



**Universidad Abierta
Interamericana**

**“Resistencia a la Eritropoyetina en
pacientes con Anemia e Insuficiencia
Renal Crónica en plan de hemodiálisis”**

Alumno: Alejandrina De Prato
Tutor: Dr. Pablo Francisco Parenti
Fecha de Presentación: 22-03-2013
Carrera: Medicina
Facultad: Medicina y ciencias de la salud.
Sede Regional Rosario

ÍNDICE:

| | |
|-------------------------------|-----------|
| Carátula | 1 |
| Índice | 2 |
| Resumen | 4 |
| Introducción | 6 |
| Marco teórico | 10 |
| Problemas | 19 |
| Objetivos | 19 |
| Objetivos generales | 19 |
| Objetivos específicos | 19 |
| Materiales y métodos | 21 |
| Diseño | 21 |
| Población | 21 |
| Criterios de selección | 21 |
| <i>Criterios de inclusión</i> | 21 |
| <i>Criterios de exclusión</i> | 22 |
| Variables en estudio | 22 |
| Procesamiento de datos | 22 |
| Consideraciones normativas | 23 |
| Resultados | 24 |
| Análisis descriptivo | 24 |
| Análisis estadístico | 32 |
| Discusión | 37 |
| Conclusión | 40 |
| Bibliografía | 41 |

| | |
|---|-----------|
| Anexos: | 43 |
| 1 Fórmulas para estimación de FG | 43 |
| 2 Fórmula de porcentaje de saturación de Transferrina | 44 |
| 3 Consentimiento informado | 44 |
| 4 Abreviaturas | 45 |

RESUMEN

Objetivos: Investigar la prevalencia de pacientes con IRC, anémicos, en plan de hemodiálisis, que reciben tratamiento con EPO, de los servicios de Nefrología del Sanatorio de la mujer (Rosario) y Fresenius Medical Care (Reconquista), que muestran resistencia a la EPO.

Métodos: Estudio de la prevalencia de resistencia a la EPO en 106 pacientes, 47 del servicio de Nefrología del Sanatorio de la mujer (Rosario) y 59 de la clínica Fresenius Medical Care (Reconquista), con IRC, anémicos, en plan de hemodiálisis, que reciben tratamiento con Eritropoyetina (EPO). Para ello se recolectaron los valores de EPO administrada durante su tratamiento y posteriormente se tabularon para su análisis.

Resultados: Del total de los pacientes estudiados (n=106) 81 demostraron ser resistentes a la EPO, de los cuales 40 asisten al centro de nefrología de Fresenius Medical Care y 41 al Sanatorio de la Mujer.

De los pacientes resistentes al tratamiento con EPO(n=81), el 53.08% se encuentra en el rango etario de más de 61 años.

Se observa que en Fresenius Medical Care(n= 59), el 63% de pacientes que resisten al tratamiento con EPO son de sexo femenino y en el Sanatorio de la Mujer (n=47), el 83% de dichos pacientes son de sexo masculino.

De los pacientes resistentes al tratamiento(n=81), el 50 % de los que asisten a Fresenius Medical Care(n=40), pesa entre 45 y 65 Kg.; por otro lado, el 59% de los que asisten al Sanatorio de la Mujer(n=41), pesa entre 66 y 86 Kg.

Del total de los pacientes estudiados (n=106), el 50.94% se encuentra entre los 162 y 174 cm de talla.

De toda la muestra(n=106) el 53.77% presenta como comorbilidades asociadas hipertensión arterial (HTA) y Diabetes Mellitus (DM).

La Alteración del Metabolismo Fosfocálcico (AMFC) fue el cuadro clínico asociado más frecuente (40.56%) en todos los pacientes de la muestra(n=106).

Conclusiones: Un alto porcentaje de los pacientes de ambos centros de nefrología, la mayoría de 61 años de edad o más, mostraron una hiporrespuesta al tratamiento con EPO, siendo esta mas alta en el centro de nefrología del Sanatorio de la Mujer.

En lo que atañe al sexo, al peso y a la talla, se concluye que son variables que no afectan la respuesta a la EPO.

Se pudo corroborar a la HTA y DM como las principales causas de IRC, así como al AMFC, las infecciones y otras entidades como principales etiologías previamente establecidas de resistencia a la EPO.

Palabras Clave: Insuficiencia Renal Crónica, Anemia, Hemodiálisis, Eritropoyetina, Resistencia a la Eritropoyetina.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica constituye un problema de salud pública mundial, tiene incidencia y prevalencia crecientes, con altos costos y mala evolución. Incluso hay una prevalencia sustancialmente mayor de enfermedad renal crónica en fases iniciales que presentan complicaciones que incluyen la pérdida de la función renal, el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la muerte prematura. ⁽¹⁾

Por su parte, la anemia es un componente importante, de alta prevalencia y casi constante en los pacientes con IRC, siendo predictor de la progresión no sólo de dicha patología sino también de enfermedad cardiovascular. Es de hallazgo temprano en IRC y en la mayoría de los casos y principalmente es debido a un déficit de eritropoyetina, una hormona natural producida principalmente por el riñón, ubicando a este como causa primaria. ⁽²⁾

La anemia es una fuente de morbilidad significativa que causa síntomas tales como falta de energía, dificultad para respirar, mareos, angina, falta de apetito y disminución de la tolerancia al ejercicio. Gran parte del deterioro de la calidad de vida y la morbilidad que sufren los pacientes con IRC puede ser una consecuencia de esta anemia, y puede tener una repercusión importante sobre el sentido del bienestar así como también deteriorar la capacidad de trabajo y afectar la vida social y sexual. ⁽³⁾

Como se menciona anteriormente, al ser la principal causa de anemia el déficit o la disminución de producción de EPO, las principales estrategias terapéuticas de hoy en día consisten en la administración de ésta a los pacientes en diálisis. ⁽²⁾

En el pasado los tratamientos principales eran hierro, folatos y transfusión de sangre. Ésta implica riesgos como transmisión de infecciones e inducción de anticuerpos citotóxicos que podrían amenazar un trasplante renal a futuro. Todos ellos actualmente son utilizados con moderación. ⁽³⁾

La EPO por recombinación genética (rHuEPO) fue utilizada terapéuticamente por primera vez en el tratamiento de la anemia asociada a IRC en pacientes en hemodiálisis en el año 1986 por Eschbach y Winearls; luego se amplió la experiencia en 1989 cuando se dispuso de EPO en proporciones industriales con claros beneficios para los enfermos. ⁽²⁾

Ésta ha sido ampliamente usada para el tratamiento de la anemia de la IRC por más de una década. Sin embargo, hay una marcada variabilidad en la sensibilidad a la droga, con más de 10 veces de dosis habitual de rHuEPO requerida ⁽⁹⁾. Una respuesta inadecuada al tratamiento con EPO se puede ver en el 10% de los pacientes con IRC ⁽⁴⁾.

La deficiencia de hierro, condiciones de infección e inflamación y bajas dosis de diálisis, podrían jugar el papel más importante en la causa de hiporrespuesta a la terapia con EPO. Otras causas menos comunes incluyen la pérdida de sangre, el hiperparatiroidismo, toxicidad por aluminio, deficiencia de vitamina B12 o folato, hemólisis, disfunción medular, hemoglobinopatías, terapia concomitante con IECAs, deficiencia de carnitina y raramente anticuerpos contra la molécula de EPO. ⁽⁵⁾

No obstante, la exclusión de todos estos factores no elimina la marcada variabilidad en la sensibilidad de la rHuEPO. En ausencia de una causa obvia, el desafío es manejar a los “poco respondedores” determinando el mecanismo de esa pobre respuesta. ⁽⁵⁾

Otros autores comprobaron esta hiporrespuesta al tratamiento con EPO; Iain C. Macdougall and Angela C. Cooper del departamento de Medicina Renal e Inmunología, del Hospital King's College de Londres, en su trabajo "Resistencia a la EPO: el rol de la inflamación y de las citoquinas pro-inflamatorias" describieron que, la resistencia a la rHuEPO puede estar atribuida a la actividad aumentada de los linfocitos T y monocitos, con la producción concomitante de citoquinas pro-inflamatorias en la medula ósea. Estas citoquinas, por su parte podrían actuar localmente antagonizando la acción de la rHuEPO a un nivel celular y así causando resistencia a la terapia⁽⁵⁾.

En la revista de la Sociedad Argentina de Nefrología, se ha publicado un estudio de farmacovigilancia con EPOGEN, una rHuEPO elaborada por los laboratorios Argentinos Pablo Cassará, realizado en una muestra de pacientes con IRC que recibieron la EPO durante por lo menos un año, demostrando que no hubo resistencia a la EPOGEN. ⁽⁶⁾

M. Ángeles Guerrero-Riscos et al, en un trabajo publicado en la Revista de Nefrología Española, demostraron que el Índice de Resistencia a la EPO fue superior en los pacientes con antecedentes de cardiopatía, con IC y en los tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/antagonistas de los receptores de angiotensina II. ⁽⁴⁾

En el Servicio de Nefrología y Servicio de Cirugía General III del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, se realizó un trabajo en donde se describe el caso de una mujer de treinta y ocho años en hemodiálisis periódicas con hiperparatiroidismo secundario y síndrome anémico severo a pesar de estar recibiendo altas dosis de rHuEPO. A los seis meses de realizarse una paratiroidectomía total con autoimplante en el antebrazo, el hematocrito ascendió en más de diez puntos y las necesidades de EPO

disminuyeron en un 50 %. Los niveles de ferritina no variaron de forma significativa a lo largo del seguimiento. ⁽⁷⁾

MARCO TEORICO

Por definición, la Enfermedad Renal Crónica o Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es la disminución de la función renal expresada por una Filtración Glomerular (FG) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o como la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses. Incluye:

- Daño renal diagnosticado por método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen.
- Alteración del FG ($<60 \text{ ml/min/ 1.73m}^2$)

De acuerdo a la FG calculada con distintas fórmulas (anexo 1) se clasifican los siguientes estadios:

- Estadio 1: filtrado glomerular $\geq 90 \text{ ml/min/ 1.73m}^2$, daño renal con FG normal.
- Estadio 2: Filtrado glomerular 60 a 89 ml/min/ 1.73m^2 , daño renal con ligero descenso del filtrado glomerular.
- Estadio 3: Filtrado Glomerular 30-59 ml/min/ 1.73m^2 , descenso moderado del filtrado glomerular.
- Estadio 4: Filtrado Glomerular 15-29 ml/min/ 1.73m^2 , descenso grave de la FG
- Estadio 5: Filtrado glomerular $<15 \text{ ml/min/ 1.73m}^2$ o diálisis, prediálisis o diálisis.⁽⁸⁾

En lo que respecta a la etiología de la IRC, se menciona a la Diabetes Mellitus y a la Hipertensión arterial como las principales causantes de esta ^(2; 8). Entre otras causas se encuentran las enfermedades autoinmunes como el

Lupus Eritematoso Sistémico, Infecciones sistémicas, infecciones del tracto urinario, litiasis renal, obstrucción del tracto urinario bajo, toxicidad por drogas y enfermedades hereditarias, como ser la poliquistosis renal. ⁽¹⁾

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. ⁽⁹⁾

Se ubica al déficit de 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 (GI)
 - Perdidas ocultas GI
 - Consumo por agentes estimulantes de la eritropoyesis.
- Estado inflamatorio con liberación de citoquinas inflamatorias.
- Hiperparatiroidismo secundario
 - Fibrosis de Médula ósea (MO)
- Hemorragias
- Acortamiento de la vida media de los eritrocitos
- Déficit de folatos y vitamina B12
- Intoxicación alumínica
- Cambios en el volumen plasmático o perdidas de sangre por rotura del dializador ^(2; 10)

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 4 de IRC, es decir cuando el clearance de creatinina es menor a 30 ml/min, más del 50% de los pacientes presentan anemia. ⁽⁹⁾

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 Eritropoyetina (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 ferrocinética (ferritina y porcentaje de saturación de transferrina (TSAT). (anexo 2)
 - Descartar parasitosis: necator, ansilostoma, strongiloides, etc.
 - Proteína C reactiva (cuantitativa).⁽⁹⁾

Hay estudios que se sugieren agregar, en caso de haber sospechas clínicas de patología hematológica primaria (hemólisis, mielodisplasia), macrocitosis, intoxicación alumínica 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 en casos.⁽⁹⁾

La EPO es una citoquina atípica con verdadera acción hormonal; es una glicoproteína de la cual el 40% es carbohidrato, que le da sus características de solubilidad, procesamiento celular y secreción y metabolismo *in vivo*. Es secretada por las células endoteliales de los capilares peritubulares del córtex renal bajo condiciones hipoxémicas. Ésta estimula la eritropoyesis aumentando el número de células comprometidas capaces de diferenciarse en eritrocitos, acelerando la tasa de diferenciación de tales precursores, incrementando la tasa de síntesis de Hb en las células en desarrollo y también inhibiendo la apoptosis.⁽⁶⁾

Entre los beneficios del uso de la EPO están el aumento de la eritropoyesis, una mejoría significativa en el nivel de actividad y energía, mejora la tolerancia al ejercicio, mejora del sueño, movilidad y relaciones sociales, mejora la actividad cognoscitiva y actividad sexual, reduce o elimina la necesidad de transfusiones por lo que disminuye: la tasa de infecciones o reacciones transfusionales, la velocidad de deterioro de la Tasa de Filtrado Glomerular (TFG) y la hipertrofia del Ventrículo Izquierdo del corazón ; por ende produce una mejoría en la calidad de vida.⁽²⁾

Así como beneficios, la aplicación de EPO puede también dar lugar a algunas complicaciones; la más frecuente es la aparición de Hipertensión arterial, lo que implicaría mayor monitoreo, especialmente en el inicio del tratamiento, modificación de mismo y reducción de la dosis de rHuEPO. Otra de las complicaciones de importancia es la trombosis de los accesos vasculares, como consecuencia del aumento de la masa eritrocitaria.⁽¹⁰⁾

El comienzo de la terapia con EPO debe considerarse cuando la concentración de Hb esté consistentemente por debajo de 10 g/dL (Hematocrito (Hto) <30%), en varias determinaciones y se hayan descartado otras causas de anemia; tener en cuenta que también es una decisión individualizada para cada paciente según el impacto clínico de la anemia. No obstante, algunos pacientes con IRC no requieren tratamiento con EPO, ya que pueden lograr niveles de Hb >10 g/dL con una buena nutrición, diálisis adecuada y suplementos de hierro, sin embargo muy pocos podrán mantener una concentración de Hb por encima de 12 g/dL. ⁽⁹⁾

En la terapéutica con EPO, la vía de administración más efectiva es la Subcutánea (SC), teniéndose que rotar los sitios de inyección, pero una variante en caso de intolerancia es la vía Endovenosa (EV). Las dosis para adultos inicialmente utilizadas en la vía SC van de 80 a 120 UI/Kg./semana (+- 6000 UI/semana) en dos o tres dosis, y por vía EV de 120 a 180 UI/Kg./semana (+-9000 UI/semana) en 3 dosis. En pediátricos menores de 5 años la dosis es de 300 UI/Kg./semana. Debe realizarse un monitoreo del tratamiento con laboratorio, solicitando Hto/Hb cada 1 a 2 semanas al principio o luego de modificar la dosis hasta obtener un valor estable, y luego cada 4 a 6 semanas. La corrección de la dosis se hará en base a los resultados de los análisis de laboratorio, teniendo en cuenta que si luego de 2 a 4 semanas se logra un aumento de Hb <1 (Hto <2%), corresponderá aumentar un 50% la dosis. Por otro lado, si la tasa de aumento absoluto de Hb excede los 3 g/dL u 8 puntos porcentuales de Hto o si Hb/Hto sobrepasan el valor deseado, se deberá reducir la dosis semanalmente un 25%.⁽⁶⁾

El nivel de Hb que se busca en dicho tratamiento es mayor de 10 g/dL, en pacientes con causas habituales de IRC; pero en condiciones especiales

como insuficiencia cardiaca congestiva, hemoglobinopatía, altura mayor a 1500 metros, se deben establecer valores individuales. De modo que, en pacientes con enfermedad cardiovascular deben buscarse valores de 11 a 12 g/dL. Los que padecen anemia secundaria a hemoglobinopatías, deberán mantener una concentración de Hb entre 7 y 9 g/dL. En el caso de diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar hipoxémica crónica y los que habitan a grandes alturas se recomienda mantener niveles de entre 10 y 10.5 g/dL. Es aconsejable alcanzar el objetivo de niveles de Hb entre los dos a cuatro meses una vez iniciado el tratamiento y evitar incrementos rápidos o excesivos, especialmente en pacientes con riesgo cardiovascular. ⁽⁹⁾

Hay que tener en cuenta que para la terapia con EPO es indispensable que el paciente tenga un balance de hierro adecuado y suficiente hierro para alcanzar y mantener una concentración de Hb por encima de los niveles deseados. Para ello suelen realizarse terapias de administración de Hierro concomitantes, ya sea vía oral o endovenosa, según necesidad del paciente, y así alcanzar valores óptimos de los siguientes parámetros:

- Ferritina Sérica 200 a 500 ug/L
- Porcentaje de saturación de Transferrina 30 a 40%

Esto favorece a la terapéutica, ya que se llegan a valores mayores de Hb y se utilizan menos dosis de EPO. ⁽⁹⁾

La rHuEPO ha sido extensamente usada para el tratamiento de anemia renal durante más de una década. Sin embargo hay una marcada variabilidad en la sensibilidad a la droga, con más de 10 veces de dosis habitual de rHuEPO requerida. ⁽⁵⁾ Una respuesta inadecuada al tratamiento se puede ver en el 10% de los pacientes con IRC ⁽⁴⁾. 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 conseguidos, a pesar de las altas dosis de EPO administradas; como por pérdida de respuesta a la droga, anteriormente satisfactoria. ⁽⁵⁾

La resistencia o hiporrespuesta a la EPO, se puede definir empíricamente como una elevación de la Hb inferior a 2 g/dL tras dos meses de tratamiento a una dosis suficiente en un paciente con depósitos de hierro adecuados. ⁽²⁾

ÍNDICE DE RESISTENCIA A LA EPO (ERI) se interpreta como UI/SEM de EPO necesarias para obtener cada punto de hemoglobina y se calcula como sumatoria de la dosis de EPO UI/SEM administrada a cada paciente sobre la sumatoria de todos los puntos de hemoglobina obtenidos, con o sin uso de EPO. ⁽¹¹⁾

En este trabajo se considerará a un paciente como Resistente a la EPO, a aquel que requiera seguir la terapia con EPO, ya sea manteniendo su dosis o aumentándola, ya que por cuestiones prácticas, no se incluyeron los valores de laboratorio en las tablas de recolección de datos.

Las situaciones en las cuales puede presentarse una respuesta inadecuada a la EPO son:

Médicas:

- Deficiencia de hierro
- Infección/inflamación (infección en los accesos vasculares, inflamación postquirúrgica, sida , LES)
- Hemólisis
- Desnutrición
- Osteítis fibrosa

- Toxicidad por aluminio
 - Mieloma múltiples
 - Deficiencias de folato o de vitamina B12
 - Hemoglobinopatías
 - Hiperparatiroidismo secundario
- No médicas:
 - Estilo de vida
 - Inyecciones repetidas
 - Necesidad de laboratorios repetidos⁽⁶⁾

No obstante, la exclusión de todos estos factores no elimina la marcada variabilidad en la sensibilidad de la rHuEPO. En la ausencia de una causa obvia, el desafío es manejar a los “poco respondedores” determinando el mecanismo de esa pobre respuesta.⁽⁵⁾

Habiendo mencionado las causas de hiporrespuesta a la EPO, se resalta que la más común es la presencia de un estado inflamatorio/infeccioso subclínico, que eleva los niveles séricos de citoquinas inflamatorias, como lo son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleuquina 1(IL-1) y el interferón gamma (IFN- γ) que actúan suprimiendo la proliferación de las células madres eritrocitarias en la médula ósea. Los factores responsables de inflamación en un paciente con IRC en estadios avanzados, incluyen el proceso de hemodiálisis, particularmente el uso de membranas bioincompatibles, y la exposición a episodios repetidos de inflamación a causa de comorbilidades como, cardiopatía isquémica, sepsis, peritonitis provocada por diálisis peritoneal ambulatoria continua, infección de los accesos vasculares en los pacientes de hemodiálisis, enfermedades del colágeno y diabetes. Aparte de estas causas obvias de inflamación en pacientes dializados, la uremia por sí

misma, es un estado inflamatorio crónico. Se ha demostrado que pacientes con uremia muestran aumentos importantes de marcadores de laboratorio de inflamación y activación inmune, como las citoquinas IL-6, IL-12 y receptor soluble de IL-6. ⁽⁵⁾

PROBLEMA

¿Cuál es la resistencia a la EPO que muestran los pacientes con IRC anémicos, en plan de hemodiálisis, que reciben tratamiento con EPO, de los servicios de Nefrología del Sanatorio de la mujer (Rosario) y Fresenius Medical Care (Reconquista)?

OBJETIVOS

GENERALES:

Investigar la prevalencia de pacientes con IRC, anémicos, en plan de hemodiálisis, que reciben tratamiento con EPO, de los servicios de Nefrología del Sanatorio de la mujer (Rosario) y Fresenius Medical Care (Reconquista), que muestran resistencia a la EPO.

ESPECÍFICOS:

- Determinar franja etaria de los pacientes con IRC en plan de hemodiálisis, anémicos, tratados con EPO y que muestran resistencia a la EPO.
- Determinar género de los pacientes con IRC en plan de hemodiálisis, anémicos, tratados con EPO y que muestran resistencia a la EPO.
- Determinar el peso de los pacientes en plan de hemodiálisis, anémicos, tratados con EPO y que muestran resistencia a la EPO.

- Determinar la talla de los pacientes en plan de hemodiálisis, anémicos, tratados con EPO y que muestran resistencia a la EPO.
- Determinar la etiología por la cual estos pacientes padecen IRC y se encuentran en tratamiento con diálisis.
- Determinar comorbilidades asociadas (Diabetes e Hipertensión)
- Determinar cuadros clínicos asociados causantes de resistencia a la EPO (AMFC, infecciones, parasitosis, otros).

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO

Este es un estudio de tipo descriptivo, observacional, de corte transversal, en el cual se utiliza como fuente de datos las Historias Clínicas (HC) de los centros de nefrología del Sanatorio de la Mujer y Fresenius Medical Care, en un periodo de tiempo de 3 años y 8 meses, que abarca desde el 1º de Enero de 2009 hasta el 31 de Agosto de 2012.

POBLACIÓN

La muestra está constituida por pacientes, mayores de 21 años, con IRC, anémicos, en plan de hemodiálisis y en tratamiento con EPO de los servicios de nefrología del Sanatorio de la mujer de la ciudad de Rosario y Fresenius Medical Care, de la ciudad de Reconquista, ambos localizados en la provincia de Santa Fe, en un periodo de tiempo de 3 años y 8 meses, que abarca desde el 1º de Enero de 2009 hasta el 31 de Agosto de 2012.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 21 años
- Pacientes con IRC
- Pacientes anémicos
- Pacientes en plan de hemodiálisis tratados con EPO de los centros de nefrología del Sanatorio de la Mujer y Fresenius Medical Care

- Pacientes que acepten participar y firmen el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Pacientes con IRC sin anemia
- Pacientes con IRC que no están bajo tratamiento con hemodiálisis.

VARIABLES EN ESTUDIO

- Edad (en años)
- Sexo (femenino o masculino)
- Parámetros antropométricos (peso en Kg y talla en cm)
- Dosis de EPO administrada (en UI)
- Comorbilidades (HTA Y DBT)
- Resistencia a la EPO (Resistentes y no resistentes en N^o y Porcentaje)

PROCESAMIENTO DE DATOS

Para su análisis se confeccionaron tablas y gráficos, además se realizaron técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencia, porcentajes) y medidas resúmenes (media aritmética y desvío estándar). También se realizó el cálculo de OR (Odds Ratio), junto con su intervalo de confianza, para intentar probar una posible asociación entre las variables cualitativas.

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 y se confeccionó diagramas de sectores circulares, de barras y de líneas.

CONSIDERACIONES NORMATIVAS

Teniendo en cuenta la ley de protección de datos personales n° 25326, se explicó a los pacientes acerca del proyecto realizado, evacuando todas las dudas que surgieron y se otorgó un consentimiento informado (anexo 3) donde mediante su firma se dejó constancia de su conformidad de participación en el mismo.

RESULTADOS

La muestra quedó constituida por un total de 106 pacientes, 59 de Fresenius Medical Care y 47 del Sanatorio de la Mujer. Se seleccionó a pacientes que ingresaron el 1º de Enero del año 2009 hasta el 31 de Agosto del año 2012.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

TABLA I: EDAD DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|--------------------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Entre 21 y 40 años | 9 | 23% | 3 | 16% |
| Entre 41 y 60 | 12 | 30% | 9 | 47% |
| >61 | 19 | 47% | 7 | 37% |

En cuanto a los pacientes que resistieron al tratamiento con EPO el 47% tienen mas de 61 años de edad, por otro lado los que no resistieron al tratamiento con EPO el 47% se ubica en el rango de entre 41 y 60 años de edad.

TABLA II: EDAD DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N=47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|--------------------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Entre 11 y 35 años | 3 | 7% | 2 | 33% |
| Entre 36 y 60 | 14 | 34% | 2 | 33% |
| >61 | 24 | 59% | 2 | 34% |

Tanto los pacientes que resistieron al tratamiento como los que no, la mayoría se encuentra por encima de los 61 años de edad, siendo un 59% y un 34% respectivamente.

TABLA III: SEXO DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|------------------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Femenino | 25 | 63% | 9 | 47% |
| Masculino | 15 | 37% | 10 | 53% |

De los pacientes que resistieron al tratamiento con EPO la mayor parte (63%) corresponde al sexo femenino, lo contrario ocurre en los que no resistieron ya que el 53% son de sexo masculino.

TABLA IV: SEXO DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N=47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|------------------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Femenino | 17 | 41% | 5 | 83% |
| Masculino | 24 | 59% | 1 | 17% |

De los pacientes que resistieron al tratamiento con EPO la mayor parte (59%) corresponde al sexo masculino, lo contrario ocurre en los que no resistieron ya que el 83% son de sexo femenino.

TABLA V: PESO DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|--------------------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| PESO EN Kg. | | | | |
| Entre 45 y 65 | 20 | 50% | 8 | 42% |
| Entre 66 y 86 | 17 | 43% | 9 | 47% |
| Entre 87 y 107 | 3 | 7% | 2 | 11% |

Entre los pacientes que resistieron al tratamiento con EPO, el 50% pesa entre 45 y 65 Kg. Entre los que no resistieron, el 47% se encuentra entre los 66 y 86 Kg. de peso.

TABLA VI: PESO DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N=47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|-------------------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| PESO EN kg | | | | |
| Entre 45 y 65 | 14 | 34% | 5 | 83% |
| Entre 66 y 86 | 24 | 59% | 1 | 17% |
| Entre 87 y 107 | 1 | 2% | 0 | 0% |
| Entre 108 y 128 | 2 | 5% | 0 | 0% |

Entre los pacientes que resistieron al tratamiento con EPO, el 59% pesa entre 66 y 86 Kg. Entre los que no resistieron, el 83% se encuentra entre los 45 y 65 Kg. de peso.

TABLA VII: TALLA DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|--------------------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| TALLA EN cm | | | | |
| Entre 149 y 161 cm | 9 | 22.5% | 6 | 32% |
| Entre 162 y 174 | 22 | 55% | 8 | 42% |
| Entre 175 y 187 | 9 | 22.5% | 5 | 26% |

Tanto los pacientes que resistieron al tratamiento como los que no, su mayoría se encuentra entre los 162 y 174 cm de talla, siendo un 55% y 42% respectivamente.

TABLA VIII: TALLA DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N=47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|--------------------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| TALLA EN cm | | | | |
| Entre 149 y 161 cm | 14 | 34% | 1 | 17% |
| Entre 162 y 174 | 20 | 49% | 4 | 66% |
| Entre 175 y 187 | 7 | 17% | 1 | 17% |

Tanto los pacientes que resistieron al tratamiento como los que no, la mayoría se encuentra entre los 162 y 174 cm de talla, siendo un 49% y 66% respectivamente.

TABLA IX: DOSIS INICIAL DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|---------------------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| <13000 | 40 | 100% | 12 | 63% |
| Entre 14000 y 25000 | 0 | 0% | 5 | 26% |
| >26000 | 0 | 0% | 2 | 11% |

El total de los pacientes con resistencia a la EPO comenzó con dosis de la misma por debajo de las 13000 U/SEM, lo mismo ocurrió con la mayor parte (63%) de los que NO resisten a la EPO.

TABLA X: DOSIS INICIAL DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N=47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|-------------------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| <4500 | 5 | 12% | 2 | 33% |
| Entre 4600 y 8600 | 33 | 81% | 4 | 67% |
| >8700 | 3 | 7% | 0 | 0% |

El total de los pacientes con resistencia a la EPO comenzó con dosis de entre 4600 y 8600 U/SEM de la misma, se asemeja lo que ocurre con la mayor parte (67%) de los que NO resistieron a la EPO.

TABLA XI: COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|--------------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Diabetes | 17 | 43% | 7 | 37% |
| Hipertensión | 8 | 20% | 6 | 32% |
| HTA y DM | 4 | 10% | 1 | 5% |
| Otras | 11 | 27% | 5 | 26% |

Tanto los pacientes resistentes al tratamiento con EPO como los no resistentes, la mayoría presenta como comorbilidad DM, siendo un 43% y un 37% respectivamente.

TABLA XII: COMORBILIDADES DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N=47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|--------------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Diabetes | 6 | 15% | 2 | 33% |
| Hipertensión | 18 | 43% | 1 | 17% |
| HTA y DM | 8 | 20% | 0 | 0% |
| Otras | 9 | 22% | 3 | 50% |

Del total de los pacientes resistentes a la EPO en su gran mayoría (43%) presentan como comorbilidad asociada a la HTA. Por su parte los no resistentes presentan otro tipo de comorbilidad, como ser LES, poliquistosis renal, causa indefinida de IRC, entre otras.

TABLA XIII: CUADRO CLÍNICO ASOCIADO DE LOS PACIENTES DE FRESENIUS MEDICAL CARE, RECONQUISTA (N=59)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=40 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=19 | |
|-----------|---|------------|--|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| CCA | | | | |
| AMFC | 29 | 73% | 9 | 47% |
| Infección | 0 | 0% | 0 | 0% |
| Otros | 1 | 2% | 0 | 0% |
| Ninguno | 10 | 25% | 10 | 53% |

Tanto los pacientes resistentes al tratamiento con EPO como los no resistentes, la mayoría presenta como cuadro clínico asociado AMFC, siendo un 73% y un 47% respectivamente.

TABLA XIV: CUADRO CLÍNICO ASOCIADO DE LOS PACIENTES DEL SANATORIO DE LA MUJER, ROSARIO (N= 47)

| VARIABLES | Resisten al tratamiento con EPO n=41 | | No Resisten al tratamiento con EPO n=6 | |
|-----------|---|------------|---|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| CCA | | | | |
| AMFC | 14 | 34% | 1 | 17% |
| Infección | 3 | 7% | 0 | 0% |
| Otros | 2 | 5% | 0 | 0% |
| Ninguno | 22 | 54% | 5 | 83% |

Tanto los pacientes resistentes al tratamiento con EPO como los no resistentes, la mayoría no presenta ningún cuadro clínico asociado, siendo un 54% y un 83% respectivamente.

TABLA XV: RELACIÓN ENTRE LA DOSIS INICIAL Y LA ACTUAL DE LOS PACIENTES QUE RESISTEN AL TRATAMIENTO CON EPO DE AMBOS CENTROS(N= 106)

| Dosis | Fresenius Medical Care(n =59) | | Sanatorio de la Mujer(n =47) | |
|-------------|-------------------------------|------------|------------------------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Disminuye | 15 | 25 | 14 | 29 |
| Se mantiene | 10 | 16 | 11 | 23 |
| Aumenta | 15 | 25 | 16 | 34 |

En el transcurso de la evaluación del total de los pacientes, de Fresenius Medical Care (n=59), 15(25%) disminuyeron el requerimiento de dosis de EPO, 10(16%) lo mantuvieron y 15(25%) lo aumentaron; del Sanatorio de la Mujer, 14 (29%) disminuyeron el requerimiento, 11(23%) lo mantuvieron y 16(34%) lo aumentaron.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

TABLA XVI: RESISTENCIA AL TTO CON EPO SEGÚN COMORBILIDADES EN FRESENIUS MEDICAL CARE

| COMORBILIDADES | RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA | |
|----------------|---|----|
| | SI | No |
| DIABETES | 17 | 7 |
| HIPERTENSIÓN | 8 | 6 |
| HTA YDM | 4 | 1 |
| OTRAS | 11 | 5 |

❖ **OR** Diabetes vs. Hipertensión = **1.82** **IC 95% = (0.46;7.19)**

Como el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes **diabéticos** vs. **Hipertensos**, cuando los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario.

❖ **OR** Diabetes vs. Ambas = **0.61** **IC 95% = (0.16;0.81)**

La chance para que pacientes con **DM** sean resistentes al tratamiento con EPO fue $(1-0.61=0.39)$ un 39% menor que la misma chance para el grupo de pacientes con **HTA y DM**.

TABLA XVI: RESISTENCIA AL TTO CON EPO SEGÚN COMORBILIDADES EN EL SANATORIO DE LA MUJER

| COMORBILIDADES | RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA | |
|----------------|---|-----|
| | SI | No |
| DIABETES | 6.5 | 2.5 |
| HIPERTENSIÓN | 18.5 | 1.5 |
| AMBAS | 8.5 | 0.5 |
| OTRAS | 9.5 | 3.5 |

❖ **OR** Diabetes vs. Hipertensión=0.21 **IC 95%=(0.02;1.92)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes **diabéticos** vs. **Hipertensos**, cuando los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario.

❖ **OR** Diabetes vs. Ambas=0.15 **IC 95%=(0.006;3.72)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre **diabéticos** vs. **Hipertensos y diabéticos**, y si los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario.

❖ **OR** Diabetes vs. Otras=0.96 **IC 95%=(0.14;6.43)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes **diabéticos** vs. **Otra comorbilidad** y si los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario.

TABLA XVII: RESISTENCIA AL TTO CON EPO SEGÚN CUADRO CLÍNICO ASOCIADO EN FRESENIUS MEDICAL CARE

| CUADRO CLÍNICO ASOCIADO | RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA | |
|-------------------------|---|------|
| | SI | NO |
| AMFC | 29.5 | 9.5 |
| OTROS | 1.5 | 0.5 |
| NINGUNO | 10.5 | 10.5 |

Debido a que el valor de una de las frecuencias es igual a 0, no es viable calcular el OR; para hacer posible esta operación se sumó 0.5 a cada una de las celdas.

❖ **OR** $_{AMFC \text{ vs. Otros}} = 1.04$ **IC 95% = (0.04;27.74)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con **AMFC** vs. **Otro cuadro clínico asociado** y si los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología de la clínica Fresenius Medical Care, Reconquista.

❖ **OR** $_{AMFC \text{ vs. Ninguno}} = 3.11$ **IC 95% = (1.01;9.46)**

La chance de que los pacientes con **AMFC** sean resistentes al tratamiento con EPO fue de aproximadamente 3 veces mayor que la misma chance para pacientes con **ningún cuadro clínico asociado**, cuando los mismos fueron tratados en el servicio de nefrología de la clínica Fresenius Medical Care, Reconquista.

Dado que el intervalo de confianza del Odds Ratio no cubre al uno, podemos concluir que se encontró una relación estadísticamente significativa entre pacientes con **AMFC** vs. Pacientes sin **ningún cuadro clínico asociado**, y si los mismos resisten al tratamiento con EPO. Esto se puede interpretar de la siguiente manera, con una confianza del 95%, la chance de resistir al

tratamiento con EPO para los pacientes con AMFC fue al menos 1.01 veces mayor, y para pacientes sin ningún cuadro clínico asociado, fue de 9.46 veces menor, cuando los mismos fueron tratados en el servicio de nefrología de la clínica Fresenius Medical Care, Reconquista.

TABLA XVII: RESISTENCIA AL TTO CON EPO SEGÚN CUADRO CLÍNICO ASOCIADO EN EL SANATORIO DE LA MUJER

| CUADRO CLÍNICO ASOCIADO | RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ERITROPOYETINA | |
|-------------------------|---|-----|
| | SI | NO |
| AMFC | 14.5 | 1.5 |
| INFECCIÓN | 3.5 | 0.5 |
| OTROS | 2.5 | 0.5 |
| NINGUNO | 22.5 | 5.5 |

❖ **OR** $_{AMFC \text{ vs } Infección} = 1.38$ **IC 95% = (0.05;41.70)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con insuficiencia renal crónica con **AMFC** vs. Pacientes con alguna **infección** y si los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario. Además, dado que la amplitud del intervalo de confianza es muy grande, es muy poco informativa, esto indica la necesidad de aumentar el tamaño de la muestra para mejorar la estimación.

❖ **OR** $_{AMFC \text{ vs } Otros} = 1.93$ **IC 95% = (0.06;62.13)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con insuficiencia renal crónica con **AMFC** vs. Pacientes con **otro cuadro clínico asociado** y si los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el

servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario. Además, dado que la amplitud del intervalo de confianza es muy grande, es muy poco informativa, esto indica la necesidad de aumentar el tamaño de la muestra para mejorar la estimación.

❖ **OR** $_{AMFC \text{ vs Ninguno}} = 2.36$ **IC 95% = (0.35;2.78)**

Dado que el intervalo de confianza para el Odds Ratio cubre al uno, se puede decir que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con insuficiencia renal crónica con **AMFC** vs. Pacientes con **ningún cuadro clínico asociado** y si los mismos son resistentes al tratamiento con eritropoyetina, habiendo sido tratados en el servicio de nefrología del Sanatorio de la Mujer, Rosario.

DISCUSIÓN

Mediante el estudio de un total de 106 historias clínicas pertenecientes a los pacientes con IRC, anémicos, en tratamiento con EPO, en plan de hemodiálisis que acuden a los centros de Fresenius medical Care y el Sanatorio de la Mujer, se obtuvieron los siguientes resultados:

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 EPO 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 EPO y 6 de ellos no. Expresado en porcentaje esto sería, de un total de 59 pacientes de Fresenius Medical Care, un 67.79% demuestran hiporrespuesta a la EPO y de un total de 47 pacientes del Sanatorio de la Mujer, un 87.23%. Esto se contrapone con estudios realizados previamente, en donde se explica que el porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento con EPO es del 10%.⁽⁴⁾

Se averiguó el rango etario de mayor frecuencia de resistencia a la EPO y se evidenció que en Fresenius Medical Care el 47% tienen más de 61 años de edad, por otro lado de los que no resisten al tratamiento con EPO el 47% se ubica en el rango de entre 41 y 60 años de edad. En el Sanatorio de la Mujer tanto los pacientes que resisten al tratamiento como los que no, la mayoría se encuentra por encima de los 61 años de edad, siendo un 59% y un 34% respectivamente.

Se puede observar que en Fresenius Medical Care, la mayor frecuencia de pacientes que resisten al tratamiento con EPO son de sexo femenino (63%),

en cambio en el Sanatorio de la Mujer, la mayor frecuencia de dichos pacientes es de sexo masculino (83%).

Entre los pacientes que resisten al tratamiento con EPO correspondientes al centro de nefrología de la clínica Fresenius Medical Care, el 50% pesa entre 45 y 65 Kg. Entre los que no resisten, el 47% se encuentra entre los 66 y 86 Kg. de peso. En cuanto a los pacientes que asisten al centro de nefrología del Sanatorio de la Mujer, de los que resisten al tratamiento con EPO, el 59% pesa entre 66 y 86 Kg. y de los que no resisten, el 83% se encuentra entre los 45 y 65 Kg. de peso.

Tanto los pacientes que resisten al tratamiento como los que no de ambos centros de nefrología, en su mayor parte se encuentran entre los 162 y 174 cm de talla, siendo un 55% y 42% respectivamente para Fresenius Medical Care y un 49% y 66% respectivamente para el Sanatorio de la Mujer.

De las variables anteriores (edad, sexo, peso y talla), no se encontraron publicaciones pasibles de ser comparadas con el estudio actual.

En el servicio de nefrología de la clínica Fresenius Medical Care la mayor parte de los pacientes que resisten y que no resisten al tratamiento con EPO son personas diabéticas. Mientras que en el Sanatorio de la Mujer, la mayoría de los que son resistentes al tratamiento con EPO son hipertensos y de los que no resisten al tratamiento tienen otras comorbilidades. Contemplando esto, podría aseverarse que la mayoría de pacientes, resistentes o no al tratamiento con EPO, están en plan de hemodiálisis debido a DM e HTA, las principales causas de IRC. ⁽¹⁾

Del total de los pacientes que resisten al tratamiento con EPO en Fresenius Medical Care, gran parte de ellos presentan AMFC; su chance de resistir al tratamiento con EPO es al menos 1.01 veces mayor, mientras que

para aquellos pacientes sin ningún cuadro clínico asociado, el riesgo es 9.46 veces menor. Por otro lado los que no resisten al tratamiento en dicha clínica no presentan ningún cuadro clínico asociado. En concordancia con esto, previamente se relató sobre la existencia de una hiporrespuesta a la EPO en presencia de: alteraciones del metabolismo del fósforo o calcio, infecciones, parasitosis, entre otros. ⁽⁶⁾ Simultáneamente, la mayor parte de pacientes que resisten y que no resisten al tratamiento con EPO en el Sanatorio de la Mujer no tienen ningún cuadro clínico asociado.

Con todo esto podemos suponer que existe un alto grado de hiporrespuesta a la EPO y que hay ciertas cuestiones que se asemejan con lo ya establecido, como ser que la AMFC se asocia con un estado de resistencia a la EPO y que la DM y la HTA siguen siendo las principales causantes de IRC.

CONCLUSIÓN

Partiendo de los datos obtenidos se pudo observar que un alto porcentaje de los pacientes de ambos centros de nefrología mostraron una hiporrespuesta al tratamiento con EPO y que la mayoría corresponde al centro de nefrología del Sanatorio de la Mujer.

Se constata en ambos centros de nefrología que la mayoría de los pacientes resistentes al tratamiento con EPO posee 61 años de edad o más.

En lo que atañe al sexo, al peso y a la talla, se concluyó que son variables que no afectan la respuesta a la EPO.

Se pudo corroborar a la HTA y DM como las principales causas de IRC, como así también al AMFC, las infecciones y otras entidades como principales etiologías, previamente establecidas, de resistencia a la EPO.

Todo lo expuesto permitió reconocer que hay una franca resistencia a la EPO en muchos de los pacientes que la reciben y que varios de los factores causantes de ésta siguen siendo los mismos a lo largo de los años. Esto es algo a tener en cuenta ya que habla de una falta de investigación sobre terapéuticas posibles de realizar ante situaciones de hiporrespuesta a la EPO, considerando que ante todo se procura brindarle al paciente una calidad de vida aceptable dentro de las posibilidades que deja su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Andrew S Levey *et al*, “Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)”, *Kidney International (Edición español)*, International Society of Nephrology, año 2005, Pág. 135-146.
- 2) P. Sánchez-Borque, A. Sánchez-Casajús, “Tratamiento de la anemia en pacientes en diálisis”, Artículo de Revisión, *Sedyt*, España, año 2005, págs.73-82.
- 3) Cody J *et al*, “Frecuencia de administración de la eritropoyetina humana recombinante para la anemia de la nefropatía terminal en pacientes en diálisis”, Reproducción de una revisión de Cochrane, año 2008, Págs. 1-76.
- 4) M. Ángeles Guerrero- Riscos *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.
- 5) Iain C Macdougall y Angela C. Cooper, “Eritropoietin Resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines”, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Londres, año 2002, Vol. 11, Págs. 39-43.

- 6) Dra. Mónica E. Lombardo, 'Eritropoyetina en la anemia" Revista de la Sociedad Argentina de Nefrología, Año 2007, Vol. 5, Nro. 3 supl., Pág. 7-10
- 7) M. Goicoechea et al, "Hiperparatiroidismo secundario como causa de resistencia al tratamiento con eritropoyetina: efecto de la paratiroidectomía", Revista de Nefrología, Madrid, año 1995, Vol. 4. Núm.3
- 8) R. Alcázar *et al*, "Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica", Senefro, artículo especial, Sociedad Española de Nefrología, España, año 2008, Pág. 273-282.
- 9) Dr. Gregorio Tomás Obrador Vera M.P.H et al, "Guías Latinoamericanas de Practica 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.
- 10) Dr. Heriberto Miguel Demicheli, "La anemia en prediálisis" Revista de la Sociedad Argentina de Nefrología, Año 2007, Vol.5, Nro.3 supl. Pág. 24-28
- 11) Dr. Adrián Ginsburg *et al*, "Reporte descriptivo de situación, período del 01/03/2012-34/03/2012", Fresenius Medical Care, Año 2012, Págs. 1-24.

ANEXO 1

Para la estimación de FG se recomienda la formula del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Como alternativa puede utilizarse la de Crockcroft- Gault:

MDRD

FG *estimado*= $186 \times (\text{creatinina (mg/dl)}/88,4)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

Crockcroft- Gault

$\text{Ccr} = [(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}] / [\text{Crs (mg/dL)} \times 72] \times 0,85 \text{ en mujeres}$

Las ecuaciones predictivas aconsejan dar el resultado numérico solo si el FG es menor a 60 ml/min, pero no si es superior.

Estas no son adecuadas en las siguientes circunstancias:

- Peso corporal extremo: índice de masa corporal (IMC) inferior a 19 kg/m^2 o superior a 35 kg/m^2
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis)
- Insuficiencia renal aguda
- Embarazo
- Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis

En estos casos se recomienda utilizar otro método para estimar el FG, como el aclaramiento de Creatinina convencional (orina de 24hs) o métodos isotópicos.⁽¹⁾

ANEXO 2

FÓRMULA DE PORCENTAJE DE SATURACIÓN DE TRANSFERRINA

Hierro sérico x 100/ TIBC-Capacidad Ferropéxica total del plasma- ó Hierro sérico (gr/dl) x 70,9/ concentración de transferrina (mg/dl)]

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Una estudiante de la Carrera de Medicina de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana, Sede Regional Rosario, llevará a cabo un proyecto de investigación titulado: “Resistencia a la Eritropoyetina en pacientes con Anemia e Insuficiencia Renal Crónica en plan de hemodiálisis”. Se solicita mi manifestación de conformidad para utilizar datos de mi Historia Clínica.

Se me comunicó acerca de la confidencialidad de mi información personal, conforme a la ley de protección de datos personales nº 25326. Por lo antes mencionado, presto mi consentimiento para que mi Historia Clínica sea partícipe de este estudio.

Nombre y Apellido:

Firma:

DNI:

Fecha:

ANEXO 4

ABREVIATURAS

- AMFC: alteración del metabolismo fosfocálcico.
- CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media
- DM: Diabetes Mellitus
- EPO: Eritropoyetina
- EV: endovenosa
- FG: Filtración Glomerular
- GI: Gastrointestinal
- Hb: Hemoglobina
- HC: Historia Clínica
- HCM: Hemoglobina corpuscular media
- HTA: Hipertensión arterial
- Hto: Hematocrito
- IFN- γ : Interferón Gamma
- IL-1, 6, 12: Interleuquinas 1, 6, 12
- IRC: Insuficiencia Renal Crónica
- MO: Médula ósea
- OR: Odds Ratio
- rHuEPO: Eritropoyetina Recombinante Humana
- SC: Subcutánea
- TFG: Tasa de filtrado glomerular
- TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral Alfa
- TSAT: Porcentaje de saturación de Transferrina
- VCM: Volumen corpuscular medio