tabla 9). Claramente, se observó que del total de pacientes con Hb < 11 g/dL la mayoría de los pacientes presentaron IRE alta (69.6%, p=0.004).

Tabla 9. Porcentajes por el Índice de resistencia a la eritropoyetina IRE anual > o <_9.06 UI sem/kg/ g de Hb/dL

| Parámetros | n (%) | IRE >=9.06 (n=26) | IRE <9.06 (n=30) | Valor-p* |
|---------------------------------|------------|----------------------|---------------------|--------------|
| HEMOGLOBINA | | | | |
| Hemoglobina < 11 g/dL | 23 (41.1%) | 16 (69.6%) | 7 (30.4%) | 0.004 |
| Hemoglobina >= 11 g/dL | 33 (58.9%) | 10 (30.3%) | 23 (69.7%) | |
| HIERRO SÉRICO | | | | |
| Hierro < 10.7 uM/L | 24 (42.9%) | 12 (50%) | 12 (50%) | 0.643 |
| Hierro 10.7 -30.4 uM/L | 32 (57.1%) | 14 (43.8%) | 18 (56.3%) | |
| SATURACIÓN DE TRANSFERRINA (ST) | | | | |
| ST < 10% | 43 (76.8%) | 19 (44.2%) | 24 (55.8%) | 0.541 |
| ST 10% a 20% | 13 (23.2%) | 7 (53.9%) | 6 (46.2%) | |

*Valor -p: Prueba de Chi2

Con las frecuencias o porcentajes anuales de Hb y saturación de transferrina, se realizó el siguiente flujograma para conocer la pseudoresistencia a α EPO, de acuerdo con las reservas de hierro (figura 7). Para ello, se consideró el siguiente criterio:

Los pacientes con pseudoresistencia absoluta, presentaron saturación de transferrina <10%, Hb<11 e IRE >=9.06, lo que resultó 12 pacientes.

Los pacientes con pseudoresistencia relativa presentaron saturación de transferrina entre 10 a 20%, Hb<11 e IRE \geq 9.06, resultando 4 pacientes.

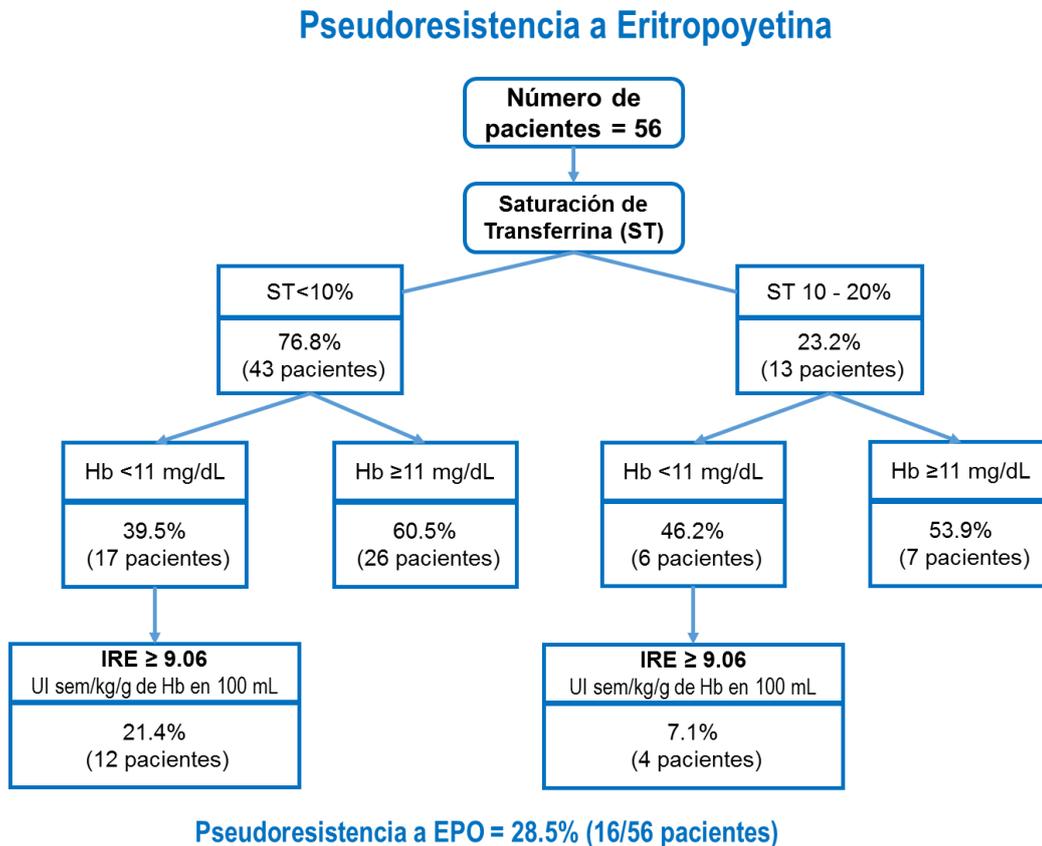


Figura 7. Pseudoresistencia a eritropoyetina

V. DISCUSIÓN

La anemia es una de las complicaciones más comunes de la enfermedad renal en etapa terminal (ERC-t) y alrededor del 90% de los pacientes tienen anemia asociada a un aumento de la mortalidad cardiovascular y una disminución de la calidad de vida. En los pacientes con ERC, la causa principal de anemia es por la producción alterada de eritropoyetina endógena también se ha evidenciado otros factores como la disminución de la respuesta eritropoyética de la médula ósea, la disponibilidad reducida de hierro para la eritropoyesis y el incremento de concentración de hepcidina, déficit de vitamina B12 o ácido fólico, entre otras (4, 42).

Cuando se inició las terapias con los ESA, hubo una mejora significativa en los efectos secundarios de la anemia y menor necesidad de transfusiones de sangre. Sin embargo, un número sustancial de pacientes con ERC-t tiene una respuesta reducida a los ESA, es decir una hiporreactividad a los ESA que se define como la imposibilidad de alcanzar la Hb objetivo recomendada a pesar de las dosis altas de ESA o la necesidad de dosis altas para mantener la Hb deseada, la cual tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes en diálisis (4).

La anemia resistente a los ESA constituye un factor de riesgo de mortalidad por ello, es importante valorar el déficit de eritropoyetina como un factor dominante de la anemia en pacientes con ERC, cuyo diagnóstico en estadios 3, 4 y 5, se establecía con Hb menor a 11 g/dL, según KDOQI, 2007 & Bradbury BD, 2009; posteriormente, el grupo de expertos de KDIGO actualizó el diagnóstico en el 2012 aconsejando que se debe confirmar la anemia para varones con Hb < 13 g/dl y para mujeres con Hb <12 g/dl, apoyados en la definición de la Organización Mundial de la Salud, cuyo enfoque era epidemiológico y para el tamizaje de desnutrición, la cual resulta inapropiada para pacientes con ERC (2, 43).

Adicionalmente, las guías K/DOQI, recomiendan usar ESA a la mayoría de los pacientes con ERC-t cuando tienen una Hb <10 g/dL, saturación de transferrina (ST) > 25% y concentración de ferritina > 200 ng/ml. Esta recomendación tiene como objetivo situar la Hb entre 11-12 g/dl, sin sobrepasar los 13 g/dl (KDOQI,

2012). Sin embargo, en nuestro medio, en 2017, el IETSI de EsSalud, elaboró una guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la anemia en pacientes con ERC-t, en ella se recomienda iniciar tratamiento de ESA cuando el nivel de Hb sea <11 g/dL. La recomendación estuvo basada en evidencia previa de estudios observacionales de Suecia y de Estados Unidos, donde se relacionaba el aumento de la mortalidad con el descenso de la Hb con valores <11 g/dL en pacientes con ERC-t y anemia (33, 36).

En nuestro estudio, hemos observado que el 41.1% de los pacientes con ERC-t en HD presentaron anemia (niveles <11 g/dl), estos datos son de mal pronóstico como lo sustentan las investigaciones, pues los valores bajos de Hb se asocian al incremento de hospitalizaciones y mayor morbimortalidad, como observó Eckardt et al., que, analizando 5,037 pacientes en HD, detectaron que el índice de masa corporal bajo y valores de Hb <11 g/dl, fueron predictores de la mortalidad (44).

En el estudio de Gilbertson et al., con 159 720 pacientes en HD, recibieron rHuEPO y observaron que cuando la Hb <11 g/dL se mantenían por más tiempo estos tenían mayor riesgo de mortalidad y a largo plazo se muestra que niveles de Hb <10 -12 g/dL fueron un factor de riesgo de mortalidad en adultos en HD. En el caso de los niños en HD, una Hb <12 g/dL se asoció con mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, se sugiere como factor de riesgo para mortalidad tanto en niños como en adultos con ERC y en HD (45).

En nuestra población de estudio, en relación a la anemia se observó medianas de la concentración de hierro y de transferrina por debajo de lo normal y al mismo tiempo los niveles de ferritina se encontraron elevados, esto se contrasta con las investigaciones de Ueda et al., en 2018, quienes observaron niveles de ferritina sérica de $\geq 500-800$ ng/ml y determinaron que era predictivo de una alta mortalidad en pacientes con HD en Europa, Taiwán y EE. UU. (3).

Estos hallazgos se fundamentan, porque la anemia presentada en enfermedades crónicas y trastornos inflamatorios se caracteriza por la disminución del hierro sérico, capacidad alterada de fijación de hierro a la transferrina, así como también el aumento de la ferritina y hierro en los macrófagos de la médula ósea, el cual

indica menor movilidad de hierro para depósitos, por eso en este caso la ferritina podría enmascarar el metabolismo del hierro sérico debido a que se eleva en procesos inflamatorios sin cambios en los niveles de hierro; la presencia de hipoferrremia es producida por el incremento de la producción de hepcidina estimulada por citoquinas proinflamatorias (46).

La anemia por deficiencia de hierro se asocia con afecciones inflamatorias crónicas, siendo implicaciones patogénicas, que incluyen a la enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad hepática crónica, obesidad, artritis reumatoide (AR) y como es en nuestro estudio con ERC (2).

En la ERC, se señala que existe una activación inmunológica crónica. Puede existir contacto entre células inmunológicas con las membranas de diálisis y las infecciones, lo que induce cambios en la homeostasia del hierro, con 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 y la eritropoyesis además de incrementar la liberación de hepcidina por estimulación hepática, que bloquea simultáneamente la absorción de hierro en el intestino, así como de los macrófagos, promoviendo la disminución en la saturación de transferrina y la deficiencia de hierro, situación que sucede en nuestra investigación con los niveles encontrados en la población estudiada (2, 47).

Los complementos de hierro oral o EV habitualmente son necesarios para restaurar la respuesta. El estado férrico puede valorarse aceptablemente a través de las concentraciones séricas de ferritina y el índice de saturación de transferrina, sirviendo de guía para iniciar y vigilar el tratamiento con hierro, sin embargo, la acumulación masiva de hierro puede producir toxicidad a nivel hepático, pancreático, cardíaco y muscular, entre otros lo que obliga a un diagnóstico preciso y a su oportuno tratamiento. Se han utilizado varios biomarcadores del estado del hierro en un entorno clínico. Sin embargo, los parámetros bioquímicos tradicionales del hierro, como el hierro sérico, la transferrina y la ferritina sérica, están influenciados por la inflamación (2, 3).

En nuestro estudio, el déficit de hierro en pacientes anémicos con ERC-t se diagnosticaron según la recomendación del IETSI, las cuales difieren de la guía KDIGO, en 2012, principalmente en los puntos de corte de TSAT y ferritina, debido a que el IETSI determinó los valores que se basan en los estudios de metanálisis de 6 cohortes realizado por NICE en 2015, donde los puntos de corte mencionados presentaban una sensibilidad de 39% y especificidad de 81% para ferritina (<100 µg/L) y para la TSAT (<20%) una sensibilidad de 61% y especificidad de 78%. Finalmente, los diagnósticos del déficit de hierro de nuestros pacientes fueron determinados combinando los parámetros sugeridos por la guía local y dependiendo de los recursos y disponibilidad del centro hospitalario (36).

El déficit de hierro en los pacientes anémicos con ERC en HD de nuestro estudio fue manejado inicialmente con un tratamiento de hierro endovenoso como sugiere la guía local, por considerar poco probable alcanzar el objetivo con suplementación por vía oral, también por sus elevados requerimientos; en la mayoría de los casos, este déficit es consecuencia del aumento de la utilización del hierro para la síntesis del hemo (36, 39).

La hiporrespuesta de los ESA está determinada por diversos factores como: deficiencia de hierro, hiperparatiroidismo secundario, diálisis inadecuadas (pérdidas sanguíneas o hemolisis), inflamación, infecciones recurrentes desnutrición, fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) toxicidad al aluminio y anticuerpos neutralizantes a las ESA (2).

Según Lorenzo et al., el concepto de resistencia resulta del incremento de la dosis habitual de comienzo que varía entre 100 y 150 UI/kg/semana, repartida en dos o tres dosis administradas por vía endovenosa posdiálisis según las guías K/DOQI, la ausencia o clara deficiencia de respuesta en 8 a 12 semanas sugiere la posibilidad de resistencia cuando no se logra el incremento de Hb >11 g/dL, a pesar de dosis de agentes estimulantes de las eritropoyesis equivalentes a dosis > 500 UI/kg/semana (2).

Según EsSalud, en personas anémicas con ERC en tratamiento con epoetina alfa,

se recomienda mantener una dosis promedio menor a 10 000 UI/semana. Se sospecha de resistencia a ESA cuando no se alcanza la Hb objetivo, a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de EPO α subcutánea, o si existe una necesidad continua de administrar ESA (36).

Según Perez et al., el IRE es útil cuando se comparan resultados de trabajos de intervención sobre la anemia en HD. Generalmente, en estos trabajos, se producen cambios tanto en la Hb como en las dosis de rHu-EPO, salvo en aquellas ocasiones en las que se mantiene fijo uno de los dos parámetros. Sin embargo, mantener estable una Hb diana no siempre es fácil y fijar la dosis de EPO no siempre es ético. Por eso, en muchos de ellos, puede resultar de gran utilidad comparar las variaciones del IRE. Con estos antecedentes, y más, se ha descrito la utilidad del IRE como un buen marcador de resistencia a la eritropoyetina y un factor asociado a ocurrencia de efectos adversos en HD (48).

En nuestro estudio, se determinó un 28.5% de pseudoresistencia usando como punto de corte la mediana del IRE (9.06 IU/Kg/semana/g/dL) del año de estudio, comparados con otros estudios como la cohorte de Santos et al. 2018, donde la clasificación del IRE fue en el cuartil más alto durante el primer trimestre IRE ≥ 19.47 , según Santos E.J.F. et al., en 2018; en el estudio transversal de Samavat S et al. (2017) el punto de corte de EHRI trimestral fue el cuarto cuartil ≥ 16.49 IU/Kg/semana/g/dL, resultó un 25% con EHRI alto, según Samavat S. et al., en 2017, mientras hay estudios con puntos de corte cercanos al nuestro entre ellos la cohorte de Xiangxue Lu et al. 2020, quienes usaron una mediana para categorizar como IRE alta si IRE es > 11.04 IU/kg/w/g/dL y en la cohorte de Kenishi Tanaka et al., en 2021, se usó el cuarto cuartil (IRE ≥ 11.31) para definirla como el grupo de IRE alta con hiporespuesta a ESA.

En los puntos de cortes de los estudios comparados, no se encontró coincidencias, debido a que depende de diversos factores como: diferentes puntos de corte de Hb usadas en la fórmula del IRE, tamaño de la población, del tiempo de estudio, así como de la distribución de los datos para elegir métodos estadísticos para el punto de corte, entre otros. Todas estas condiciones dificultan el establecimiento de un consenso para oficializar un punto de corte para el IRE.

Precisamente es la IRE la que permite evaluar la efectividad de la respuesta a la estimulación eritropoyética, que expresa la relación entre la dosis administrada de agentes estimulantes y las concentraciones de Hb. Este factor está asociado con la ocurrencia de efectos adversos en HD crónica, según Valga et al., en 2019. Se considera que hay resistencia cuando el IRE es igual o mayor a la mediana del estudio. Además, el IRE no solo es un indicador de anemia renal resistente a la EPO, sino también una alta tasa de mortalidad en pacientes sometidos a hemodiálisis (49).

En nuestro estudio, también se observó una asociación significativa del IRE alta. Destaca la diferencia de niveles de Hb por tipo del IRE, ya que del total de pacientes con Hb < 11 mg/dL, la mayoría de pacientes presentaban un IRE alta (69.6%). Este es un riesgo de anemia que se condice con la literatura como lo encontraron Samavat S et al. El 48% de pacientes presentó Hb menor de 10 y un EHRI más alto (Q4) y en otros estudios. Los niveles más altos de IRE se asocian con los niveles más bajos de Hb, según Tanaka et al., en 2021, Xiangxue Lu et al., en 2020, Bae MN et al., en 2015 y Samavat et al., en 2017. Esta relación se da, principalmente, porque la anemia renal no se alcanza el nivel de Hb objetivo, luego del tratamiento con dosis de rHuEPO dependientes del peso corporal. Estos pacientes requieren mayores dosis para mantener niveles normales de Hb a diferencia de otros pacientes con anemia renal, a este fenómeno se le denomina hiporespuesta/resistencia a la EPO (50).

También, se encontró una asociación significativa entre IRE alta y una menor concentración de hierro sérico, además que del total de niveles bajos de hierro un 50% presentaron IRE alta, tal como también observó el estudio de Santos et al. y Nam Bae M et al., en 2015, en el que el aumento de hierro sérico se asoció con una menor respuesta al tratamiento con α EPO. Esta condición era esperada, ya que se sabe que la deficiencia de hierro es uno de los principales factores asociados a la respuesta de EPO, según Santos et al., en 2018, y Nam Bae M, en 2015. Por otro lado, la ferritina sérica, conocida como marcador de reservas de hierro, mostró una asociación positiva con el IRE alta. Lo anterior significa que niveles altos de ferritina aumentan la pseudoresistencia a EPO alfa, relación que

se ha registrado en múltiples estudios (11, 49, 51).

Las asociaciones con hierro y ferritina van acordes con las principales causas de resistencia a EPO que son la ferropenia y la inflamación; sin embargo, la alta prevalencia de comorbilidades en pacientes en HD limita el uso de ferritina como parámetro de ferropenia porque la ferritina interactúa con la inflamación para influir en la respuesta a los ESA. Al mismo tiempo, el estado inflamatorio podría causar el bloqueo de la eritropoyesis, además de desórdenes en el metabolismo y las reservas de hierro del sistema reticuloendotelial, por el elevado nivel de citoquinas inflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF- α) (50).

En pacientes con ERC en HD con hiporrespuesta, luego de tratarlos con hierro y los ESA, existe una fuerte asociación entre hierro y hepcidina, porque en un estado inflamatorio incrementa los niveles de ferritina y hepcidina y este último sobre todo impide el flujo y absorción de hierro, reduciendo la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis. La hepcidina se considera un buen marcador de hierro en inflamación (3). En nuestros datos de estudio, no se contó con los valores de hepcidina, debido a que los hospitales locales tienen recursos limitados para su tamizaje, sin embargo, es recomendable el dosaje de este marcador para un mejor análisis y descarte de una posible causa de disminución de hierro.

Otro punto para resaltar es que el déficit de hierro y la resistencia a EPO depende también del manejo de las reservas de hierro en los pacientes en hemodiálisis. En su estudio, Samavat et al., observaron que la insuficiente dosis de hierro intravenoso incrementa la resistencia para los ESA. En nuestro estudio, no se contó con datos específicos de la dosificación con hierro, sin embargo, aparentemente estas fueron manejadas según la guía de EsSalud, la que establece el monitoreo periódico de Hb, hematocrito y hierro sérico y el médico tratante supone un manejo individual del paciente prescribiendo según su análisis. Se debe mencionar que la guía también recomienda el uso de suplementos adicionales como folatos, vitamina B12. En nuestra investigación, las bajas concentraciones de hierro pueden deberse a la falta o insuficiente administración de hierro EV o por vía oral (4, 36).

En los resultados de este análisis, no se obtuvo asociación significativa entre la IRE alta con los niveles de transferrina, PCR, fósforo, PTH, albumina y proteínas totales. En comparación con otros estudios, se observó que las medianas de los niveles de albúmina y proteína C reactiva, resultaron significativamente diferentes en el cuarto cuartil del IRE (rango más alto de IRE). También hubo una correlación negativa entre logaritmo del IRE y la albumina; sin embargo, no hubo correlación significativa con la PCR, de acuerdo a Valga et al., en 2018. De igual manera, se encontró el mismo resultado para albumina y PCR, además de PTH no asociada a la hiporrespuesta de los ESA: Samavat S et al., en 2017. En otro estudio, se observó una asociación negativa entre IRE con la albumina y una asociación positiva con la PCR: Santos et al., en 2018). Los niveles de PCR son empleados como marcador de inflamación, pero también como predictor de resistencia al tratamiento con ESA, además se ha descrito que la asociación positiva del IRE con PCR y una negativa con albumina son clásicas limitaciones para el tratamiento de anemia con los ESA, ya que el aumento de la albumina refleja un mejoramiento del estado del paciente en HD y disminución del PCR indicaría la reducción de la inflamación (11).

En el presente estudio, aparte de analizar el IRE, también se determinó la pseudoresistencia a EPO (figura 7) en donde se separó dos categorías: relativa y absoluta, se concluyó que en un 21.4 % de los pacientes, existe una pseudoresistencia absoluta a EPO por la deficiencia absoluta de hierro con una Hb <11g/dl y con IRE alta (>9.06). La pseudoresistencia relativa a EPO presente en el 7.1% de los pacientes por la deficiencia relativa de hierro con Hb < 11g/dl e IRE mayor a la mediana. Todo esto expresa una inadecuada respuesta a la administración de EPO alfa en un 28.5% del total de la población. Según Jiacong Luo et al., en 2016, se estima que la prevalencia estimada de hiporespuesta a ESA en pacientes en HD está entre 5-15%; mientras que Santos E.J.F. et al., en 2018, evidenció una de resistencia a α EPO de 19.7 a 42.5% y se usó como punto de corte el cuarto cuartil del IRE. En otro estudio, Samavat S., en 2017, calculó un 25% de hiporreactividad a la EPO, dentro del cuarto cuartil del EHRI y este porcentaje aumentó a 48% cuando se consideró un EHRI alto y una Hb<10 g/dL. En el estudio de López et al. se encontró 5.2% pacientes con resistencia a los ESA cuando se utilizó la definición de KDOQI, los cuales están relacionados a mal pronóstico he ahí la importancia de nuestro estudio (2, 4).

En nuestra investigación, la pseudoresistencia a EPO se determinó con los puntos de corte del IRE, Hb y de ST. Sin embargo, en otros estudios se han considerado los siguientes parámetros por ejemplo : categorizando según la dosis de los ESA y los niveles de Hb con la capacidad de respuesta a los ESA Nam Bae M et al., en 2015 , para la hiporrespuesta a los ESA se basó en el cuarto cuartil del IRE (Kenishi Tanaka et al. 2021 & Santos E. 2018), de forma similar otros estudios tomaron el cuartil más alto para definir una hiporreactividad a EPO, según Samavat S. et al., en 2017, mientras que en otros determinaron la resistencia ESA con dosis de eritropoyetina semanales y valores de Hb según como indica la guía KDOQI (33, 49).

A diferencia de los criterios de otros estudios para el diagnóstico de la resistencia a EPO, el criterio empleado en nuestro estudio para detectar pacientes con pseudoresistencia a EPO, consistió en ubicar los pacientes con déficit de hierro determinados con los valores anormales del % de ST. Luego, de este grupo se escogió a los que presentaron anemia y finalmente de los pacientes que cumplieron con las dos condiciones anteriores se eligió a los que presentaron IRE alta. Para la pseudoresistencia a EPO, se consideró al IRE que tiene una relación lineal con las dosis de EPO ajustadas por peso, por ello, el IRE sería un sustituto de las dosis de EPO para el cálculo de resistencia (52).

En este estudio no se obtuvo la información sobre paciente medicados con bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Sin embargo, hay uso de estos para el manejo de la HTA, lo cual hay que tener en cuenta porque dichos fármacos podrían causar hiporespuesta a los ESA, tal como se observó en previos estudios; según Santos et al., en 2018 & Samavat S, en 2017, ya que este tipo de fármaco antihipertensivos podrían interferir con la acción de la angiotensina II de muchas formas. Por ejemplo, en la inhibición de la liberación de EPO alfa y elevación de los niveles plasmáticos de la N-acetil-serilaspartil-lisil-prolina que se encarga de emparejar el reclutamiento de células hematopoyéticas pluripotentes, según Santos et al., en 2018. En nuestro estudio, el 21.4% de los pacientes tenía nefropatía hipertensiva, de los cuales nueve presentaron hiporespuesta a EPO.

Por tanto, surge la necesidad de identificar a los pacientes con anemia que sean aptos para recibir tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis y secundariamente a los que no responden de manera adecuada al tratamiento, buscando la causa que, de ser corregible, logre incrementar la Hb para corregir el estado anémico en el que se encuentre. Este estudio evidencia una elevada deficiencia absoluta de hierro y elevada pseudoresistencia a EPO (2).

Entre las limitaciones del estudio tenemos algunos datos que no se obtuvieron como el uso de medicación antihipertensiva como los bloqueadores de los receptores de la angiotensina (BRA) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) también elementos que no se midieron tales como la hepcidina , interleucinas proinflamatorias IL 6 , IFN gamma y TNF, valores de vitamina B12 y otros folatos , carnitina , dosaje de metales pesados como el aluminio y anticuerpos anti EPO, todo lo señalado de gran importancia debido a que pueden influir en la resistencia a la EPO en relación al IRE.

VI. CONCLUSIONES

La Glomerulonefritis crónica, como causa principal de la ERC, y el normo peso son característicos en la población del estudio, lo que indica una diferencia con los informes internacionales que sugieren DM e HTA como principal causa de la ERC.

En la población del estudio se determinó un 28.5% de pseudoresistencia al tratamiento con EPO, porcentaje que resulta mayor que el informado a nivel mundial.

En el grupo de IRE alta, el conteo linfocitario fue más bajo y el conteo de las plaquetas y los neutrófilos fue más alto, sin embargo, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Por lo tanto, en los pacientes del estudio estos factores no se asocian con la resistencia a la EPO.

El IRE alto se asoció independientemente con los niveles de Hb, ferritina, calcio sérico y con la concentración de hierro sérico, en pacientes con ERC en HD lo que sugiere que en estos pacientes la anemia y la inflamación crónica son factores que están asociados a la resistencia a la eritropoyetina.

En los pacientes de IRE alta se determinó una concentración significativamente menor de las reservas de hierro con respecto a los pacientes con IRE baja. Esta condición, unida a la alta concentración de ferritina y la baja Hb incrementa la probabilidad de desarrollar complicaciones cardiovasculares.

VII. RECOMENDACIONES

Se debe evaluar de forma individualizada los beneficios y riesgos del uso de los ESA, tomando en cuenta las comorbilidades y el pronóstico del paciente. Algunos factores que deberían tenerse en cuenta son el rango de caída de la concentración de Hb, la respuesta a tratamiento con hierro, el riesgo de necesitar transfusión y los riesgos relacionados a los tratamientos con ESA.

Se debe realizar un diagnóstico oportuno de la deficiencia de hierro, un monitoreo constante de Hb, además de los niveles de hepcidina para tener una clara idea de la respuesta al tratamiento con α EPO.

Se debería utilizar suplementos adicionales que contengan omega 3 y antioxidantes para contrarrestar el stress oxidativo y la inflamación crónica inherentes a la condición de un enfermo renal.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. MINSA. Analisis de la situacion de la Enfermedad Renal Cronica, 2015. 1ra ed. Lima, Perú. 2016.
2. Rodríguez MR-, Castro-D'Franchis L, Reyes-Jiménez A, López-Urtiz C. Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis. *Med Int Méx.* 2015;31:155-63.
3. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hcpidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2018;10(9).
4. Samavat S, Nafar M, Khoshdel A, Alipour- Abedi B. Factors Contributing to Erythropoietin Hyporesponsiveness Among Hemodialysis Patients: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Nephro-Urology Monthly.* 2017;In Press(In Press).
5. Lacreata G, Bucharles SGE, Sevignani G, Riella MC, Nascimento MMD. Pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients on hemodialysis: a report of two cases and a literature review. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):145-51.
6. Ghasemi F, Abdi A, Salari N, Tohidi MR, Faraji A. Comparing the effects of intravenous and subcutaneous Erythropoietin on blood indices in hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2019;9:2284.
7. Jacović S, Jovanović M, Hamzagić N, Pavlović R, Petrović D. Erythropoietin Resistance in Hemodialysis Patients. *Acta Facultatis Medicae Naissensis.* 2019;36(1):5-14.
8. Tonbul HZ, Altıntepe L, Baloğlu İ. Relationship Between Erythropoiesis-Stimulating Agent Usage and Hemoglobin Variability in Hemodialysis Patients. *Turkish Nephrology Dialysis Transplantation.* 2018;27(01):63-7.
9. Dogara LG, Hassan A, Awwalu S, Okpetu L, Waziri AD, Babadoko AA, et al. Erythropoietic Response to Anaemia of Dialysis Naive Patients with Chronic Kidney Disease in Zaria, North-West Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(2):189-94.
10. Bal Z, Demirci BG, Karakose S, Tural E, Erkmén Uyar M, Acar NO, et al. Factors Influencing Hemoglobin Variability and Its Association with Mortality in Hemodialysis Patients. *ScientificWorldJournal.* 2018;2018:8065691.
11. Santos EJJ, Hortegal EV, Serra HO, Lages JS, Salgado-Filho N, Dos Santos AM. Epoetin alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(7):e7288.

12. Masajtis-Zagajewska A, Nowicki M. Effect of atorvastatin on iron metabolism regulation in patients with chronic kidney disease - a randomized double blind crossover study. *Ren Fail.* 2018;40(1):700-9.
13. Goyal KK, Saha A, Sahi PK, Kaur M, Dubey NK, Goyal P, et al. Hecpidin and proinflammatory markers in children with chronic kidney disease: A case-control study. *Clin Nephrol.* 2018;89(5):363-70.
14. Zhong H, Zhou T, Li H, Zhong Z. The role of hypoxia-inducible factor stabilizers in the treatment of anemia in patients with chronic kidney disease. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:3003-11.
15. Reza-Zaldivar EE, Sandoval-Avila S, Gutierrez-Mercado YK, Vazquez-Mendez E, Canales-Aguirre AA, Esquivel-Solis H, et al. Human recombinant erythropoietin reduces sensorimotor dysfunction and cognitive impairment in rat models of chronic kidney disease. *Neurologia.* 2017.
16. Petruoliene K, Ziginskiene E, Kuzminskis V, Nedzelskiene I, Bumblyte IA. Hecpidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Medicina (Kaunas).* 2017;53(2):90-100.
17. Michels WM, Jaar BG, Ephraim PL, Liu Y, Miskulin DC, Tangri N, et al. Intravenous iron administration strategies and anemia management in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(1):173-81.
18. Brigandi RA, Johnson B, Oei C, Westerman M, Olbina G, de Zoysa J, et al. A Novel Hypoxia-Inducible Factor-Prolyl Hydroxylase Inhibitor (GSK1278863) for Anemia in CKD: A 28-Day, Phase 2A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(6):861-71.
19. MSc SKASMAHZM. Erythropoietin hyporesponsiveness among egyptian hemodialysis patients. *Medicine Science | International Medical Journal.* 2017;6:285-98.
20. Shiohira S, Tsuchiya K, Kataoaka H, Okazaki M, Komatsu M, Naganuma T, et al. Relationship between variations in time-dependent response to erythropoiesis-stimulating agents and mortality in hemodialysis patients: a single-center study. *Renal Replacement Therapy.* 2016;2(1).
21. de Oliveira Junior WV, Sabino Ade P, Figueiredo RC, Rios DR. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015;37(2):255-63.
22. Maruyama Y, Yokoyama K, Yokoo T, Shigematsu T, Iseki K, Tsubakihara Y.

The Different Association between Serum Ferritin and Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients Using Japanese Nationwide Dialysis Registry. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143430.

23. Yoshida T, Hayashi M. Anemia Treatment by Erythropoiesis-stimulating Agents during the 6 Months before the Initiation of Hemodialysis: Comparison of Darbepoetin Alfa and Continuous Erythropoietin Receptor Activator. *Keio J Med*. 2017;66(3):44-50.

24. Garrido P, Ribeiro S, Fernandes J, Vala H, Rocha-Pereira P, Bronze-da-Rocha E, et al. Resistance to Recombinant Human Erythropoietin Therapy in a Rat Model of Chronic Kidney Disease Associated Anemia. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1).

25. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury BD, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int*. 2014;85(1):158-65.

26. Sany D, Elsayy AE, Elshahawy Y. Hepcidin and regulation of iron homeostasis in maintenance hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(5):967-73.

27. Fernandes JC, Garrido P, Ribeiro S, Rocha-Pereira P, Bronze-da-Rocha E, Belo L, et al. Iron as the key modulator of hepcidin expression in erythroid antibody-mediated hypoplasia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:421304.

28. Carlini R, Obrador G, Campistrus N, Andrade L, Chifflet L, Bregman R, et al. The first report of The Latin American Society of Nephrology and Hypertension (SLANH) Anemia Committee in chronic hemodialysis patients. *Nefrologia*. 2014;34(1):96-104.

29. Schmidt RJ, Dalton CL. Treating anemia of chronic kidney disease in the primary care setting: cardiovascular outcomes and management recommendations. *Osteopath Med Prim Care*. 2007;1:14.

30. Nissenson AR, Fine RN. *Manual de Dialisis*. Cuarta ed. Masson E, editor. España. 2008.

31. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(3):423-35.

32. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Gorny X, Dounousi E, Mertens PR. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3081856.

33. National Kidney F. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis*

Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):884-930.

34. Fishbane S, Ross DW, Hong S. Anemia in Non-Dialysis-Dependent CKD: To Treat or Not to Treat? *Am J Kidney Dis.* 2019;73(3):297-9.

35. Saglimbene VM, Palmer SC, Ruospo M, Natale P, Craig JC, Strippoli GF. Continuous erythropoiesis receptor activator (CERA) for the anaemia of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD009904.

36. ESSALUD I-. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA ANEMIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. DICIEMBRE 2017 6-73.

37. Ishida JH, Johansen KL. Iron and infection in hemodialysis patients. *Semin Dial.* 2014;27(1):26-36.

38. Mittal A, Singh V, Chowdhary S, Moideen A, Kumar D, Maniar K, et al. The Effect of Recombinant Human Erythropoietin on Bacterial Growth: A Dual-Edged Sword. *Kidney Dis (Basel).* 2019;5(2):81-90.

39. Gerencia Central de Prestaciones de Salud GdPH. Protocolo: manejo de la anemia en el paciente en diálisis. 2009:7-14.

40. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzman M, Praena-Fernandez JM. Erythropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease. *Nefrologia.* 2012;32(3):343-52.

41. Anderson G, Frazer D. Current understanding of iron homeostasis. *American Society for Nutrition.* 2017;106:1559-66.

42. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallares V, Ojeda R, Gorriz JL, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrologia (Engl Ed).* 2018;38(1):8-12.

43. <pertuz pinzon 2021.pdf>.

44. Eckardt KU, Kim J, Kronenberg F, Aljama P, Anker SD, Canaud B, et al. Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1765-75.

45. Gilbertson DT, Ebben JP, Foley RN, Weinhandl ED, Bradbury BD, Collins AJ. Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):133-8.

46. Sermini CG, Acevedo MJ, Arredondo M. [Biomarkers of Metabolism and Iron Nutrition]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34(4):690-8.

47. Ravasi G, Pelucchi S, Trombini P, Mariani R, Tomosugi N, Modignani GL, et

- al. Hepcidin expression in iron overload diseases is variably modulated by circulating factors. *PLoS One*. 2012;7(5):e36425.
48. <perez garcia - benitez IRE 2001.pdf>.
49. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Santana-del-Pino A, Antón-Pérez G. Platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as markers of erythropoietin resistance in chronic haemodialysis patients: A multicentre cross-sectional study. *Nefrología (English Edition)*. 2020;40(3):320-7.
50. Lu X, Zhang J, Wang S, Yu Q, Li H. High Erythropoiesis Resistance Index Is a Significant Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in Chinese Maintenance Hemodialysis Patients. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:1027230.
51. Bae MN, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Association of Erythropoietin-Stimulating Agent Responsiveness with Mortality in Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143348.
52. Chait Y, Kalim S, Horowitz J, Hollot CV, Ankers ED, Germain MJ, et al. The greatly misunderstood erythropoietin resistance index and the case for a new responsiveness measure. *Hemodial Int*. 2016;20(3):392-8.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

| Título de la investigación | Pregunta de investigación | Objetivos de la investigación | Hipótesis | Tipo y diseño de estudio | Población de estudio y procesamiento de datos | Instrumento de recolección |
|---|---|--|---|---|---|--|
| Factores asociados a la resistencia de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis Centro Nefrológico Privado 2018 | ¿Cuáles son los factores asociados a la resistencia de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en un centro nefrológico privado durante el año 2018? | <p>Objetivo General: Identificar los factores asociados a resistencia a la eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis de un centro nefrológico privado durante el año 2018.</p> <p>Objetivos específicos: Describir las características sociodemográficas y antropométricas de los pacientes sometidos a HD incluidos en el estudio Determinar la incidencia de resistencia a la EPO, en base al IRE Comparar los parámetros hematológicos y bioquímicos entre los pacientes sometidos a HD con y sin resistencia a EPO Evaluar la asociación entre las variables estudiadas y la resistencia a EPO Determinar la concentración de reservas de hierro en los pacientes con resistencia a EPO en pacientes sometidos a HD</p> | Existen factores asociados a la Resistencia de Eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en un Centro Nefrológico Privado durante el año 2018. | Longitudinal Cohorte Retrospectivo Analítico | La población de este estudio será integrada por todos los pacientes que se atendieron en el centro nefrológico privado durante el año 2018 (N=94) | Ficha de recolección de datos previamente diseñada Anexo 2 |

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha ___/___/___

Institución: Universidad de San Martín de Porres – USMP

Investigador: Michael Bryant Castro Núñez

_____/_____/_____

Fecha _____

N.º de paciente

Código

Datos generales:

Fecha de nacimiento _____ / ____ / ____

Sexo:

Femenino

Masculino

Peso (Kg):

Talla (m)

IMC (Kg/m2):

Marque con X la alternativa que corresponda al paciente:

Acceso vascular:

Fístula (FAV)

Catéter venoso central de
larga permanencia CVCLP

Etiología de IRCT:

Nefropatía diabética

Nefropatía hipertensiva

Glomerulonefritis

Enfermedad renal poliquística

Otras etiologías (especificar)

Tiempo de hemodiálisis:

_____ años

Comorbilidades:

Insuficiencia cardiaca congestiva

Enfermedad arteroesclerótica cardiaca

Enfermedad vascular periférica

Accidente Cerebro vascular

Cáncer

Diabetes *mellitus*

Hipertensión arterial

Otras comorbilidades (especificar)

N.º
de
paciente

| |
|--|
| |
|--|

Código

| |
|--|
| |
|--|

| Parámetro hematológico/mes 2018 | | Ene | Feb | Mar | Abr | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Set | Oct | Nov | Dic |
|--|----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Linfocito | 10 ³ /mm ³ | | | | | | | | | | | | | | |
| Hematocrito | % | | | | | | | | | | | | | | |
| Hemoglobina | mg /dL | | | | | | | | | | | | | | |
| Hierro (Fe) | g/dL | | | | | | | | | | | | | | |
| Transferrina | mg/dL | | | | | | | | | | | | | | |
| Ferritina | mg/dL | | | | | | | | | | | | | | |
| % Saturación de transferrina (ST | % | | | | | | | | | | | | | | |
| Índice de Respuesta a Eritropoyetina (IRE) | % | | | | | | | | | | | | | | |

