

**REPUBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE AVILA**

TITULO: Caracterización de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina.

AUTOR: Dra. Yudelsy Martin Pardo.

CIEGO DE AVILA, 2017

**REPUBLICA DE CUBA
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CIEGO DE AVILA**

TITULO: Caracterización de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina.

**EN OPCION AL TITULO DE ESPECIALISTA DE PRIMER GRADO EN
NEFROLOGIA**

**AUTOR: Dra. Yudelsy Martin Pardo.
Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral.
Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez
Fernández”**

**TUTOR: Dr. Ricardo José Zabalia Pérez.
Especialista de Primer Grado en Nefrología.
Hospital General Provincial Docente “Roberto Rodríguez
Fernández”**

CIEGO DE AVILA, 2017

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo para caracterizar a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina Recombinante Humana. El universo estuvo conformado por el total de pacientes que se encontraban en el programa de hemodiálisis, que tenían anemia y recibían tratamiento con Eritropoyetina Recombinante Humana.

Para la recolección de los datos se utilizó la pancarta individual del paciente, las variables estudiadas fueron: edad, sexo, color de la piel, causas de ERC, hierro sérico, complicaciones durante el tratamiento, resistencia al tratamiento y las causas de resistencia. Para la presentación de los datos se utilizaron tablas de frecuencias y se aplicaron técnicas estadísticas para el análisis de los mismos. La ERC fue más frecuente en los mayores de 60 años (41,7 %), con igual frecuencia en ambos sexos, y predominio en la raza blanca (77,1 %), la causa más frecuente de ERC fue la Diabetes Mellitus (29,2 %), el 10,4 % hizo resistencia al tratamiento con EPO y el déficit de hierro fue responsable del 14,6 % de esta, la complicación más frecuente fue la hipertensión arterial (18,7 %).

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivos	4
Marco Teórico	5
Material y Métodos	20
Resultados y Discusión	24
Conclusiones	33
Referencias bibliográficas	34

INTRODUCCIÓN

El término genérico de enfermedad renal crónica integra a las enfermedades renales de evolución crónica dentro de la familia de enfermedades vasculares crónicas y de las crónicas no transmisibles en general, lo que permite un enfoque integrador epidemiológico, clínico y salubrista.¹

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es una entidad clínica bien identificada, la vía final común de múltiples causas etiológicas, con factores de riesgo comunes a otras enfermedades crónicas no transmisibles, pero con una característica particular: la existencia de la terapia renal de reemplazo por diálisis y trasplante renal ante el daño funcional renal irreversible. Una nueva etapa para la medicina contemporánea lo constituyó la posibilidad de mantener con vida a pacientes con una falla renal terminal. Lo que permite prolongar la vida a millones de personas y permitir a otros cientos de miles el acceder a un trasplante renal, la ERC se ha transformado en un problema de salud pública, al aceptarse pacientes en hemodiálisis con mayor grado de complicaciones, por la discapacidad que provoca y la mortalidad a ella asociada en etapa prediálisis o de terapia renal de reemplazo (TRR).^{2,3}

La enfermedad renal crónica se desarrolla como una onda expansiva a partir de la susceptibilidad genética de la persona sobre la que actúan factores sociales y biológicos. La interacción de estos elementos ocasiona un daño a nivel molecular en las células renales que afectan la función renal y a partir de estas alteraciones se desarrollan cambios fisiopatológicos que determinan las manifestaciones clínicas multisistémicas de la enfermedad.⁴

La enfermedad renal crónica es una insuficiencia multiorgánica crónica que compromete al paciente en su totalidad desde el punto de vista biológico, que genera una profunda repercusión en su psiquis y en sus relaciones sociales con importante impacto en su familia.^{3,4}

El comportamiento epidémico de la enfermedad renal crónica suscita que en un país se afecten decenas de miles o cientos de miles de personas y sus familias. Los costos humanos y del tratamiento sustitutivo de la función renal transforman el problema de individual y familiar en un problema social y político. La enfermedad renal crónica tiene una prevalencia en crecimiento continuo, es una de las enfermedades que más afecta el presupuesto de los ministerios de salud y con pobres resultados. La enfermedad renal crónica requiere un enfoque sistémico

clínico-epidemiológico e intersectorial para la prevención, el tratamiento y la rehabilitación.^{3, 4}

La anemia es un padecimiento común en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica (IRC), que cuando no recibe tratamiento, se asocia a anomalías fisiológicas que reducen la calidad de vida, interfieren con la rehabilitación y disminuyen su sobrevida.⁵

La principal causa de anemia en la enfermedad renal crónica (ERC) es el déficit en la producción de la hormona eritropoyética (EPO). Si bien la EPO se puede producir en distintos tejidos del organismo, la EPO requerida para la eritropoyesis se produce principalmente en las células endoteliales de los túbulos proximales renales. A medida que la función excretora renal se pierde, existe un descenso en la producción de EPO que se relaciona con la reducción de la filtración glomerular. La gravedad de la anemia resultante es variable, pero si no se realiza ningún tratamiento, es frecuente ver valores de hematócrito de entre el 18% y el 24% en los estadios terminales de la enfermedad renal terminal (ERT). Si bien el déficit primario de EPO es indiscutible, existen otros factores que pueden desempeñar un papel importante como coadyuvantes de la anemia. Además, los pacientes con ERT pueden desarrollar anemia por cualquiera de las otras causas que afectan a los individuos no urémicos.^{5,6}

Como síntesis hay que reconocer que la anemia asociada a la ERC (etapa IIIb, IV y V) está causada por la producción deprimida de la eritropoyetina (EPO), contribuyendo la inflamación y el stress oxidativo. Esto se puede agravar por la deficiencia de hierro que es causada por la pérdida de sangre de las pruebas de laboratorio repetidas, y ya en hemodiálisis por la sangre residual que permanece en los circuitos, el sangramiento a nivel del sitio de la punción de la fístula y de la disfunción plaquetaria urémica. Además, cuando están presentes, los desordenes hemolíticos, el hiperparatiroidismo, las deficiencias alimenticias, las toxicidades por droga y las enfermedades hereditarias exacerban la misma. La anemia renal es tolerada inicialmente gracias a los mecanismos compensadores de adaptación para preservar la llegada y utilización de oxígeno tisular.^{7,8,9}

La EPO es una hormona sialoglicoproteica elaborada, principalmente, por el riñón (90%) y en menor proporción por el hígado (10%), en respuesta a la hipoxia o la disminución de los glóbulos rojos. Actúa sobre la progenie eritrocítica como factor esencial para su crecimiento y viabilidad.^{8,9}

La identificación del agente o factor estimulante eritropoyético secretado por el riñón, su aislamiento, purificación, caracterización, clonación del gen y producción biotecnológica puesta al servicio de los pacientes, es una historia de dedicación, esfuerzos y resultados de muchos investigadores y de largos años.⁹

En el servicio de nefrología del Hospital General Docente Roberto Rodríguez Fernández se utiliza la Eritropoyetina Recombinante Humana en el tratamiento de la anemia en la Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERC-T), hasta el momento no se han realizado estudios donde se evidencie la respuesta de los pacientes en Hemodiálisis a los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE); con el presente trabajo se pretende obtener datos que permitan garantizar una optima utilización de este producto tan costoso y así disminuir los costos hospitalarios, además de que con un adecuado tratamiento y seguimiento se disminuye la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

Ante esta problemática se precisa el siguiente **problema científico**: ¿Qué caracteriza a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina?

OBJETIVOS:

General.

Caracterizar a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina Recombinante Humana que acuden al Servicio de Hemodiálisis del Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández.

Específicos.

1. Caracterizar los pacientes con ERC-T, y tratamiento con Eritropoyetina Recombinante Humana según variables demográficas.
2. Determinar las causas de ERC-T en hemodiálisis.
3. Describir las reacciones indeseables relacionadas con el uso de Eritropoyetina.
4. Determinar la respuesta al uso de la Eritropoyetina, la aparición de resistencia a su empleo y las causas.

MARCO TEÓRICO

El concepto de Enfermedad Renal Crónica (ERC) es quizás el más general y abarcador de los conceptos nefrológicos. Es útil, además, como eje conductor e integrador de las enfermedades renales y su abordaje preventivo, curativo y rehabilitador. El término enfermedad renal crónica es general para desórdenes heterogéneos que afectan la estructura y el funcionamiento renal y, tal si fuera un síndrome, agrupa a todas las enfermedades renales de evolución crónica capaces de provocarla. La evolución socioeconómica mundial, el envejecimiento poblacional y la cultura de estilos de vida negativos han provocado una emergencia de las enfermedades crónicas no transmisibles. En el marco de estas enfermedades hay un grupo que tienen los mismos factores de riesgo, comparten el daño vascular sistémico arterial y las principales complicaciones son inherentes al daño vascular, a esta familia se le ha denominado enfermedades vasculares crónicas. La componen las enfermedades cardiovascular, cerebrovascular, renal crónica, vascular periférica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, habitualmente asociadas con la obesidad. El riñón es un órgano eminentemente vascular.¹⁰

El comportamiento epidemiológico de estas enfermedades en la población mundial es como el de un témpano de hielo del que solo se tiene visualizado una pequeña parte y la mayor proporción permanece sumergida y desconocida su magnitud. Se estima que por cada paciente que llega al estadio de fallo renal de la enfermedad, con necesidad de diálisis y trasplante, existen 200 pacientes en los diferentes estadios evolutivos previos, la mayor parte sin diagnosticar. Debe considerarse que la carga principal de la enfermedad no está ubicada a nivel hospitalario sino a nivel de la atención primaria en la comunidad.¹¹

Se define la ERC como el daño estructural o funcional del riñón, evidenciado por marcadores de daño (orina, sangre o imágenes), independientemente de la causa que lo provocó, por un período igual o mayor a 3 meses o la disminución del filtrado glomerular teórico por debajo de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ de superficie corporal en ausencia de marcadores de daño renal.¹²

La clasificación y estratificación de la ERC, aceptada internacionalmente, la presenta como un proceso dinámico, el cual podemos examinar y descubrir en diferentes momentos de su evolución. Permite la evaluación y el manejo individual de los pacientes. Es un modelo conceptual de progresión del daño, que establece los factores de riesgos para su inicio y evolución; su tratamiento preventivo curativo y precoz de complicaciones. Demuestra cómo el enfermo va transitando por etapas y que, si es atendido adecuadamente, se puede evitar la progresión a otras de mayor complejidad en continuo perfeccionamiento; así, podemos afirmar que existe una

evolución en el tiempo de la enfermedad renal, una continuidad en su patogenia; conocemos cómo evoluciona, su fisiopatogenia y la afectación sistémica a los diferentes órganos provocado por la toxicidad urémica, lo que se expresa seguidamente en los estadios que caracterizan a la ERC:¹¹

Estadio I: Daño del riñón con filtrado glomerular (FG) normal o aumentado que está caracterizado por un filtrado glomerular mayor de 90 mL/min/1.73 m² con presencia de marcadores de daño renal. En esta etapa se debe establecer el diagnóstico y control estricto de la enfermedad causal, el tratamiento de la comorbilidad, un control estricto de factores de progresión y la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares.¹¹

Estadio II: Ligera disminución de la filtración glomerular que está caracterizado por un filtrado glomerular entre 89-60 mL/min/1.73 m². Los hallazgos que lo caracterizan además son la presencia de microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, hematuria glomerular u otros elementos morfológicos o imagenológicos. Los pacientes deben ser identificados a través de la pesquisa en grupos de riesgo. Se debe establecer un control estricto de la enfermedad causal acompañado de un tratamiento enérgico de los factores de progresión y estimación de la misma.¹¹

Estadio III, a partir de la cual se habla de insuficiencia renal crónica, caracterizado por una disminución moderada de la filtración glomerular subdividido en dos estadios, III-a, para pacientes con un filtrado glomerular estimado entre 59-45 mL/min/1.73 m² y III-b para aquellos con filtrado glomerular estimado entre 44-30 mL/min/1.73 m², de peor pronóstico. Fundamentalmente en la III-b se deben iniciar las medidas nefrológicas específicas entre las que se encuentran la vacunación anti-hepatitis B, la prescripción de una dieta normoproteica, el empleo de quelantes fosfato, el uso de derivados activados de la vitamina D3 y el inicio con eritropoyetina recombinante humana si es necesario. Por último se debe establecer un tratamiento enérgico de los factores de progresión y potencial agravamiento así como la estimación de la tasa de progresión.¹¹

Estadio IV: Severa disminución de la filtración glomerular que está caracterizada por un filtrado glomerular entre 29-15 mL/min/1.73 m². En esta etapa se debe comenzar

la: preparación para la terapia renal de reemplazo si se demuestra progresión así como el análisis y selección del método, y la preparación del acceso vascular.¹¹

Estadio V: Falla renal o insuficiencia renal “avanzada o terminal” que está caracterizado por un filtrado glomerular menor de 15 mL/min/1.73 m² o diálisis. Es la etapa de los métodos sustitutivos por diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal (si existe uremia).^{12,13}

En pacientes con ERC los factores de riesgo asociados con la progresión de la enfermedad son muy similares a los factores de riesgo asociados con la enfermedad cardiovascular. Uno de los propósitos de identificar precozmente a los pacientes con ERC es poder corregir y disminuir esos factores de riesgo, con la esperanza de conservar la FG y minimizar el riesgo cardiovascular. Los principales factores de riesgo son el tabaquismo, la hipertensión arterial, la hiperglucemia en pacientes diabéticos (y tal vez en pacientes no diabéticos), la hiperlipidemia, la anemia y elevadas concentraciones de fósforo en plasma. La excreción urinaria de proteína, incluso la microalbuminuria, aumenta considerablemente el riesgo de progresión de la enfermedad renal y las complicaciones cardiovasculares. Los valores de los mediadores de la inflamación, especialmente de la proteína C reactiva, están aumentados en la ERC y se asocian con alto riesgo ateroesclerótico.¹⁴

Uno de los principales desafíos de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRC-T), con necesidad de Terapia Renal de Reemplazo (TRR) es su costo creciente, debido a las tecnologías médicas y farmacéuticas empleadas en el cuidado de estos pacientes. Esto, con su impacto humano a nivel familiar y de toda la sociedad, hace que se conceptualice como una enfermedad catastrófica.¹⁵

Lo anterior permite conocer con precisión, el número de pacientes que viven en estos métodos sustitutivos, su morbilidad, su supervivencia, el grado de discapacidad y la calidad de vida de los mismos.^{16,17}

La ERC es reconocida como un problema de salud y un reto internacional, por lo que se considera como “parte central del planeamiento de la salud pública de cada estado”, por su frecuencia y demostrarse un incremento creciente. Para comprender a cabalidad la dimensión del desafío que enfrentamos, debemos establecer cuatro aspectos vinculados a la misma, a su vez, problemáticos:

I.- Magnitud real del problema: el número real de pacientes prevalentes en cualquier etapa de ERC podría afectar al 10-14% de la población adulta, con un alto grado de subdiagnóstico, se ha demostrado que solo el 1,6% de los pacientes está correctamente identificado.

II.-Prevención y abordaje integral de los grupos de riesgo y pacientes ya diagnosticados: se reconoce que el mismo no es adecuado y que los pacientes no son tratados de manera enérgica y eficaz.

III.-Necesidad creciente de capacidades dialíticas para los pacientes: la mejoría global de los sistemas de salud y la eliminación de la mortalidad debido a enfermedades infecciosas, transmisibles, unido a la mejor atención y supervivencia de las ECNT, ha provocado un cambio demográfico a nivel mundial con el envejecimiento poblacional; no aparejado a la práctica de estilos de vida más saludables y, por ello, la aparición de nuevas epidemias entre las que se encuentran la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, todas ellas causas de la ERC.^{13,18,19-23}

Las tasas internacionales de incidencia son muy variables. En América Latina, se estima en 150 nuevos pacientes por millón de población (pmp), siendo superiores a 346 pmp en Jalisco (México) y EE.UU. Por grupo de edades, los mayores de 75 años presentan tasas en EE.UU. de 1469 pmp, y en Israel de 1232 pmp. En cuanto a su causa etiológica la principal es la diabetes que alcanza en Malasia y Jalisco un 54 %, en EE.UU. y Corea en 45,6 % y 43,4 %, respectivamente. La prevalencia no es más que el total de los pacientes que permanecen vivos en diálisis en un momento determinado. Los mismos son cada vez más ancianos, con mayor número de complicaciones asociadas y gravedad en las mismas. El valor medio en América Latina es superior a 400 pmp, pero alcanza en Japón, solo en diálisis 1 857 pmp, seguida de Taiwán con 1 706 pmp y EEUU con 1 563 pmp, respectivamente.²⁴

En Brasil, según el censo realizado en 2008, se estima que existen más de 80 mil pacientes en diálisis y el Nordeste responde por 19,1 % de este total. El Sistema Único de Salud (SUS) mantiene el tratamiento de 87,2 % de los enfermos renales crónicos, siendo la hemodiálisis el tratamiento predominante, prevaleciendo en 89,4 % de los casos.²⁵

En nuestro país, una base de datos supranacional del año 2006 encuentra que la población en terapias de reemplazo renal era de 273 pmp, con un incremento de pacientes en el periodo 2001-2006 del 68,79 %, y una tasa de crecimiento en hemodiálisis de 11,5 %. Siendo la primera causa de ingreso en métodos dialíticos la diabetes mellitus para un 24 % en el 2006. La incidencia de pacientes de más de 60 años en este mismo año fue del 46 %.^{26,27}

La anemia es un padecimiento común entre los pacientes con ERC; en 1836, Richard Bright describió entre otros síntomas presentes en los pacientes renales crónicos la palidez.²⁸

A saber, se define anemia en IRC cuando, los valores de hemoglobina se encuentran por debajo 10,5 g/dL. Ésta es típicamente normocítica, normocrómica e hipoproliferativa.²⁹

Por la severidad de la anemia en hemodiálisis, era corregida con transfusiones sanguíneas con los riesgos clínicos, inmunológicos con alosensibilización provocando como consecuencia directa la hiperinmunización, con mayor posibilidad de rechazo o requiriendo más tiempo en lista de espera de trasplante renal y de transmisión de infecciones asociados.

Se ubica al déficit de Eritropoyetina (EPO) como la causa primaria de anemia, mientras que otras causas secundarias de anemia en los pacientes con IRC son:

- Déficit de hierro.
- Disminución de la absorción gastrointestinal.
- Pérdidas ocultas gastrointestinales.
- Consumo por agentes estimulantes de la eritropoyesis.
- Estado inflamatorio con liberación de citoquinas inflamatorias.
- Hiperparatiroidismo secundario.
- Fibrosis de medula ósea.
- Hemorragias.
- Acortamiento de la vida media de los eritrocitos.
- Déficit de folatos y vitamina B12.
- Intoxicación alumínica.
- Cambios en el volumen plasmático o pérdidas de sangre por rotura del dializador.^{30,31}

La presencia de anemia se hace más significativa a medida que aumentan los valores de creatinina plasmática como marcador de progresión de la IRC, evidenciándose en el estadio IV de IRC, es decir cuando el aclaramiento de creatinina es menor a 30 ml/min, más del 50 % de los pacientes presentan anemia.³⁰

Para su diagnóstico se recomienda un plan que contemple:

- Una evaluación clínica, la cual resulte útil para averiguar tanto la etiología como impacto clínico de la anemia (esta deberá incluir el estado nutricional del paciente y la dosis de diálisis recibida).
- Laboratorio completo, que debe realizarse antes de comenzar la terapia con EPO; el mismo contiene:
 - Hemoglobina (Hb).
 - Biometría hemática completa, que incluya volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), cuenta leucocitaria y diferencial, y cuenta plaquetaria.
 - Índice de reticulocitos o índice de producción de reticulocitos.
 - Estudios de ferrocínica (ferritina y porcentaje de saturación de transferrina (TSAT).
 - Descartar parasitosis: necator, ansilostoma, strongiloides, etc.
 - Proteína C reactiva (cuantitativa).

Hay estudios que sugieren agregar, en caso de haber sospechas clínicas de patología hematológica primaria (hemólisis, mielodisplasia), macrocitosis, intoxicación aluminica o pérdidas ocultas. Estos son:

- Nivel sérico de vitamina B12 y folatos.
- Test de hemólisis: haptoglobina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina, Coombs.
- Electroforesis de proteínas séricas
- Aluminio sérico
- Investigación de sangre oculta en materia fecal
- Examen de médula ósea.³²

La Eritropoyetina es una hormona sialoglicoproteica elaborada, principalmente, por el riñón (90%) y en menor proporción por el hígado (10%), en respuesta a la hipoxia o

la disminución de los glóbulos rojos. Actúa sobre la progenie eritrocítica como factor esencial para su crecimiento y de viabilidad. La eritropoyetina está formada por 166 aminoácidos, con un peso molecular de 34 000 daltons.³³

Se denomina eritropoyesis al ciclo de formación y maduración de los glóbulos rojos (GR) o hematíes. Este proceso, en el sujeto normal, ocurre a nivel de la médula ósea por diferenciación y proliferación a partir de las células madres pluripotenciales de los que derivan las unidades de colonias eritroides, linfoides y mieloides. La serie roja o eritroblástica representa del 30 al 35 % de los elementos nucleados. La maduración se inicia con el proeritroblasto, pasando por los estadios de eritroblasto basófilo, policromático y ortocromático, este expulsa el núcleo, y se torna en un reticulocito, hasta que al madurar se transforma en un GR. Para que ocurra la diferenciación y proliferación de la serie eritroide se requiere como estímulo fundamental la eritropoyetina, además de factores de la inmunidad inespecífica tales como factor estimulante de colonias granulocíticas y de macrófagos (GM-CSF), e interleuquina 3 (IL3). La maduración requiere además de otros factores aportados con los alimentos, un adecuado estado nutricional, de vitaminas, ácido fólico, B12, riboflavina, ácido ascórbico y minerales, hierro y cobre, los que aceleran el proceso. El diagnóstico etiológico de una anemia renal o vinculada a la ERC-V es un diagnóstico por exclusión de los factores mencionados, necesarios en la eritropoyesis normal, por lo cual aún en un paciente con disfunción renal no se puede olvidar su potencial carácter multifactorial.³⁴

Mecanismos íntimos de la anemia vinculada a la ERC. La fisiopatogenia se relacionan con:

1. Disminución de la vida media del GR.

- Hemólisis intracorpúscular. La toxicidad urémica se expresa por el bloqueo metabólico en la vía de la pentosa-fosfato y del glutatión intracelular, por la presencia de radicales libres o disminución de enzimas como la carnitina palmitoil transferasa. Una causa clásica, pero infrecuente es el hiperesplenismo secundario a hepatopatía crónica, y la hemosiderosis. Por

último, se señala la disminución de la actividad de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+ + \text{ATP}$ asa.

- Hemólisis extracorpúscular. Ocasionada por enfermedades asociadas como la sicklemlia, talasemia, vasculitis, etcétera; o relacionados con el paciente, por la propia uremia, el hiperparatiroidismo secundario; el empleo de fármacos de uso frecuente como sulfas, metildopa, penicilina, cefalosporinas, etcétera. Pueden ocurrir condicionadas por el propio proceder de hemodiálisis por falla en los mecanismos de seguridad del generador de diálisis; de carácter físico por lesión térmica, osmolar; de tipo mecánico por trauma de la bomba; químicas ocasionadas por contaminantes del líquido de diálisis (cloraminas, nitrato, cobre, etcétera), desinfectantes que afecten al paciente como formaldehído, glutaraldehído, ácido acético y por último bioincompatibilidad de la hemodiálisis, o subdiálisis. Las dos anteriores condicionan una tendencia a la hemólisis crónica en estos enfermos.
- Asociado y agravados por las pérdidas sanguíneas frecuentes, mantenidas y crónicas, se convierten en el factor aislado más importante, luego del déficit de EPO. Las mismas están relacionadas con las extracciones de análisis reiteradas, la predisposición al sangrado digestivo, el sangramiento exagerado o accidental del acceso vascular, la coagulación de líneas o del dializador, esta última, vía por la cual un enfermo puede llegar a perder entre 5 y 25 ml de sangre en cada proceder y por intervenciones quirúrgicas.

2. Eritropoyesis disminuida: determinada por la insuficiente producción de la hormona eritropoyetina endógena de origen renal, la existencia de déficit de los cofactores minerales, y vitamínico, madurativos, sin descartar un efecto de toxinas urémicas como contribuyente.¹³

La introducción a la práctica clínica, a partir de 1986 de la eritropoyetina recombinante humana (EPO_{rh}), la cual es biológica e inmunológicamente equivalente a la eritropoyetina endógena, se ha convertido en el más importante aporte al tratamiento de los enfermos renales crónicos, luego del advenimiento de la

diálisis de suplencia, con beneficios claros e indiscutibles, dados por la mejoría de la anemia, el aumento de la hemoglobina y la reducción en la necesidad transfusional. Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) por sus beneficios cardiovasculares y no cardiovasculares, han equiparado la calidad de vida del paciente en diálisis a la de aquellos que viven con un injerto renal exitoso.

Múltiples estudios han demostrado cómo la anemia en la ERC-T está asociada estadísticamente a un incremento de la mortalidad cuando los pacientes presentan niveles de concentración de hemoglobina inferiores a 10 g/dL (100 g/L), igualmente, se incrementa el riesgo de hospitalización y el tiempo de la misma. Las guías internacionales recomiendan el tratamiento de la anemia sintomática. La meta establecida es un rango terapéutico mínimo de 10,5 g/dl y no debe superar de 12 o 12,5 g/dl, ya que niveles superiores a ello pueden ser dañinos, en especial, en pacientes con insuficiencia cardíaca. El tratamiento con AEE en la Enfermedad Renal Crónica se debe comenzar ante la presencia de anemia sintomática, cuando la concentración de Hb permanezca por debajo de 10,5 g/dl en análisis repetidos, tanto en HD, DP o prediálisis, debiendo descartarse su causa no renal antes de iniciar el tratamiento con AEE y con hierro. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta factores como la edad y la patología basal asociada, sin sobrepasar las metas de Hb/Htc establecidas y sin alcanzarlas en base a dosis cada vez superiores de los AEE. No bajar de 10,5 g/dL. Por cada 1 g/dl de aumento del nivel de hemoglobina se reduce el riesgo de hospitalización en 14 % y de mortalidad en 18 %. Está demostrado que el nivel de hemoglobina 12-12,5 g/dl, es el óptimo y por encima del mismo no se observan beneficios adicionales y pueden observarse eventos adversos pero difícil de mantener en la práctica clínica como es reconocido. El límite superior, óptimo, de la hemoglobina y la toxicidad posible de la terapia con AEE es motivo aun de controversia, tanto en ERC IV como V.^{35,36}

En los pacientes con anemia de causa renal y sintomática, no se debe de iniciar el tratamiento si no existe un adecuado control de la presión arterial, ni en quienes presenten signos de carencia férrica marcial o funcional.

Se establecen en general dos momentos:

- Fase de ajuste de dosis o inicial: 30-40 SC y 50 EV UI/Kg/dosis para EPOrHu y 0,45 a 0,75 ug/Kg/semana para darbepoetina alfa. La dosis debe ajustarse a la evolución clínica y aumento de la hemoglobina (1 y 2 g/dL por mes), con controles periódicos cada 2 semanas. Si la Hb aumenta menos de 1 g/dL mes, se aumenta la dosis en 25 % en un tiempo de 4 a 12 semanas. Si el aumento es superior a 2 g/dL por mes, se disminuye la dosis en 25 a 50 %, o aún se puede suspender transitoriamente.
- Fase de mantenimiento: Control mensual o cada 2 meses (pacientes pre diálisis). Si durante el mantenimiento, la Hb aumenta más de 1 g/dL en dos determinaciones consecutivas, está justificado disminuir la dosis en 25 % o disminuir la frecuencia de administración. Si aparecen enfermedades intercurrentes se debe aumentar la frecuencia de los controles y ajustar las dosis, incrementándolas, en particular ante procesos infecciosos.

No se debe sobrepasar los límites establecidos de hemoglobina/hematocrito ni emplear dosis muy elevadas, superiores a 8000 UI/Kg/semanal ya que la evidencia científica demuestra que a mayor dosis de AEE necesaria para conseguir dianas de hemoglobina, mayor es el riesgo de complicaciones. Las vías de administración pueden ser intravenosa (IV), subcutánea (SC), o intraperitoneal. Por vía IV, la posología habitual es de tres dosis semanales, administradas al final de la diálisis. No se recomienda dosis superiores a 300 UI/Kg /semana. Por vía SC, los esquemas varían entre 1-3 dosis a la semana, en general. No se recomienda dosis superiores a 150 UI/Kg /semana.

El empleo Intravenoso requiere de dosis entre 30 a 50 % mayores que la SC, por lo que esta última vía disminuye de modo importante los costos asociados a su empleo.³⁷

Eventos adversos más importantes de los AEE:

- Hipertensión arterial: hasta 33 % de los enfermos pueden necesitar incrementos de la dosis de los antihipertensivos empleados, o reaparecer una hipertensión que había sido eliminada previamente. Sus principales factores

de riesgo son la hipertensión preexistente, la severidad de la anemia pre tratamiento con AEE, el rápido aumento en la hemoglobina y los riñones nativos. Su causa íntima no es totalmente conocida, estando entre otros implicada en su génesis la pérdida de vasodilatación inducida por la hipoxia, el incremento abrupto de la hemoglobina con hiperviscosidad sanguínea, el aumento del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica, el incremento de la síntesis de endotelina 1 y de la respuesta vascular a la norepinefrina, por último la relación de los eucosanoides vasoconstrictores/vasodilatadores.^{38,39,40}

- Hipercaliemia e hiperfosfatemia, han sido ocasionalmente reportados, relacionados en especial con la mejoría del apetito.⁴¹
- Riesgo de trombosis del acceso vascular empleado para efectuar la hemodiálisis, evento lógico a considerar, derivado del aumento de la Hb y la potencial hemoconcentración relacionado con el proceder de hemodiálisis, es el resultado de la existencia de una estenosis no diagnosticada en la fístula arterio-venosa.⁴²
- Convulsiones y accidente cerebro vasculares: se asocia al empleo de elevadas dosis, incrementos abruptos y en exceso los niveles de Hb.
- Disminución de los aclaramientos por la hemodiálisis, su significación es escasa o nula aún cuando teóricamente es posible, por la disminución del componente acuoso de la sangre.⁴³
- Aplasia Pura de Células Rojas inducida por EPOrHu (APCRi EPOrHu) Describe la complicación más grave secundaria de esta terapia, pese a ser muy rara. Se han demostrado anticuerpos neutralizantes contra los precursores de la hematopoyesis en los pacientes tratados. Fue reportado inicialmente en Francia, y luego en España y Reino Unido. Las características de aparición de la “epidemia” fueron el empleo de la Eprex, en su nueva formulación sin albúmina y la vía de administración SC de la anterior envasada en jeringuilla pre-llenada. Se demostró en el sobrenadante su

inmunogenicidad producto de la interrelación de la EPOrHu con el tapón de goma recubierta con resina de flúor. Su diagnóstico se establece por disminución súbita en el nivel de Hb, a un promedio superior a 1 g/dL/semana con necesidad de efectuar entre 1 a 2 transfusiones de GR por semana, con cifras normales de plaquetas y leucocitos, así como conteo absoluto de reticulocitos inferior a 10 000 por mm³. Se debe suspender todo AEE de inmediato y no emplear otro, pues existe una reacción cruzada por anticuerpos antiEPO. La respuesta de los pacientes a tratamiento esteroideo u otros inmunosupresores es buena.^{45,46,47}

- Dermopatía nefrogénica fibrosante (fibrosis nefrogénica sistémica), de causa desconocida, descrita desde 1977, pero recientemente de interés por aparecer más frecuente en la era post AEE y mejorar, al suspender al tratamiento con EPOrHu.⁴⁸
- Mortalidad por cáncer incrementada si hay antecedentes de neoplasias de pulmón, de cabeza, cuello así como de mama, ha provocado que los órganos regulatorios norteamericano y europeo hayan determinado que se establezca alertas de seguridad en las etiquetas de los AEE. Pese a ello es una indicación en la anemia inducida por quimioterapia y existe evidencia de una mejora de la supervivencia en pacientes cancerosos que recibieron EPO humana recombinante a causa de su anemia.⁴⁹

Resistencia a la EPOrHu: Se considera cuando no se logra obtener el nivel de Hb/Htc deseado, en presencia de depósitos de hierro adecuados y descartando otras causas de hiporespuesta a una dosis de EPOrHu.

Las causas de la misma son:

- Déficit de hierro marcial o déficit funcional: el primero con ferritina e IST bajos y el segundo con hierro de depósito adecuado (IST baja con Ferritina normal o alta)
- Déficit de co-factores de la maduración: ácido fólico, vitamina B12, cobre, zinc, fosfatos.

- Trastornos hematológicos: hemoglobinopatías (talasemia, anemia de células falciformes), mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos.
- Bioincompatibilidad de la hemodiálisis o hemodiálisis insuficiente.
- Nutricional: hipoalbuminemia, vinculada o no a estado micro inflamatorio.
- Condiciones inflamatorias agudas o crónica clínicas, pero en especial subclínica, caracterizada por la presencia de la proteína C reactiva elevada, con bloqueo reticuloendotelial del hierro.
- Intoxicación por aluminio: induce defectos en el empleo de hierro o interfiere en su disponibilidad.
- Hiperparatiroidismo: fibrosis medular en general asociada a elevados niveles de hormona paratiroidea.
- Otras: hipotiroidismo, hemólisis, hiperesplenismo, empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, quimioterapia, o radioterapia.

Por último, luego de su análisis exhaustivo, puede ser considerada la valoración por un hematólogo y la realización de una biopsia de médula ósea.

Adyuvantes a la terapia con AEE

Terapia con Hierro: Debemos recordar que en la uremia la absorción digestiva de hierro es insuficiente, en especial si existe un nivel de ferritina mayor a 50 ng/l. En los pacientes sin diálisis se puede iniciar con sales de hierro por vía oral entre 200 a 800 mg de hierro elemental/día. En los pacientes en diálisis la vía IV es la óptima, entre 50-100 mg/semanal. Existe el peligro de la sobrecarga de hierro, se debe suspender su administración cuando la ferritina es superior a 500 ng/l. El exceso de hierro celular tiene un papel importante en numerosos estados patológicos; provoca hemosiderosis, disfunción cardíaca y hepática, e incrementa la oxidación y predispone a infecciones.

Otros adyuvantes no han demostrado evidencia de alto grado pero forman parte de los elementos integrales de trabajo con estos enfermos tales como una dosis de hemodiálisis adecuada y óptimo estado nutricional, el empleo de vitaminas a dosis farmacológicas: B12 1 mg/semana y ácido fólico 2 mg/semana, vitaminas C sin sobrepasar por vía oral la cantidad de 60 mg/día. En pacientes sometidos a nutrición parenteral considerar el déficit de cobre.

- L-Carnitina: pese a reportes en dicho sentido de cómo seleccionar a los enfermos para su empleo, no es concluyente la utilidad de su administración, 20 mg/kg IV al final de cada sesión de HD.

- Acido ascórbico, en especial, ante déficit funcional de hierro, vigilando de cerca los niveles de oxalato, el tiempo de administración y la duración del tratamiento, se preconiza el empleo de 300 mg 3 veces/semana post diálisis.

- Decanoato de Nandrolone, en la era pre AEE, era de elección pero sus eventos adversos lo limitan y actualmente no se recomienda en las guías de buenas prácticas para su uso.

- Empleo de derivados de la vitamina D, se ha señalado mejora la anemia y reduce las necesidades de AEE.

En Cuba luego de 10 años de desarrollo básico, preclínico y de los ensayos clínicos en humanos comparativos con la EPOrHu innovadoras y líderes en los mercados internacionales, el Centro de Inmunología Molecular (CIM), obtuvo una formulación nacional, por la tecnología del ADN recombinante, en 1997 y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en el 2004, con publicaciones para su aval. En 2008 se efectuó el ensayo clínico que permitió el registro de una nueva formulación de EPOrHu cubana sin albumina en fase de generalización. Todas ellas registradas por el órgano regulatorio nacional de medicamentos.³⁷

El 14 de junio 1998 se inició el ensayo clínico comparando la EPOrHu cubana, con Recormon, sin albúmina, líder en el mercado. Este estudio demostró que la EPOrHu cubana aplicada en 24 pacientes y durante nueve meses, al ser comparada con la EPOrHu de referencia, alemana, Neo-recormon tenía un comportamiento similar en cuanto a su eficacia en la corrección de la anemia renal, seguridad y beneficios cardiovasculares.^{50,51,52}

El comportamiento de los niveles de hematocrito inicial-final para Neo-Recormon pasó de 22,6 V % a 31,0 V % con una dosis final de EPOrHu de $25,8 \pm 12,4$ UI/Kg./dosis. Para la EPOrHu cubana el comportamiento del Htc, de 21,8 V % a 31,4 V % con una dosis final de EPOrHu de $25,8 \pm 15,3$ UI/Kg./dosis. Los beneficios cardiovasculares demostrados luego de nueve meses con la EPOrHu cubana estuvieron dados por la demostración al ecocardiograma de una mejoría de la hipertrofia ventricular izquierda en un 18 % y en la prueba ergométrica por un incremento en el tiempo de ejercicio en un 26 %, del consumo de oxígeno en un 30 %, de la capacidad funcional en un 15 % y de la resistencia al ejercicio en un 8 % y disminución en el grado de fatiga física en un 18 %. Los beneficios sobre hormonas

seleccionadas fueron publicados igualmente. Ya en el año 2000 estaba generalizada a todo el país de manera gratuita para el empleo de todos los pacientes que la requiriesen en planes dialíticos. La eficacia de su extensión en los pacientes en el INNEF fue motivo de publicación en el 2003.^{51,53}

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal prospectivo para caracterizar a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina Recombinante Humana que acuden al Servicio de Hemodiálisis del Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández, de Morón, en el período comprendido desde junio 2015 hasta enero del 2017.

El universo estuvo conformado por el total de pacientes que se encontraban en el programa de hemodiálisis, que tenían anemia y recibían tratamiento con Eritropoyetina Recombinante Humana, mediante un muestreo no probabilístico de tipo intencional.

Criterios de inclusión

- Pacientes asistidos por la unidad dialítica del Servicio de Nefrología, mayores de 18 años con ERC-T en Hemodiálisis periódica que tenían anemia y recibían tratamiento con Eritropoyetina Recombinante Humana.

Criterios de exclusión

- Cifras de hierro sérico por debajo de 9 $\mu\text{mol/L}$

Criterios de salida

- Traslado a otra Unidad de Hemodiálisis.
- Fallecimiento.

Métodos empíricos

- **Análisis de documentos:** Pancarta Individual del paciente y de la Historia Clínica Individual para caracterizar a los pacientes tratados con Eritropoyetina.
- **Observación:** Con el objetivo de determinar la evolución del paciente con el uso de la Eritropoyetina.

Operacionalización de las Variables:

Variable	Tipo	Categorías
Edad	Cuantitativa Continua	18-29 años 30-39 años 40-49 años 50-59 años 60 y mas años
Sexo	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Color de la piel	Cualitativa Nominal	Blanca Negra
Causas de Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa Ordinal	Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Glomerulopatías primarias, Nefropatías obstructivas, Enfermedad renal poliquística, Malformación congénita, Otras.
Complicaciones por el tratamiento con EPO	Cualitativa Ordinal	Infecciones, Hipertensión arterial, Trombosis del acceso vascular, Déficit de hierro, Hiperfosfatemia.
Resistencia al tratamiento	Cualitativa Ordinal	No resistente: Hemoglobina mayor o igual de 10,5 g/dl, sin

con Eritropoyetina		variación en el rango de dosis de Eritropoyetina y sin necesidad de transfusiones. Resistente: Hemoglobina por debajo de 10,5 g/dl con variaciones en el rango de dosis de Eritropoyetina y/o necesidad de transfusiones.
Causas de la resistencia al tratamiento	Cualitativa Ordinal	Déficit de hierro Nutricional (hipoalbuminemia). Condiciones inflamatorias agudas o crónica clínicas (caracterizada por la presencia de la proteína C reactiva elevada, con bloqueo reticuloendotelial del hierro) Uso de IECA Diálisis insuficiente

Se realizó hierro sérico a todos los pacientes antes de comenzar tratamiento con EPOrHu y se inició el tratamiento cuando los valores eran superiores a 9 $\mu\text{mol/L}$.

A todos los pacientes se les administró una dosis inicial de EPOrHu de 50 EV U/Kg/dosis, en tres dosis semanales, administradas al final de la diálisis. La dosis se ajustó a la evolución clínica y al aumento de la hemoglobina (1 y 2 g/dL por mes), con controles periódicos cada 2 semanas. Si la Hb aumentó menos de 1 g/dL mes, se aumentó la dosis en 25 % en un tiempo de 4 a 12 semanas. Si el aumento fue

superior a 2 g/dL por mes, se disminuyó la dosis en 25 a 50 %. Si durante el mantenimiento, la Hb aumentó más de 1 g/dL en dos determinaciones consecutivas, se disminuyó la dosis en 25 %. La dosis máxima total que se utilizó fue de 8000 UI/Kg/semanal.

El suplemento de hierro fue administrado por vía endovenosa a una dosis entre 50-100 mg/semanal.

A todos los pacientes se les realizó Proteína C reactiva para determinar la presencia o no de estado inflamatorio agudo o crónico.

Evaluaciones efectuadas: La evaluación inicial en la semana cero; posteriormente a los 3, 6, 9 y a los 12 meses que fue la evaluación final.

Aspectos éticos:

Por incluir seres humanos la misma se realizó de acuerdo con los principios de la bioética médica: el respeto a la persona, la beneficencia, la no-maleficencia y justicia. Guiada por las declaraciones de principios internacionales, como es la Declaración de Helsinki.

Procesamiento de datos

Para su análisis se confeccionaron tablas, además se realizaron técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencia, porcentajes). Toda la información que se obtuvo durante esta investigación, se volcó en una base de datos de Microsoft Excel y se tabuló para su presentación. Para su análisis se utilizó el software estadístico SAS.

RESULTADOS Y DISCUSION

Tabla 1. Distribución de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal tratados con Eritropoyetina que acuden al Servicio de Hemodiálisis del Hospital General Provincial Docente Roberto Rodríguez Fernández, de Morón, en el período comprendido desde junio 2015 hasta enero del 2017, según edad y sexo.

Grupos de edad en años	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
18-29	2	4,2	1	2,1	3	6,2
30-39	2	4,2	4	8,3	6	12,5
40-49	3	6,2	7	14,6	10	20,8
50-59	4	8,3	5	10,4	9	18,8
60 y mas	13	27,1	7	14,6	20	41,7
Total	24	50	24	50	48	100

Fuente: Pancarta Individual del paciente en Hemodiálisis.

En la Tabla 1 se distribuyen los pacientes según grupos de edad y sexo, el 41,7 % de los pacientes se encontraba en el grupo de edad de 60 y más años, con el mismo comportamiento en ambos sexos.

La enfermedad renal crónica puede ocurrir a cualquier edad, aunque la prevalencia se incrementa con la edad, siendo mayor en los grupos de edades más envejecidos, principalmente en los países desarrollados. En estudios realizados en Estados Unidos por Saydah, según los grupos de edades, se reportó una prevalencia en la población de más de 60 años de (39,4 %).⁵⁵ El USRDS informa una prevalencia de más del 40 %.⁵⁷ Contribuyen a esta mayor prevalencia de enfermedad renal crónica en las edades avanzadas, el envejecimiento poblacional por incremento de la expectativa de vida, la declinación de la tasa promedio del filtrado glomerular relacionado con la edad de 0,75 mL/min/1,73 m² a 1,00 mL/min/1,73 m² cada año

después de los 40 años de edad y el incremento de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial en estas edades.⁵⁸ En estudio publicado por el Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia más del 55% de los pacientes con falla renal se encuentran por encima de los 50 años de edad.⁵⁹

En el estudio Excerpt IV no se encontró un predominio de acuerdo al sexo.⁶⁰

En estudio realizado por Corish en el 2003 en población adulta de los Estados Unidos encuentra una prevalencia similar en ambos sexos.⁶¹

En trabajo realizado en Cuba por Gutiérrez encuentra que el 48.76 % era del sexo femenino y 51.24 % del sexo masculino.⁶²

Tabla 2. Distribución de los pacientes según edad y color de la piel.

Grupos de edad en años	Color de la piel				Total	
	Blanco		Negro			
	No	%	No	%	No	%
18-29	2	4,2	1	2,1	3	6,2
30-39	3	6,2	3	6,2	6	12,5
40-49	8	16,7	2	4,2	10	20,8
50-59	7	14,6	2	4,2	9	18,8
60 y mas	17	35,4	3	6,2	20	41,7
Total	37	77,1	11	22,9	48	100

En la tabla 2 se distribuyen los pacientes según grupos de edades y el color de la piel, se observa que el 77,1 % de los pacientes eran de raza blanca.

En estudio sobre enfermedad renal crónica realizado por Martin y colaboradores encuentra que el 99 % de los pacientes eran de raza blanca.⁶³

Algunos trabajos plantean que las personas de raza negra poseen el doble de probabilidades de ERC que los blancos, ellos subrayan que las poblaciones más pobres están en mayor riesgo de enfermedad renal crónica, como son las minorías étnicas en los países ricos, como los negros y asiáticos en Reino Unido; negros, hispanos y nativos americanos en Estados Unidos, y los indígenas australianos, los aborígenes de América del Sur, los maoríes del Pacífico e isleños del Estrecho de Torres, en Nueva Zelanda.⁶⁴

La población negra de Estados Unidos es más afectada que la blanca, se plantea que esto guarda relación con factores socioeconómicos e inequidades en el acceso a los servicios de salud.^{54,65}

Tabla 3. Distribución de los pacientes según causas de Enfermedad Renal Crónica.

Causas de ERC	No	%
Diabetes Mellitus	14	29,2
Hipertensión Arterial	11	22,9
Glomerulopatias primarias	6	12,5
Nefropatía Obstructiva	2	4,2
Enfermedad renal poliquística	5	10,4
Nefritis Lupica	1	2,1
Malformación Congénita	2	4,2
No Precisada	7	14,6
Total	48	100

En la tabla 3 se distribuyen los pacientes según la etiología de la ERC, las causas más frecuentes son la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial (29,2% y 22,9%) respectivamente. En el 14,6% no se logro precisar la causa de la ERC.

La diabetes mellitus y la hipertensión arterial, son las principales causas de enfermedad renal crónica en los países desarrollados y en muchos de los países en vías de desarrollo, asociado al envejecimiento poblacional, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. En estudio realizado por Jha, la Diabetes Mellitus alcanza en Malasia y Jalisco un 54 %, en EE.UU. y Corea en 45,6 % y 43,4 % respectivamente.^{24,66,67} En Cuba en 2006 el estudio de Alfonso reporta una prevalencia de 24 % de diabéticos en método depurador.⁶⁵

En Chile en el 2013, según Poblete, de 11 200 pacientes en hemodiálisis 2 912 (21,6 %) no tenían una causa filiada de enfermedad renal Crónica y en Estados Unidos en el 2010 fue el 4,3%.⁵⁴ Esto ocurre en la generalidad de los países debido a que un porcentaje de los pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal no son diagnosticados tempranamente ni han tenido un seguimiento especializado por un nefrólogo y son diagnosticados tardíamente en etapas avanzadas de la enfermedad.⁶⁸

Alvo encuentra que sólo 4 pacientes no respondieron con un incremento del hematocrito a la administración de hierro intravenoso, uno de ellos tuvo una hemorragia digestiva intercurrente, uno un síndrome febril prolongado de más de seis meses de evolución y dos hematocrito inicial de 33% y 38% donde no se espera una mayor alza. Las pérdidas de sangre derivadas de la hemodiálisis, los exámenes de laboratorio y las frecuentes pérdidas de sangre por vía digestiva en estos pacientes suman 1,5 a 2 g de hierro elemental en el año. Por otra parte, la mala tolerancia gástrica, el bloqueo de la absorción intestinal del fierro oral asociado al uso de antiácidos y bloqueadores de la secreción gástrica hacen imposible que los suplementos orales de fierro logren impedir la ferropenia.⁶⁹

Fudin en Israel encuentra que el 59 % de los pacientes tratados con hierro parenteral logran un hematocrito igual o superior al 30%.⁷⁰

Hay que recordar que las demandas del hierro disponible aumentan cuando se introduce la EPOrHu, de manera que, se ha estimado, que en los tres primeros meses de tratamiento con EPOrHu, se necesitan unos 1.000 mg de hierro suplementario de los cuales unos 400 mg son solo para reemplazar las pérdidas sanguíneas.⁷¹⁻⁷⁵

Siendo la disponibilidad de hierro uno de los mayores determinantes de la respuesta a EPOrHu, la combinación de EPOrHu + hierro tendría una mejor respuesta. A pesar de ello, se requiere una adecuada evaluación de la cantidad de hierro que debe administrarse, a fin que éste contribuya a aumentar la eficacia de la EPOrHu sin promover el crecimiento de células tumorales ni deteriorar mecanismos inmunológicos.⁷⁶⁻⁷⁸

Tabla 4. Respuesta al tratamiento con Eritropoyetina.

Respuesta al tratamiento	No	%
Resistente	5	10,4
No Resistente	43	89,6
Total	48	100

En la tabla 4 se distribuyen los pacientes según la respuesta al tratamiento con EPOrHu en resistentes y no resistentes, el 10,4% de los pacientes tuvo resistencia al tratamiento.

Una respuesta inadecuada al tratamiento se puede ver en el 10% de los pacientes con IRC. Esto se evidencia dado que alrededor del 90% de los pacientes que la reciben, responden con un significativo aumento de la concentración de Hb. El resto, muestra una respuesta subóptima, ya sea por los bajos niveles de concentración de Hb conseguido, a pesar de las altas dosis de EPOrHu administradas; como por pérdida de respuesta a la droga, anteriormente satisfactoria.⁷⁹

En estudio realizado por Alvo encuentra que sólo 4 pacientes no respondieron con un incremento del hematocrito a la administración de hierro intravenoso, uno de ellos tuvo una hemorragia digestiva intercurrente, uno un síndrome febril prolongado de más de seis meses de evolución y dos hematocrito inicial de 33% y 38% donde no se espera una mayor alza. Las pérdidas de sangre derivadas de la hemodiálisis, los exámenes de laboratorio y las frecuentes pérdidas de sangre por vía digestiva en estos pacientes suman 1,5 a 2 g de hierro elemental en el año. Por otra parte, la mala tolerancia gástrica, el bloqueo de la absorción intestinal del hierro oral asociado al uso de antiácidos y bloqueadores de la secreción gástrica hacen imposible que los suplementos orales de hierro logren impedir la ferropenia.⁶⁹

La falta de respuesta puede obedecer a diversos factores que, independientemente o combinados, imposibilitan una adecuada respuesta al tratamiento, obligándonos a su identificación para neutralizar su efecto o para suspender la EPOrHu y buscar otras alternativas terapéuticas.⁸⁰

En estudio realizado por De Prato, de los 59 pacientes que acuden al servicio de nefrología de la clínica Fresenius Medical Care, 40 de ellos mostraron ser resistentes

al tratamiento con EPOrHu y 19 no mostraron resistencia a dicho tratamiento. Mientras que de los 47 pacientes que acuden al servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, 41 de ellos mostraron ser resistentes al tratamiento con EPOrHu y 6 de ellos no. Expresado en porcentaje esto seria, de un total de 59 pacientes de Fresenius Medical Care, un 67.79% demuestran hiporrespuesta a la EPOrHu y de un total de 47 pacientes del Sanatorio de la Mujer, un 87.23%.⁷⁸ Esto se contrapone con estudios realizados previamente por Guerrero, donde se explica que el porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento con EPOrHu es del 10%.^{80,81}

Tabla 5. Causas de resistencia al tratamiento con Eritropoyetina.

Causas de resistencia	No	%
Déficit de hierro	7	14,6
Infecciones	3	6,2
Uso de IECA	1	2,1
Diálisis insuficiente	1	2,1
Total	12	25,0

En la tabla 5 se distribuyen las causas identificadas de resistencia al tratamiento con EPOrHu, la más frecuente fue el déficit de hierro para el 14,6%, seguido de las infecciones (6,2%).

En estudio realizado por el Consejo de Salubridad General de México se observó que menos de un 5% de los pacientes tratados mostraban una resistencia total o parcial al tratamiento, entre las que destacaban de forma más importante la deficiencia de hierro, pérdidas sanguíneas, infecciones, neoplasias, hemólisis y deficiencias nutricionales o vitamínicas.⁸²

La ferropenia constituye, a no dudarlo, la causa más frecuente de resistencia relativa al tratamiento. Las pérdidas de sangre en el circuito extracorpóreo, las extracciones repetidas de sangre, las menstruaciones abundantes y sobre todo las perdidas gastrointestinales insensibles pueden contribuir al déficit de hierro.^{83,84}

En estudio realizado por Lopez Gomez corrobora que procesos inflamatorios agudos o crónicos pueden dar lugar a una disminución de la acción de la EPOrHu. Así, se ha descrito una mala respuesta en pacientes en diálisis portadores de artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico o enfermedades inflamatorias intestinales crónicas. En algunos casos, el hallazgo de niveles elevados de reactantes de fase aguda, como el fibrinógeno sérico o la proteína C reactiva, pueden sugerir la existencia de un proceso inflamatorio intercurrente que pueda estar condicionando una menor respuesta a la EPOrHu.^{85,86}

Algunos fármacos han sido relacionados con una menor respuesta a la EPOrHu. Según Kamper los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pueden agravar la anemia de pacientes con insuficiencia renal o portadores de un trasplante renal. Parece que algunos de los productos del metabolismo de los IECA podrían actuar inhibiendo la eritropoyesis en fases precoces, dando lugar a una disminución en la respuesta a la EPOrHu. Este potencial efecto inhibitorio ha dado lugar a la utilización de IECAs en pacientes que desarrollan una eritrocitosis post-trasplante renal, que al parecer puede estar mediado por factores de crecimiento, tipo IGF-171.^{87,88}

Recientemente, Ifudu y cols.⁸⁹, han demostrado que el incremento de la dosis de diálisis en pacientes con anemia que están tratados con EPOrHu puede dar lugar a un aumento significativo en el hematocrito, sin modificar las dosis de EPOrHu. Sin embargo, es importante destacar que en esta serie de pacientes estudiados, el porcentaje de reducción de urea inicial era del 60%, claramente por debajo de los valores adecuados recomendados del 65%, de lo que también se puede deducir que una dosis inadecuada de diálisis se puede asociar a una pobre respuesta a la EPOrHu, sin que esto quiera decir que pacientes bien dializados, con Kt/V superior a 1,2, a los que se aumenta la dosis de diálisis, vayan a mejorar su nivel de hemoglobina.⁹⁰

Se ha demostrado una correlación entre los niveles altos de hormona paratiroidea y una pobre respuesta a la EPOrHu, que mejora tras la paratiroidectomía. Los mecanismos por lo que la paratohormona produce esta resistencia incluyen el efecto toxico sobre los progenitores eritroides medulares, aumento de la hemolisis y fibrosis de la medula ósea secundaria a osteítis fibrosa. La ingesta de quelantes del fosforo que contienen aluminio puede provocar hiperalbuminemia, que dificulta la absorción intestinal del hierro por mecanismo competitivo y además inhibir la incorporación de hierro a la hemoglobina. La deficiencia de Vitamina B6, B12 y acido fólico contribuyen a disminuir los efectos de la EPOrHu.⁹¹

Tabla 6. Complicaciones durante el tratamiento con Eritropoyetina.

Complicaciones	No	%
Hipertensión Arterial	9	18,7
Déficit de hierro	3	6,2
Trombosis del injerto vascular	1	2,1
Hiperfosfatemia	2	4,2
Total	15	31,2

En la tabla 6 observamos las complicaciones derivadas del tratamiento con EPOrHu, 9 pacientes, para el 18,7% presentaron hipertensión arterial, el 6,2% tuvo un déficit de hierro durante el tratamiento.

La serie de Eschbach, en 1989, 11 (65%) de 17 pacientes tratados desarrollaron hipertensión arterial y requirieron ajuste del antihipertensivo que ya recibían.⁹²

La aparición de hipertensión arterial o el empeoramiento es la complicación más importante en los pacientes que reciben tratamiento con EPOrHu.^{93,94}

En un estudio multicéntrico, publicado en 1995, que incluyó a 266 pacientes tratados con EPOrHu, la incidencia de hipertensión o empeoramiento atribuible al tratamiento fue del 25%⁹⁵⁻⁹⁷. En estudio multicéntrico similar realizado en España a 34 pacientes sólo el 6% necesitó iniciar o aumentar la dosis de tratamiento antihipertensivo⁹⁸.

Se cree que la hipertensión arterial depende de un aumento en el volumen sanguíneo, en la viscosidad de la sangre, cambios secundarios en la síntesis de óxido nítrico, aumento del calcio intracelular, de la producción de catecolaminas, y a un efecto vasopresor directo dependiente de la hormona. Se han reportado cifras cercanas al 30% de HTA en tratamientos con esta hormona. No parecen existir diferencias entre pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Resulta especialmente interesante constatar que el aumento del hematocrito después de transfusiones sanguíneas no se asocia a HTA, como tampoco la elevación de la hemoglobina en respuesta al hierro endovenoso, existiendo comunicaciones de HTA

en relación a la EPO en pacientes con depósitos insuficientes de fierro y previo al aumento de la hemoglobina.^{99,102}

Se ha descrito un aumento en la incidencia de episodios trombóticos en fístulas (puede ser contribuyente la existencia de una estenosis no diagnosticada en la fístula arterio-venosa) y sobre todo en injertos arteriovenosos durante el tratamiento con EPO. La EPO puede tener directa o indirectamente un aumento en la actividad procoagulante, entre los factores implicados están el aumento de hematocrito, aumento de la agregación plaquetaria, disminución de la proteína C-S.^{103,104}

La hipercaliemia e hiperfosfatemia, han sido ocasionalmente reportados, relacionados en especial con la mejoría del apetito. Las convulsiones y accidente cerebro vasculares se asocian al empleo de elevadas dosis, incrementos abruptos y en exceso los niveles de Hb.¹⁰⁵⁻¹⁰⁸

CONCLUSIONES

- 1- La Enfermedad renal crónica fue más frecuente en los mayores de 60 años, y en los pacientes de raza blanca, sin predilección en cuanto al sexo.
- 2- Las causas más frecuentes de ERC fueron la Diabetes Mellitus y la Hipertensión arterial.
- 3- El 10,4 % de los pacientes tuvo resistencia al tratamiento con Eritropoyetina humana recombinante.
- 4- La primera causa de resistencia al tratamiento con Eritropoyetina humana recombinante fue el déficit de hierro.
- 5- La complicación más frecuente durante el tratamiento fue la Hipertensión arterial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Almaguer, M., Herrera, R., Orantes, C. M. (2014). Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Agricultural Communities. MEDICC Rev, 16(2), 9-12.
- 2- Schoolwerth AC, Engelgau MM, Hostetter TH, Rufo KH. Chronic kidney disease: a public health problem that needs a public health action plan. Prev Chronic Dis. 2006; 3: A57-A60.
- 3- Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet. 2005; 365: 331-340
- 4- Cueto, A. M., Cortés, L., Martínez, H. R., Rojas, E. (2013). Enfermedad renal crónica temprana. Prevención diagnóstico y tratamiento. Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V.
- 5- Alarcon MC, et al. [Hormone therapy with estrogen patches for the treatment of recurrent digestive hemorrhages in uremic patients]. Nefrologia 2002;22(2):208-209.
- 6- Boven K, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. Nephrol Dial Transplant 2005;20(Suppl 3):iii33-40.
- 7- Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ: Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care. 2001; 24: 495-499.
- 8- Hernandez Herrera G., Martin Calvo C., Aljama Garcia P. Anemia de la insuficiencia renal crónica. En: Valderrábano F. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson, 1998. 667-680
- 9- EscHbach JW, Funk DD, Adamson J, Kuhn K, Scribner BH, Finch CA. Erythropoiesis in patients with renal failure undergoing chronic dialysis. N Engl J Med. 1997; 276:653-658
- 10- Alfonzo Guerra, Jorge P. nefrología. Editorial ciencias medicas. 2016. Parte II Nefrología clínica 1 capítulo 8 Enfermedad Renal Crónica: Enfoque Sistémico Epidemiológico-Clinico e <intersectorial. Raúl Herrera Valdés pag 102-129.
- 11- Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2005; 67: 2089–2100

- 12- Kidney Disease Improving Global Outcomes Conference proposes changes to Chronic Kidney Disease Classification, but not to the Definition. Nephrology Times. 2009; 2 (12): 9–10
- 13- Perez-Oliva Díaz J F. Eficacia de la Eritropoyetina Recombinante Humana, sin albúmina, cubana, en pacientes en hemodiálisis iterada Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Ciudad Habana 2010
- 14- Initiative (KDOQI): www.kdoqi.org
- 15- Smith GL, et al. Serum urea nitrogen, creatinine, and estimators of renal function. Mortality in older patients with cardiovascular disease. Arch Intern Med 2006;166:1134-1142.
- 16- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of heart disease--United States, 2005. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(6):113 118
- 17- Pérez-Oliva J. F., Pérez Campa R, Herrera R, Almaguer M, Mármol A.: Current status in ESKD in Cuba. Nefrología 2005; 25(6): 234-237
- 18- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007; 298(17): 2038-2047
- 19- Foley RN, Murray AM, Li S Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998–1999. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 489–495
- 20- Perazella MA, Khan S. Increased mortality in chronic kidney disease: a call to action. Am J Med Sci. 2006; 331:150-153
- 21- Phrommintikul A. Haas S.J, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentration in anaemic patients with Chronic Kidney Disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 381-388
- 22- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al., for the TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009; 361:2019-2030
- 23- Valderrábano F. Erythropoietin in cronic renal failure. Kidney Int. 1996; 50: 1373-1391

- 24- US. Renal Data System. USRDS 2008 Annual data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 2008 CD room.
- 25- Barbosa IV, Maia SF, Melo EM, Studart RMB, Lima FET, Carvalho ZMF. Conocimiento de los profesionales de enfermería sobre la eritropoyetina Rev Esc Enferm USP 2011; 45(3):617-23
- 26- Pérez-Oliva JF, Herrera R, Almaguer M. ¿Cómo mejorar el manejo de la Enfermedad Renal Crónica? Consideraciones y recomendaciones prácticas. Rev Hab C. Médicas. 2008; 10: 5-10
- 27- Proyecciones Salud 2015 en Cuba. Disponible. En: <http://www.infomed.sld.cu>. Consultado octubre 2016.
- 28- Eschbach J, Adamson J: Anemia of end-stage renal disease (ESDR). Kidney Int 1985; 28:1-5
- 29- P. Sánchez-Borque, A. Sánchez-Casajús, "Tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis", Artículo de Revisión, Sedyt, España, año 2005, págs.73-82.
- 30- Obrador Vera GT, M.P.H et al, "Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica Sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica", Fundación Mexicana del Riñón, 1era edición, Abril 2012, Pág. 106-127.
- 31- Demicheli HE "La anemia en prediálisis" Revista de la Sociedad Argentina de Nefrología, Año 2007, Vol.5, Nro.3 supl. Pág. 24-28
- 32- Lombardo ME, "Eritropoyetina en la anemia" Revista de la Sociedad Argentina de Nefrología, Año 2007, Vol. 5, Nro. 3 supl., Pág. 7-10
- 33- Gutmann FD; Schwartz JC. Pathogenesis of anemia secondary to chronic renal failure. En: Garnick MB Ed. Erythropoietin in clinical practice. New York: Marcel Dekker 1990; 105-140.
- 34- Roman Rodriguez, Y. Monografía de ior® EPOCIM. CIMAB S.A, abril 2013.
- 35- Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D. CREATE Investigators: Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med 2006; 355:2071-2084

- 36- Sczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, Patel UD, Singh AK. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74:791-798.
- 37- Pérez-Oliva Díaz, JF, Magrans Buch, C, Herrera Valdés R. Vargas Batista, A, Saurez Martínez, G, Piedra Sierra, P. Guía de tratamiento de la anemia provocada por la enfermedad renal crónica con agentes estimulantes de la eritropoyesis para la Buena Práctica Clínica. Cuba 2013.
38. Koulouridis I, Alñfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a meta regression analysis. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):44-56.
39. Bennet CI, SpiegelDM, Macdougall IC, Norris L, Qureshi ZP, et al. A review of safety, efficacy, and utilization of erythropoietin, darbepoetin, and peginesatide for patients with cancer or chronic kidney disease: a report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(8):783-96.
- 40- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:S11–S145
- 41- European Best Practice Guidelines (EBPG). Disponible en <http://www.kdigo.com>. Consultado enero 2008.
- 42- Ortega L.M, Contreras G. El impacto clínico de los efectos fisiológicos de la eritropoietina (EPO) y de los agentes estimulantes de la eritropoietina en la incidencia de malignidad, trombosis e hipertensión: mas allá de la anemia *Nefrología* 2009;29(4):288-294
- 43- United Kingdom Renal Association. Disponible en [Htctp://www.kdigo.com](http://www.kdigo.com). Consultado octubre 2016.
- 44- Daugirdas John T. Manual de Diálisis 4th Edition 2008 Wolters Kluwer Health España, S.A., Lippincott Williams & Wilkins cap 32 Alteraciones Hematológicas Steven Fishbane pag 383-397
- 45- Bennett CL. Pure red-cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351(14):1403-1408.
- 46- Boven K, et al. Epoetin-associated pure red cell aplasia in patients with chronic kidney disease: solving the mystery. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(3):33-40.

- 47- Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Daha MR, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1215-1222.
- 48- Swaminathan S, et al. Nephrogenic fibrosing dermopathy is linked to high dose erythropoietin therapy [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:480A.
- 49- Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4996–5010
- 50- Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R Eficacia del tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana cubana. *Rev Hab C. Médicas.* 2003; 10: 5-1025
- 51- Pérez-Oliva J.F., Lagarde M., Herrera Valdés R. Broad Use of Cuban Recombinant Human Erythropoietin (ior-EPOCIM) in Dialysis Patients at the Institute of Nephrology. *MED Rev.* 2005; 7(5): 11-14
- 52- Pérez-Oliva JF, Lagarde M, Herrera R, Magrans Ch. Aplasia pura de células rojas inducida por EPO. Una confirmación de la tesis actual. *Nefrología* 2005; 25(5): 576-577.
- 53- Chronic Kidney Disease in the Developing Word. An Iceberg Turned Volcano. Editorial MEDICC. 2005; 7(5): 1-2
- 54- Poblete, H. Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile. Sociedad Chilena de Nefrología. Registro de Diálisis. 2013. ASODI, p. 86.
- 55- Saydah, S. et al. (2007). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors. 1999-2004. *MMWR*, 56(8), 161-165.
- 56- SLANH (2012). Guías Latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica. México: Fundación Mexicana del Riñón, AC.
- 57- USRDS (2013). Annual Data Report. *Am J Kidney Dis*, Suppl 1, 61.
- 58- Herrera, R., Almaguer, M., Chipi, J. et al. (2008). Estudio epidemiológico en la comunidad de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardiocerebrovascular, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Isla de la Juventud. Estudio ISYS. Premio Anual de la Salud 2007. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, pp. 41-49.

- 59- Ministerio de Salud y Deportes. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica terminal en Bolivia. Boletín Informativo. Programa Nacional de Salud Renal. Año 2, Nº 2 Marzo 2008 – Bimestral.
- 60- Excerpt IV. Patient Characteristics at the start of ESRD: Data from the HCFA medical evidence form. Am J Kidney Dis 1999; 34(2): S63-S73.
- 61- Corish J, Astor B, Greene T, Eknoyan G, Levey A. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Kidney Dis 2003; 41(1): 1-12.
- 62- Gutiérrez C. Nefropatías Crónicas. Caracterización Clínico Epidemiológica y Prevención en los Niveles Primario y Secundario de Salud. Tesis para optar por el grado científico de Doctor en Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana. Cuba 2004.
- 63- Martín de Francisco AL, Piñera C, Gago M, Ruiza J, Robledo C, Ariasa M. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. Nefrología Suplemento Extraordinario 2009;29:101-5.
- 64- La enfermedad renal crónica es ya una epidemia mundial. Disponible en <http://www.ABC.es>. Consultado el 6 de abril del 2017.
- 65- Alfonzo Guerra, Jorge P. Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2016. Parte I. Nefrología básica. Cap 6 Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica. Pag 76-84
- 66- Jha, V., García, G. et al. (2013). Chronic Kidney Disease: global dimension and perspective. Lancet, 382(9888), 260-272.
- 67- Otero, A., de Francisco, A. L., Gayoso, P., García, F. (2010). On behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the SPIRCE Study. Nefrología, 30(1), 75-86.
- 68- Almaguer, M., Herrera, R., Orantes, C. M. (2014). Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Agricultural Communities. MEDICC Review, 16 (2), 9-15.
- 69- Alvo A M, Elgueta L, Henry Aragón V, Alejandro Coterá F. Corrección de la anemia en hemodiálisis, efecto del hierro intravenoso sin eritropoyetina. Rev Méd Chile 2002; 130: 865-868. Disponible en www.scielo.cl/scieloOrg/. Consultado en diciembre 2016.

70- Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of Uremic Iron Deficiency Anemia in Hemodialyzed Patients: A Prospective Study. Nephron 1998; 79: 299-305.

71- Galindo P, Biechy M, Osorio JM, Bravo JA. Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina. Nefrología (Madr.) 1994;14:687-94 Disponible en <http://www.revistanefrologia.com.es>. Consultado diciembre 2016.

72- Charytan CH, Levin AL, Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck D. Efficacy and Safety of Iron Sucrose for Iron Deficiency in Patients With Dialysis - Associated Anemia. North American Clinical Trial. Am J Kidney Dis 2001; 37: 300-7.

73- Cruz J. M. Optimización del uso de EPO en Hemodiálisis. NEFROLOGIA. Vol. XIX. Suplemento 3. 1999.

74- Forrellat Barrios M, Fernández Delgado N. Anemia de los procesos crónicos. Aspectos clínicos y de laboratorio. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2002;18(3) Consultado http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol18_3_02/hih01302.htm. Consultado diciembre 2016.

75- Abos Olivares E. Guía Clínica de Actuación Diagnostica y Terapéutica en la anemia ferropénica. Zaragoza, febrero 2004.

76- Zerga M E. Anemia de los trastornos crónicos. HEMATOLOGIA, Vol. 8 N° 2: 45-55 Mayo-Agosto, 2004.

77- Cuevas M, Pia Rosati M, CANO F. Tratamiento de la anemia con eritropoietina y hierro en Enfermedad Renal Crónica. Rev Chil Pediatr 2008; 79 (2): 131-145

78- De Prato A. Resistencia a la Eritropoyetina en pacientes con Anemia e Insuficiencia Renal Crónica en plan de hemodiálisis. Universidad Abierta Interamericana 2012.

79- Fernández Lago C, Batlle Fonrodona J. Nuevas indicaciones de la eritropoyetina en la práctica clínica. Rev Clin Esp 2005; 205(7):337-40. Disponible en <http://www.revclinesp.es/es/nuevas-indicaciones-eritropoyetina-practica-clinica>. Consultado en diciembre 2016.

80- Guerrero- Riscos M A et al, "Eritropoietin resistance and survival in non-dialysis patients with stage 4-5 chronic kidney disease and heart disease", Revista Nefrología, Publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología, España, año 2012, Págs. 343-352.

81- Iain C Macdougall y Angela C. Cooper, "Erythropoietin Resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines", Nephrology Dialysis Transplantation, Londres, año 2002, Vol. 11, Págs. 39-43.

82- Consejo de Salubridad General. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de anemia secundaria a enfermedad renal crónica ANEMIA SECUNDARIA A ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>. Consultado diciembre 2016

83- Wagner-Grau P- La anemia de la Insuficiencia Renal Crónica. Acta Medica Peruana vol XX (1) 2010

84- Cody J, Daly C, Campbell M, Donaldson C, Khan I, Rabindranath K, Vale L, Wallace S, MacLeod A. Eritropoyetina humana recombinante para la anemia de la insuficiencia renal crónica en pacientes prediálisis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)

85- Lopez Gomez J M , Valderrabano F. Nefrologia (Madr.) 1999;19 Supl 3:4-11 Resistencia al tratamiento con eritropoyetina. Disponible en <http://www.revistanefrologia.com/>. Consultado diciembre 2016.

86- Argilés A, Mourad G, Lorho R, Kerr PG, Flavier JL, Canaud B, Mion CM: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anemia in end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant 9: 1809-1812, 1994.

87- Kamper AL, Nielson OJ: Effect of enalapril on haemoglobin and serum erythropoietin in patients with chronic renal nephropathy. Scan J Clin Lab Invest 50: 611-618, 1990.

88- Vlahakos DV, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias NE: Enalapril- associated anemia in renal transplant recipients tested for hypertension. Am J Kidney Dis 17: 199-205, 1991.

89- Ifudo O, Feldman J, Friedman EA: The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. N Eng J Med 334: 420-425, 1996.

90- Barcelo Morales Martin A M, Valadez Juvera G, Vazquez Calderon R, Amador Rocha V. Relacion entre inflamación sistémica (PCR) y respuesta a la eritropoyetina en hemodiálisis. Nefrologia Mexicana. Vol 24(1) 2003.

- 91- A. Gascón, B. Moragrega, R. Moreno, R. Virto, R. Pemaute, E. Castellón, J. Pérez, L.M. Lou, M.J. Aladrén, R. Gómez, P.J. Vives, R. Álvarez, F.J. García, J. Castilla, I A. Gutiérrez Colón. Pacientes en hemodiálisis con pobre respuesta a la eritropoyetina: ¿Influye el control del calcio y fósforo? DyT 2003;24 (2): 85-90
- 92- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano Bg, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end stage renal disease. Results of a phase III multicentre clinical trial. Ann Intern Med. 1989;111:992-1000.
- 93- Teeham BP. For the use recombinant human erythropoietin in predialysis study group, doubled blind placebo controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. Am J Kidney Dis. 1991;18:50-9.
- 94- Graft H, for the Austrian Multicenter Study Group of r-HuEPO in predialysis patients. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. Nephron. 1992;61:399-403.
- 95- Koch KM, Koene RAP, Messinger D, Quarder O, Scigalla P. The use of epoetin beta in anemic predialysis patients with chronic renal failure. Clin Nephrol. 1995;44:201-8.
- 96- Muntzel M, Hannedouche T, Lacour B, et al. Erythropoietin increases blood pressure in normotensive and hypertensive rats. Nephron. 1993; 65:601-4.
- 97- Raine AEG, Roger SD. Effects of erythropoietin on blood pressure. Am J Kidney Dis. 1991;18:76-83.
- 98- Miguel Alonso JL, Traver JA, Jofre R, López JM, Otero A, Esteban A, et al. Tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica con eritropoyetina humana recombinante en pacientes no dializados. Nefrología. 1995;15:148-55.
- 99- Vaziri ND: Cardiovascular effects of erythropoietin and anemia correction. Curr Opin Nephrol and Hypertens 2001; 10 (5): 633-7.
- 100- Li S, Foley RN, Gilbertson DT, Liu J, Collins AJ: Clinical factors associated with achieving K/DOQI hemoglobin targets in hemodialysis patients. Int Urol Nephrol 2003; 35 (3): 399-405.

- 101- Espinosa-Furlong M C, Barajas-Arcega R, Torres-Pastrana J. Manejo de la eritropoyetina humana recombinante en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio IV. Dial Traspl. 2009;30(2):37-41
- 102- IV NKF-DOQI Clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: UPDATE 2000. Am J Kidney Dis. 2001;371 Suppl 1:S182-238.
- 103- Blanco Díaz A T, Pérez Oliva Díaz J F, López Pérez M, Marrero García M, Sánchez Díaz J M, Santamaría Trujillo C. Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. Rev Cubana Med Milit 2003;32(4)
- 104- Donato H, Ferro H. Tratamiento con Eritropoyetina Humana Recombinante. Medicina (Buenos Aires) 2006; 66: 51-69
- 105- Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, Boeschoten EW, Krediet RT, Daha MR, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. Kidney Int. 2005;68(3):1215-1222.
- 106- Perez-Oliva J.F. Good practice guidelines on the use of erythropoiesis-stimulating agents. Nefrologia 2011, 31(3):361-362
- 107- Pérez-Oliva J.F. Effectiveness and Safety of ior EPOCIM in patients with Chronic Renal Failure on dialysis methods. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Reference Number: 24-076-07-B. Secondary Identifying Numbers: IIC RD-091. <http://registroclinico.sld.cu/> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos
- 108- Wagner M, Alam A, Zimmermann J, Rauh K, Koljaja-Batzner A, Raff U, et al. endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1573-1579.