

Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis

María Berenice Rodríguez y Rodríguez¹
Luis Javier Castro-D'Franchis²
Abraham Emilio Reyes-Jiménez³
César Augusto López-Urtiz⁴

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Jefe del Servicio de Medicina Interna.

³ Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna.

⁴ Médico adscrito al Servicio de Nefrología.
Hospital Central Norte de Pemex, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: el déficit de eritropoyetina es el factor dominante de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica. El diagnóstico en estadios 3, 4 y 5 se establece con hemoglobina menor a 11 g/dL. La efectividad de la respuesta a la estimulación eritropoyética se puede evaluar con el índice de resistencia a eritropoyetina (IRE), que expresa la relación entre la dosis administrada de agentes estimulantes y las concentraciones de hemoglobina; se define resistencia cuando el índice de resistencia a eritropoyetina es igual o mayor a 10.

Objetivo: determinar si existe diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina y el tipo de eritropoyetina administrando epoetina beta vs glicoleritropoyetina beta.

Material y método: estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, efectuado en pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Central Norte de Pemex, con dos tipos de eritropoyetina recombinante. Se midieron los valores de hemoglobina, cinética de hierro, hormona paratiroidea, proteína C reactiva, albúmina, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas; las variables se correlacionaron mediante el coeficiente de Pearson.

Resultados: se observó una diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina y el tipo de eritropoyetina ($p < 0.05$), con media de hemoglobina de 9.5 g/dL en los pacientes tratados con epoetina beta vs 10.08 g/dL de los que recibieron metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta; correlación inversa entre proteína C reactiva y las concentraciones de hemoglobina.

Conclusiones: el incremento de proteína C reactiva y la anemia influyen en la resistencia a eritropoyetina con la administración de dos tipos diferentes de eritropoyetina.

Palabras clave: índice de resistencia a eritropoyetina, enfermedad renal crónica, eritropoyetina.

Recibido: 29 de octubre 2014

Aceptado: 14 de enero 2015

Correspondencia: Dra. María Berenice Rodríguez y Rodríguez
berfarfalla1311@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez y Rodríguez MB, Castro-D'Franchis LJ, Reyes-Jiménez AE, López-Urtiz CA. Anemia e inflamación con la administración de estimulantes de la eritropoyesis y su resistencia en hemodiálisis. Med Int Méx 2015;31:155-163.

Anemia and inflammation with the administration of erythropoiesis stimulants and its resistance in hemodialysis

ABSTRACT

Background: Erythropoietin deficiency is the dominant factor of anemia in patients with chronic kidney disease. Diagnosis in stage 3, 4 and 5 is set to less than 11 g/dL hemoglobin. The effectiveness of the response to erythropoietic stimulation can be evaluated with the erythropoietin resistance index (ERI), that expresses the relationship between the administered dose of stimulating agents and hemoglobin concentrations defining resistance with an $ERI \geq 10$.

Objective: To determine if there is a significant difference between the resistance index to erythropoietin and the kind of erythropoietin administering epoetin beta vs beta methoxy polyethylene glycol.

Material and method: An observational, prospective, longitudinal and comparative study was done in patients of the Hemodialysis Unit of the North Central Hospital, Pemex, Mexico City, with two types of recombinant erythropoietin. Hemoglobin, iron kinetics, parathyroid hormone, C-reactive protein (CRP), albumin, absolute and relative frequencies, correlating variables using Pearson's coefficient were measured.

Results: Of all patients a significant difference between the ERI and the type of erythropoietin ($p < 0.05$) was observed, with a mean hemoglobin of 9.5 g/dL in patients treated with epoetin beta vs 10.08 g/dL receiving epoetin beta methoxy polyethylene glycol; inverse correlation between CRP and hemoglobin levels.

Conclusions: Increased C-reactive protein and anemia influence on erythropoietin resistance administering two different types of erythropoietin.

Key words: erythropoietin resistance index, chronic kidney disease, erythropoietin.

ANTECEDENTES

La anemia es la manifestación clínica del descenso en la circulación de eritrocitos, generalmente detectada por una concentración baja de hemoglobina. En 2006, la Iniciativa para la

Calidad de los Resultados en Enfermedad Renal de la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos (NFK-KDOQI) sugirió como criterio para el diagnóstico de anemia una concentración de hemoglobina menor de 13.5 g/dL en hombres adultos, independientemente de la edad, debido

a que este fenómeno, en hombres mayores de 60 años, a menudo es atribuible a enfermedades concurrentes, y recomendó un objetivo de hemoglobina entre 11 y 12 g/dL en pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de si están o no en tratamiento dialítico.¹⁻⁴ En la enfermedad renal hay disminución de la producción de eritropoyetina, además de que ocurren efectos antiproliferativos por la acumulación de toxinas urémicas, hay una activación inmunológica crónica pudiendo existir contacto de 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 éste 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.⁵ La eritropoyetina es una glicoproteína de 30.4 kDa compuesta por 165 aminoácidos, es el regulador primario de la eritropoyesis. La principal función de la eritropoyetina es mantener el número de eritrocitos y la concentración normal de hemoglobina en sangre y recuperar los valores normales después de una hemorragia. En 1977, Miyake y colaboradores purificaron la molécula de eritropoyetina, haciendo posible la clonación del gen y el posterior desarrollo de la eritropoyetina recombinante, pero en 1985 se utilizó por primera vez en el mundo en enfermos en hemodiálisis. Las guías actuales (Guías Europeas de Mejores Prácticas [EBPG] y la Fundación Nacional del Riñón de Estados Unidos) recomiendan el inicio del tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal, estén o no en diálisis. Estos pacientes deben recibir, además, complementos de hierro, con la finalidad de asegurar un depósito de hierro adecuado (ferri-

tina >100 ng/mL).²⁻⁶ La administración de rhEPO estimula la eritropoyesis en los pacientes con insuficiencia renal y en sujetos sanos, produciendo la consiguiente elevación del valor de hematócrito y la concentración de hemoglobina, acompañados del incremento en el recuento reticulocitario. El efecto de la rhEPO es dosis-dependiente respecto de la elevación de la masa de hematíes, pero no tiene efecto en la vida media de los mismos.⁷ La corrección de la anemia se acompaña de mejor oxigenación de los tejidos que da lugar a múltiples beneficios, alivia muchos de los síntomas que padecen estos pacientes, como astenia crónica, anorexia, intolerancia al frío y trastornos del ritmo del sueño, mejora la sensación de bienestar, aumenta la capacidad de ejercicio y desaparece la necesidad de transfusiones periódicas, con lo que reduce el riesgo de infecciones, la sobrecarga de hierro y la sensibilización inmunológica. El tratamiento con eritropoyetina en pacientes con daño renal se divide en dos etapas: una fase de corrección (o de inicio) y una fase de mantenimiento, una vez alcanzado el objetivo de hemoglobina. Se recomienda evitar aumentos de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina mayores de 12 g/dL, con ajustes cada cuatro semanas de 25 a 50% de la dosis. Se recomienda vigilancia cada año en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3, dos veces al año en estadios 4 y 5 sin diálisis y al menos cada tres meses en pacientes en estadio 5 en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Según Lorenzo,¹ 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;⁸⁻¹⁰ con estas pautas cabe esperar un incremento de 1 g/dL/mes de hemoglobina hasta alcanzar valores diana de 10-12 g/dL; de no alcanzarse el incremento esperado, se aumenta la dosis en 50 a 100%, con evaluación de la respuesta cada cuatro semanas aproximadamente. La ausencia o clara deficiencia de respuesta en 8 a 12 semanas sugiere la posibilidad de resisten-

cia.¹¹ Las guías KDOQI determinan que existe resistencia a eritropoyetina cuando no se logra el incremento de hemoglobina mayor a 11 g/dL a pesar de dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis equivalentes a dosis mayores a 500 UI/kg/semana.¹² La respuesta inadecuada también puede deberse a una enfermedad infecciosa o inflamatoria como consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias que inhiben la eritropoyesis. En términos generales, se definen tres formas de resistencia:¹³⁻¹⁵

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 hematócrito diana. Otra situación bastante frecuente es que, tras una buena respuesta inicial, ocurra una caída del hematócrito a pesar del incremento de las dosis de rhEPO.^{16,17} Las causas más comunes de esta última son el agotamiento de las reservas de hierro o de los procesos inflamatorios o infecciosos intercurrentes que bloquean su disponibilidad. La resistencia relativa es potencialmente reversible una vez resuelto el mecanismo causal.

Resistencia absoluta

Es un fenómeno excepcional y potencialmente irreversible, en el que la respuesta a la rhEPO es nula. La causa principal, si no la única descrita, es la fibrosis avanzada de la médula ósea con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético.

Falsa resistencia

Las pérdidas sanguíneas o hemólisis pueden condicionar un estado de resistencia aparente. En realidad la médula responde, pero el hematócrito no mejora.¹

Diversos factores pueden causar falta de respuesta, como la deficiencia de hierro; el hiperparatiroidismo y la acumulación de aluminio han demostrado poner en peligro la capacidad de respuesta a la eritropoyetina (Cuadro 1). El déficit de hierro es la causa más frecuente de resistencia a rhEPO, puede existir al comienzo del tratamiento o aparecer en el curso del mismo.

En el primer caso, la deficiencia debe corregirse antes de comenzar a administrar la rhEPO. Se estima que 40% de los pacientes tendrá déficit de hierro durante el tratamiento. En la mayoría de los casos, este déficit es consecuencia del aumento de la utilización del hierro para la síntesis del heme. Los complementos de hierro orales o intravenosos 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

Cuadro 1. Resistencia relativa y absoluta a eritropoyetina

Resistencia relativa

- Deficiencia de hierro
- Deficiencias vitamínicas (B₁₂ y ácido fólico)
- Intoxicación por aluminio
- Hiperparatiroidismo secundario
 - Depresión directa de la eritropoyesis
 - Inducción de fibrosis medular
 - Inhibición de la síntesis de eritropoyetina
- Procesos crónicos
 - Inflamatorios
 - Infecciosos
- Desnutrición
- Enfermedades malignas o autoinmunitarias
- Deficiencia de carnitina
- Deficiencia de piruvato cinasa
- Hemoglobinopatías

Resistencia absoluta

- Estados avanzados de fibrosis medular
- Hiperparatiroidismo
- Mielofibrosis
- Oxalosis
- Efectos secundarios de la rhEPO
- Inducción de fibrosis medular
- Anticuerpos anti-rhEPO

rhEPO: eritropoyetina humana recombinante.

de guía para iniciar y vigilar el tratamiento con hierro. Se sugiere iniciar tratamiento con hierro oral cuando las concentraciones séricas de ferritina sean menores a 200 ng/mL y el índice de saturación de transferrina sea menor a 30%. Las deficiencias de ácido fólico o vitamina B₁₂ pueden reducir potencialmente la respuesta eritropoyética, aunque este aspecto no se ha evaluado clínicamente. En cualquier caso, la sospecha de deficiencia basada en alteraciones en la fórmula hemática debe corregirse con complementos de ácido fólico o vitamina B₁₂ antes de comenzar o durante el tratamiento con rhEPO.¹ Hoy día se sabe que las fuentes de exposición al aluminio en la insuficiencia renal crónica son numerosas: soluciones de diálisis, ligantes o captores de fósforo, albúmina, plasma, expansores plasmáticos, leches artificiales, incluso dietas y utensilios de cocina. No obstante, las principales fuentes de intoxicación por aluminio siguen siendo las soluciones de hemodiálisis y los ligantes de fósforo que contienen aluminio. La ingestión de quelantes de fósforo que contienen aluminio puede provocar hiperalbuminemia, lo que dificulta la absorción intestinal del hierro por un mecanismo competitivo y, además, puede inhibir la incorporación de hierro a la hemoglobina. En casos de intoxicación por aluminio severa, la resistencia parcial a la rhEPO suele disminuir tras el tratamiento con desferrioxamina. Las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea pueden afectar negativamente la respuesta a rhEPO.¹⁸⁻²¹ Los mecanismos por los que el exceso de hormona paratiroidea (PTH) puede frenar la respuesta a la rhEPO son: inhibición directa de la eritropoyesis, inducción de fibrosis medular con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético e inhibición de la síntesis de eritropoyetina.²²⁻²⁵ Asimismo, varios autores observaron disminución de la anemia de origen renal tras la paratiroidectomía. Existe evidencia de que las células eritropoyéticas de la médula ósea expresan receptores de calcitriol induciendo proliferación y maduración de células progenitoras eritroides. El incremento en las

concentraciones de hemoglobina en pacientes nefróticas tratados con alfa-calcidol se asocia con concentraciones bajas de PTH. En pacientes urémicos, diversos estudios comprobaron la hipótesis de la posible supresión de eritropoyesis por fibrosis de médula ósea que se observa en el hiperparatiroidismo severo. Otra posibilidad es que la PTH puede intervenir de manera endógena con la producción de eritropoyetina. Se ha observado incremento de la secreción de eritropoyetina sérica tras paratiroidectomía incluso 6 a 12 horas después de corregir el estado hiperparatiroideo. Se ha demostrado que los pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo severo necesitan dosis mayores de rhEPO para corregir estados de anemia que los euparatiroides.³

La anemia de la enfermedad renal crónica se refiere, a menudo, como una anemia inflamatoria. De hecho, la inflamación es una característica común de estos pacientes, sobre todo en los pacientes en hemodiálisis. La inflamación se reconoce como una de las causas de baja respuesta a la terapia con agentes estimulantes de la eritropoyesis. Por lo general, los pacientes en hemodiálisis tienen concentraciones altas de marcadores de inflamación; es decir, IL-6, PCR, TNF- α , INF- γ , y concentraciones séricas bajas de albúmina, hay mayor capacidad de las células T para expresar IFN- γ , TNF- α , IL-10, e IL-13; asimismo, se han reportado aumentos significativos de neutrófilos en pacientes no respondedores. También encontraron correlaciones positivas entre la proteína C reactiva y elastasa y entre la elastasa y la dosis de rhEPO, lo que sugiere que la elastasa, una proteasa de los neutrófilos liberada por degranulación, podría ser un buen marcador de la resistencia a rhEPO en pacientes en hemodiálisis. Las concentraciones elevadas de PCR se han asociado con resistencia a eritropoyetina, se ha observado incremento, incluso, de 80% de la dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con valores de proteína C reactiva superiores a 20 mg/mL.²⁶⁻²⁸ La dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis y las concentraciones de proteína

C reactiva se relacionaron inversamente con la concentración de albúmina sérica y hierro, lo que sugiere que el principal mecanismo por el que las citocinas inflamatorias inhiben la eritropoyesis se relaciona con el metabolismo de hierro. La uremia *per se* es un estado proinflamatorio en el que se elevan varios factores proinflamatorios, el estrés oxidativo es otro elemento que hace que la uremia contribuya a aumentar el estado proinflamatorio.¹² Las situaciones capaces de producir fibrosis medular avanzada con el consiguiente desplazamiento de las series hematopoyéticas podrían condicionar una falta de respuesta a rhE-PO. Hasta la fecha, sólo la osteítis fibrosa debida a hiperparatiroidismo secundario y mielofibrosis se han relacionado con este mecanismo.¹

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de hemodiálisis y administración de epoetina beta (Bioyotin®) o metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta (Mircera®), atendidos en el Hospital Central Norte de Pemex, de mayo de 2013 a mayo de 2014. A todos los pacientes se les tomó biometría hemática, cinética de hierro, hormona paratiroidea, albúmina y proteína C reactiva para medir la resistencia a la eritropoyetina a través de la siguiente fórmula: $IRE = \text{unidades de eritropoyetina semanal/peso en kg/hemoglobina en gramos en 100 mL ajustado al peso del paciente}$. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se representaron mediante la media y se correlacionaron mediante el coeficiente de Pearson. Los datos se ingresaron a una hoja de Excel y al programa estadístico SPSS, versión 19.

RESULTADOS

Se incluyeron 48 pacientes que se dividieron en dos grupos: uno tratado con epoetina beta

(Bioyotin®, n=27) y otro tratado con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta (Mircera®, n=21). En el análisis inicial que incluyó a todos los pacientes (n=48) se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina y el tipo de eritropoyetina ($t=-6.92$, $p<0.05$) con epoetina beta y metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una media de 6.2 en pacientes con epoetina beta y 3.6 en pacientes con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta (Figura 1). Asimismo, se observó una diferencia significativa entre el índice de resistencia a eritropoyetina, la hemoglobina y con uno de los marcadores proinflamatorios (proteína C reactiva, Figura 2), tratados con epoetina beta, con un valor $t=-3.23$, $p\leq 0.05$. Los demás marcadores inflamatorios no mostraron relevancia estadística, con un índice de resistencia a eritropoyetina en relación con la transferrina de $p=8.9$ ($p>0.05$), índice de resistencia a eritropoyetina y albúmina: $p=0.27$ ($p>0.05$), índice de resistencia a eritropoyetina e índice de saturación de trans-

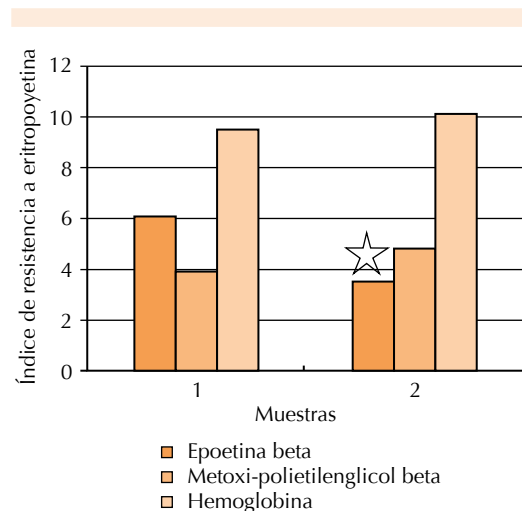


Figura 1. Índice de resistencia a eritropoyetina y agentes estimulantes.

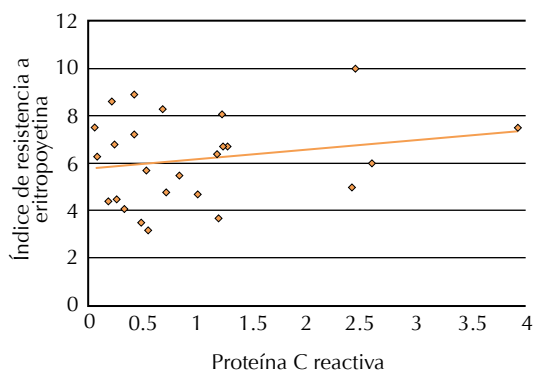


Figura 2. Índice de resistencia a eritropoyetina y proteína C reactiva con epoetina beta.

ferrina: $p=0.95$ ($p>0.05$), índice de resistencia a eritropoyetina y PTH: $p=0.29$ ($p>0.05$), índice de resistencia a eritropoyetina y proteína C reactiva: $p=0.57$ ($p>0.05$). En pacientes tratados con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta se observó correlación inversa estadísticamente significativa entre proteína C reactiva y las concentraciones de hemoglobina ($t=-3.23$, $p=0.027$, $p<0.05$, Figura 3) y correlación estadísticamente significativa entre proteína C reactiva y albúmina, pero no en pacientes con epoetina beta. En los pacientes de ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el índice de resistencia a eritropoyetina y la transferrina, albúmina, índice de saturación de transferrina, PTH y proteína C reactiva. Posterior a la exclusión de pacientes para el segundo análisis efectuado a seis meses (seis de los pacientes tratados de inicio con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta cambiaron su tratamiento a epoetina beta y de los tratados de inicio con epoetina beta, 10 cambiaron su tratamiento a metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta), se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de resistencia a eritropoyetina en pacientes tratados con epoetina beta ($t\ 2.92$, $p=0.14$, <0.05) con media en la primera muestra de 6.03 y de 3.91 en la segunda muestra, lo que

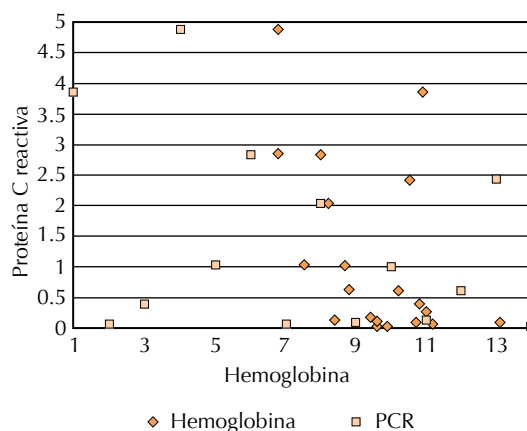


Figura 3. Hemoglobina y proteína C reactiva con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta. PCR: proteína C reactiva.

resultó en disminución del índice de resistencia a eritropoyetina estadísticamente significativa con el tratamiento de epoetina beta. Se observó un índice de resistencia a eritropoyetina mayor estadísticamente significativo en los pacientes tratados con metoxi polietilen glicoleritropoyetina beta, con una media inicial de 3.56 y de 4.82 en la segunda toma ($t=-2.254$, $p=0.046$, <0.05). En cuanto a la frecuencia de anemia entre grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, con $p>0.05$.

DISCUSIÓN

La anemia de la enfermedad renal crónica como enfermedad subyacente o comorbilidad asociada incrementa la morbilidad, mortalidad, los ingresos hospitalarios y los costos en los servicios de salud y agrava el deterioro funcional.³ El origen es multifactorial; sin embargo, la disminución (absoluta y relativa) de la síntesis de eritropoyetina²⁹ es un factor determinante para el establecimiento de ésta, 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. El tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica ha cambiado de manera importante desde la instauración de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, con reducción notable del requerimiento de transfusiones e incremento de la calidad de vida de los pacientes, mayor supervivencia y menor número de hospitalizaciones.³⁰ Sin embargo, algunos pacientes, incluso a dosis máximas, no responden al tratamiento, lo que conllevó a definir el término de resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis.⁵ Más de 95% de los pacientes en hemodiálisis tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis responden al tratamiento, pero 5 a 10% no responden de manera adecuada –lo que se ha asociado con resistencia–, mismos en los que se ha observado incremento en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares; de ahí que han surgido múltiples estrategias para reducir la resistencia a agentes estimulantes de la eritropoyesis y para evitar sobredosis en los que no la requieren. 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 hemoglobina para corregir el estado anémico en el que se encuentre.

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 éstos estadifica a los pacientes como respondedores y no respondedores. Para valorar la respuesta a eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3, 4 y 5 en tratamiento con hemodiálisis se calculó el índice de resistencia a eritropoyetina con dos tipos de agentes estimulantes de la eritropoyesis: metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta y epoetina beta, encontrando disminución del índice de resistencia

a eritropoyetina a seis meses de control con epoetina beta (de aplicación semanal) con media de hemoglobina de 9.5 g/dL vs metoxi polietilén glicoleritropoyetina beta, que mostró incremento del índice de resistencia a eritropoyetina a seis meses de control con media de hemoglobina de 10.08 g/dL.³¹⁻³² La inflamación contribuye a la anemia a través de diferentes formas, suprimiendo la eritropoyesis, inhibiendo los efectos de las citocinas proinflamatorias, favoreciendo la supresión de la eritropoyesis, acelerando la destrucción de eritrocitos y disminuyendo la producción de eritropoyetina.

REFERENCIAS

1. Lorenzo y D. Causas de resistencia al tratamiento con eritropoyetina recombinante humana. *Nefrología* 1992;XII.
2. Ribeiro S, Costa E, et al. rhEPO for the treatment of erythropoietin resistant anemia in hemodialysis patients—risks and benefits. *Hemodial Int* 2013;493-500.
3. Drüeke TB, Eckardt KU. Role of secondary hyperparathyroidism in erythropoietin resistance of chronic renal failure patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002;17:28-31.
4. Locatelli F, Nissenson A, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *International Society of Nephrology*. 2008.
5. Costa E, Belo L, et al. Resistance to recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients—focus on inflammatory cytokines, leukocyte activation, iron status and erythrocyte damage. *J Nephrol Ren Transplant* 2009;2:66-83.
6. Phrommintikul A et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-388.
7. Adriam L Goram. Factors and predictors of response with epoetin alfa for chemotherapy-related anemia. *J Pharm Technol* 2000;16:227-235.
8. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease, 2012;2.
9. Parodis López, Y, Quintana Viñau, et al. Resistencia a la eritropoyetina en paciente trasplantado renal que regresa a hemodiálisis. *Nefrología Sup Ext* 2012;3:52-57.
10. Schneider A, Schneider MP, et al. Predicting erythropoietin resistance in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *BMC Nephrology* 2013;14:67.
11. López Gómez JM, de Francisco AI, et al. Evolución del índice de resistencia a darbepoetina alfa en pacientes dializados

- que cambian de administración semanal a quincenal en la práctica clínica. *Nefrología* 2010;30:64-72.
12. EMEA Public Statement. Epoetins and the risk of tumour growth progression and thromboembolic events in cancer patients and cardiovascular risks in patients with chronic kidney disease. London, 2007. Doc. Ref. EMEA/496188/2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu>
13. Valderrábano F, Alamo Caballero C, Alijama García P, Alonso Hernández A, et al. Eritropoyetina humana recombinante. Barcelona: Masson, 1988;5-10.
14. Herrera Valdés R, Román Aldana W, Soto León L, Pérez Oliva-Díaz J, et al. Insuficiencia renal crónica. En: Temas de Nefrología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1991;2:3-4.
15. Díez JJ, Iglesias P. Acciones de la eritropoyetina humana recombinante sobre la secreción hipofisiaria en pacientes urémicos. *Nefrología* 1993;XIII;380-390.
16. Jelkmann WE. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol* 2011;589:1251-1258.
17. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London: Royal College of Physicians, 2000.
18. Oster W, Hermann F, Gamm H. Erythropoietin for the treatment of anemia of malignancy associated with neoplastic bone marrow infiltration. *J Clin Oncol* 1990;8:956-962.
19. McMahon FG, Vargas R, Ryan. Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:557-564.
20. Sobota JT. Recombinant human erythropoietin in patients with anemia due to end-stage renal disease. USA multicenter trial. *Contrib Nephrol* 1989;76:166-178.
21. Zehnder C, Blumberg A. Human recombinant erythropoietin treatment in transfusion-dependent anemic patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1989;31:55-59.
22. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085-2098.
23. Panichi V, Rosati A, Bigazzi R. Anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26: 2641-2648.
24. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2010;153:23-33.
25. Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana. México: Secretaría de Salud, 2009.
26. Bárány P. Inflammation, serum C-reactive protein, and erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:224-227.
27. Van der Putten K, Braam, et al. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nature Clinical Practice. Nephrology* 2008;1:47-57.
28. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47. Locatelli F, Nissenson A, et al. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). International Society of Nephrology, 2008.
29. Guerrero Riscos MA, Montes Delgado R, et al. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Rev Nefr* 2012;32:343-352.
30. Khatib M. The role of inflammation on iron and erythropoietin resistance. *J Nephrol RenTransplant* 2009;2:45-54.
31. Campise M, Mikhail, et al. Impact of pre-transplant anaemia correction and erythropoietin resistance on long-term graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:8-12.
32. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 1999;34:s12-17.