

# Factores de riesgo asociados a hiporrespuesta a eritropoyetina en pacientes enfermos renales crónicos en hemodiálisis que presentan anemia. Un estudio observacional multicéntrico.

Carlos Eduardo Pérez Tulcanaza <sup>1</sup>, Jorge Fabián Chonata Quinteros <sup>1</sup>, Jorge Washington Vélez <sup>1</sup>

1. Instituto de Postgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito-Ecuador.


Recibido: Julio 1, 2022  
Aceptado: Diciembre 12, 2023  
Publicado: Febrero 2, 2024  
Editor: Dr. Franklin Mora Bravo.

## Como citar:

Pérez C, Chonata J, Vélez J. Factores de riesgo asociados a hiporrespuesta a eritropoyetina en pacientes enfermos renales crónicos en hemodiálisis que presentan anemia. Un estudio observacional multicéntrico. REV SEN 2024;12(1):1-13.

DOI: <http://doi.org/10.56867/68>  
Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplantes.

ISSN-L: 2953-6448

 Copyright 2024, Pérez Carlos, Chonata Jorge, Vélez Jorge. This article is distributed under the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which allows the use and redistribution citing the source and the original author for non-commercial purposes.

## Resumen

**Introducción:** La anemia es frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y está relacionada con mayor mortalidad y menor calidad de vida. La introducción de la eritropoyetina recombinante representó un avance en el manejo de la anemia; no obstante, se evidenció un aumento en la tasa de enfermedades cardiovasculares y accidentes cerebrovasculares. Usualmente, la anemia se corrige parcialmente, encontrándose casos de hiporrespuesta al tratamiento.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico de casos y controles multicéntrico.

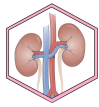
**Resultados:** De 784 pacientes incluidos, 123 presentaron hiporrespuesta (15.69%). Los factores de riesgo identificados fueron: el sexo femenino (OR=2.188), la edad menor a 50 años (OR=3.846), índice de masa corporal menor a 23 kg/m<sup>2</sup> (OR=1.598), uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina (OR=1.915), albúmina menor a 4.0 (OR=5.286), ferritina mayor o igual a 800 ng/ml (OR=4.775), saturación de transferrina menor de 20% (OR=5.803) y parathormona mayor o igual 500 µg/ml (OR=2.183). En el modelo multivariado, estas variables fueron significativas ( $P < 0.05$ ,  $R^2: 0.56$ ) excepto la diabetes y el índice de masa corporal ( $P > 0.05$ ).

**Conclusión:** El sexo femenino, la edad menor a 50 años, un índice de masa corporal menor a 23 kg/m<sup>2</sup>, el uso de BRA, la albúmina baja, ferritina elevada, saturación de transferrina baja y parathormona elevada son factores de riesgo asociados a hiporrespuesta a eritropoyetina.

## Palabras clave:

Terapia sustitutiva renal, hemodiálisis, hiporrespuesta a eritropoyetina, resistencia a eritropoyetina, agentes estimulantes de la eritropoyesis, anemia.

\* Autor de correspondencia



# Risk factors associated with hyporesponse to erythropoietin in chronic kidney disease patients on hemodialysis who present anemia. A multicenter observational study.

## Abstract

**Introduction:** Anemia is common in patients with chronic kidney disease (CKD) and is associated with higher mortality and lower quality of life. The introduction of recombinant erythropoietin represented an advance in the management of anemia; however, an increase in the rate of cardiovascular disease and stroke was observed. Usually, anemia is partially corrected, with cases of hyporesponsiveness to treatment being found.

**Methods:** Observational, analytical, multicenter case-control study.

**Results:** Of 784 patients, 123 presented hyporesponsiveness (15.69%). The risk factors identified were: female sex (OR=2.188), age less than 50 years (OR=3.846), body mass index less than 23 kg/m<sup>2</sup> (OR=1.598), use of renin-angiotensin system blockers (OR=1.915), albumin less than 4.0 (OR=5.286), ferritin greater than or equal to 800 ng/ml (OR=4.775), transferrin saturation index (TSI) less than 20% (OR=5.803) and parathormone greater than or equal to 500 µg/ml (OR=2.183). In the multi-variate model, these variables were significant ( $P < 0.05$ ,  $R^2: 0.56$ ) except for Diabetes and BMI ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Female sex, age less than 50 years, BMI less than 23 kg/m<sup>2</sup>, renin-angiotensin system blockers use, low albumin, elevated ferritin, low TSI, and elevated parathormone are risk factors associated with erythropoietin hyporesponsiveness.

## Keywords:

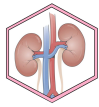
Renal replacement therapy, hemodialysis, erythropoietin hyporesponsiveness, erythropoietin resistance, erythropoiesis-stimulating agents, anemia.

La enfermedad renal crónica (ERC) es reconocida en todo el mundo como un importante problema de salud pública. Se calcula que hay entre 4.902 y 7.083 millones de personas con ERC avanzada que necesitan tratamiento renal sustitutivo. La prevalencia mundial estimada de la ERC es del 13.4 % (11.7-15.1 %) [1].

Debido a su impacto en el riesgo cardiovascular, la ERC contribuye directamente a la carga de morbilidad y mortalidad a nivel mundial [1]. En Ecuador, se ubica como la quinta causa de muerte prematura y la cuarta causa de mortalidad general; y se estima que entre el 6 % y 7 % de las muertes en Ecuador son atribuibles a la ERC [2]. Para el 2018 se encontró un total de 17484 pacientes en diálisis o 567 pacientes por millón de habitantes [3]. La Dirección Nacional de Centros especializados en su informe técnico afirmó que, para noviembre de 2022,

se contaba con un registro de 21394 pacientes en el Registro Ecuatoriano de Diálisis y Trasplante Renal (REDT) [4].

La aparición de anemia es uno de los principales motivos de morbilidad en individuos con ERC avanzada [3]. Los pacientes con enfermedad renal crónica experimentan con frecuencia anemia, provocada principalmente por la disminución de la capacidad de las células del parénquima renal para producir eritropoyetina en los estadios más graves. El principal tratamiento para la anemia en pacientes con ERC en hemodiálisis son los agentes estimulantes de la eritropoyesis; sin embargo, la respuesta a estos agentes se ve afectada por una amplia gama de factores, como la deficiencia de hierro, el hiperparatiroidismo secundario, los parámetros relacionados con la hemodiálisis (adecuación), la inflamación sistémica, la desnutrición y algunos medicamentos empleados en el tratamiento de las comorbilidades de estos pacientes [5].



Dado que tanto los niveles bajos de hemoglobina como las dosis elevadas de agentes estimulantes de la eritropoyesis se relacionan con un aumento de la mortalidad, la presencia de un estado de esta baja respuesta está estrechamente relacionada con una disminución de la supervivencia, mayormente dependiente de las dosis elevadas de agentes estimulantes de la eritropoyesis que del incumplimiento del objetivo de hemoglobina [5].

La incorporación de la eritropoyetina humana recombinante en el tratamiento de la anemia de origen renal ha sido el avance más significativo en el campo del manejo de esta complicación del paciente con ERC; no obstante, un porcentaje de pacientes responde mal o no responde en absoluto a la acción de esta terapia [6].

La anemia se ha relacionado con una serie de resultados clínicos desfavorables y una calidad de vida significativamente inferior en los pacientes con ERC. Antes de que existiera la eritropoyetina humana recombinante, los pacientes en diálisis solían necesitar transfusiones de sangre, lo cual les exponía al riesgo de sobrecarga de hierro, transmisión de hepatitis víricas y sensibilización al antígeno leucocitario humano, todo lo cual disminuía sus posibilidades de recibir un trasplante satisfactorio en el futuro [7].

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis en dosis superiores a 6.000 unidades por semana se han relacionado con un riesgo de mortalidad elevado de entre un 1.2 a 1.5 veces [8]. El tratamiento con miras a normalizar los valores de hemoglobina con la población general puede tener claramente efectos negativos, es imperativo sopesar las ventajas y los riesgos de las intervenciones de forma racional [7].

Comprendiendo los riesgos implicados en el uso de dosis elevadas de agentes estimulantes de la eritropoyesis, surge la necesidad de la identificación temprana de factores que puedan estar relacionados con una inadecuada respuesta al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis y la limitación para alcanzar niveles objetivos de hemoglobina, de modo que, permitan mejorar los resultados de los pacientes con ERC en hemodiálisis. Algunos de estos factores implicados son modificables y permiten implementar intervenciones tempranas para evitar las complicaciones asociadas a las altas dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis, especialmente morbilidad y mortalidad.

El objetivo del estudio fue establecer los factores de riesgo asociados a hiporrespuesta al tratamiento con Eritropoyetina en una población de pacientes enfermos renales crónicos en hemodiálisis en Centros de Hemodiálisis durante el periodo de enero a diciembre del 2019.

## Materiales y métodos

### Tipo de investigación

El presente estudio está basado en un diseño observacional, analítico, multicéntrico de casos y controles, de base documental, de fuente secundaria mediante la recolección y análisis de datos obtenidos de registros anonimizados desde la fuente.

### Escenario

Participaron seis centros de hemodiálisis de la red complementaria de salud: Nefromedic, Clínica de los Riñones Menydiál sedes: Ibarra, Quito, Ambato, Riobamba norte y Riobamba sur. El periodo de estudio fue el 1 de enero del 2019 al 31 de diciembre del 2019.

### Universo y muestra

El universo del estudio corresponde a los registros documentales anonimizados de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica que reciben Hemodiálisis en los centros de diálisis de la red complementaria de salud; los mismos que presentan anemia y se encuentren recibiendo tratamiento con eritropoyetina durante el periodo de estudio.

Para efecto del desarrollo del estudio se emiten las siguientes definiciones:

Los casos corresponden a los registros de pacientes enfermos renales crónicos que reciben hemodiálisis y que presentan anemia con hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina, definida por la necesidad de dosis de eritropoyetina mayores o iguales a 200 UI/kg/semana, durante el periodo descrito.

Los controles corresponden a los registros de pacientes enfermos renales crónicos que reciben hemodiálisis y que presentan anemia con respuesta adecuada al tratamiento con eritropoyetina, definida por la necesidad de dosis de eritropoyetina menores a 200 UI/kg/semana, durante el periodo descrito.

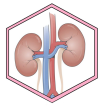
### Tamaño muestral

El presente estudio tiene un diseño de casos y controles para lo cual, la fórmula estadística para el cálculo del tamaño muestral fue la siguiente:

$$n = (Z_{\alpha} \sqrt{(m+1)p(1-p)} +$$

$$Z_{\beta} \sqrt{mP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2 / m(P_1 - P_2)^2$$

Se empleó una medida de asociación de OR de 3 como significativamente diferente de 1. Según estudios previos, las



estimaciones recientes de la prevalencia oscilan entre el 12.5 % hasta el 30.3 % para hiporrespuesta al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis [5-7]. Se estima una presunción de controles expuestos de un 70 %, con una proporción de casos de 0.87, un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 90 %. Para este estudio se requieren 113 casos y 113 controles; sin embargo, se tomaron la totalidad de la población que fueron 123 casos y 661 controles que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, con la finalidad de garantizar una adecuada operacionalización de las variables.

### **Criterios de inclusión**

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de enfermedad renal crónica avanzada, en tratamiento con hemodiálisis al menos 3 meses previos a la toma de los datos, que presenten anemia en tratamiento con eritropoyetina (dosis mayor o igual a 200 UI/kg/semana por más de 3 meses consecutivos) o dosis menores a 200 UI/kg/semana) durante el periodo en estudio.

### **Criterios de exclusión**

Se excluyeron registros con datos incompletos, que hayan cursado hospitalización en los últimos 3 meses previo a la toma de datos, que recibieron transfusiones sanguíneas en los últimos 3 meses previo a la toma de datos.

### **Variables**

Se tomó en cuenta las siguientes variables: respuesta a eritropoyetina, edad, sexo, antecedentes de diabetes mellitus, hipotiroidismo, índice de masa corporal, parathormona, ferritina, índice de saturación de transferrina, albúmina, tasa de reducción de urea, KT/V, tiempo en hemodiálisis, bloqueadores del sistema renina angiotensina y muerte. La variable dependiente es la respuesta a eritropoyetina, la cual se define dos grupos de pacientes (respondedores e hiporrespondedores) según cumplieran los criterios de inclusión y exclusión, tanto para casos y controles.

### **Técnicas e instrumentos**

Los datos se recolectaron de los registros documentales anonimizados de pacientes atendidos en los centros de diálisis de la red complementaria de salud para ser tabulados físicamente en un formulario de recolección de información, misma que fue creada como instrumento para este trabajo de investigación.

La base de datos anonimizada contiene datos demográficos de los pacientes, antropometría, medicamentos administrados por cada mes (Eritropoyetina, Hierro, IECAs y

ARA II), parámetros de laboratorio clínico, registros de tratamiento de diálisis y sus parámetros de adecuación y comorbilidades de las unidades de diálisis. Se realizó una observación de los registros anonimizados estableciendo una secuencia mensual de las dosis de Eritropoyetina alfa utilizadas. Los registros mostraron el valor de eritropoyetina en unidades internacionales acumuladas mensuales, por lo que realizó una conversión hasta obtener la dosis de eritropoyetina por kilogramo y por semana (UI/kg/sem).

Basado en estudios previos en que se determinó una posibilidad de restitución de la capacidad de respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis menor o igual 4 meses [8-10], se decidió considerar como caso de hiporrespuesta aquellos que ameritaron una dosis de eritropoyetina mayor o igual a 200 por un periodo mayor o igual a 3 meses consecutivos a partir de la línea de base. Esta línea de base fue definida en el mes en que la dosis de eritropoyetina se elevó a 200 UI/kg/semana o más.

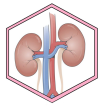
Los datos tomados del registro corresponden a los presentados en el mes correspondiente a la línea de base, en el caso de exámenes bimensuales o trimestrales se tomó los últimos valores reportados acorde al cronograma de exámenes laboratoriales que exige el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, como entidad de control de salud. Los datos de los controles fueron tomados de un mes aleatorio, siempre que cumplieran con un periodo en hemodiálisis de al menos 3 meses.

La información que obtenida se corresponde con datos que se correlacionaron en estudios anteriores como factores de riesgo, los cuales son descritos en el marco referencial del presente trabajo. La figura 1 representa esta selección de los registros incluidos acorde a lo detallado previamente.

### **Análisis de información**

La base de datos digital elaborada se analizó en el programa estadístico SPSS en su versión 25. Se tomaron un total de 1 control por cada caso. Se determinó la normalidad de la distribución de cada variable cuantitativa utilizando la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan en media y desviación estándar, por el contrario, las variables cuantitativas con distribución no normal se expresan como mediana y percentiles 10 - 90; y las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje.

El análisis bivariado en función de los grupos comparó la variable dependiente corresponde a la "Respuesta al tratamiento con eritropoyetina" con las diferentes variables del



estudio (Edad, sexo, índice de masa corporal, Tiempo en diálisis, Ferritina, Índice de saturación de transferrina, KT/V, horas de tratamiento dialítico, tasa de reducción de urea, hipotiroidismo, parathormona, albúmina, bloqueadores del sistema renina angiotensina); utilizando prueba de  $\chi^2$  para la comparación de variables cualitativas y la prueba de T de student para la comparación de variables cuantitativas. Se realizaron tablas de 2x2 para obtener el valor de Odds Ratio (OR), considerando un resultado  $>1$  como una asociación positiva para determinar una exposición como un factor de riesgo. Los valores de cada OR calculado será presentados con su respectivo intervalo de confianza del 95 %.

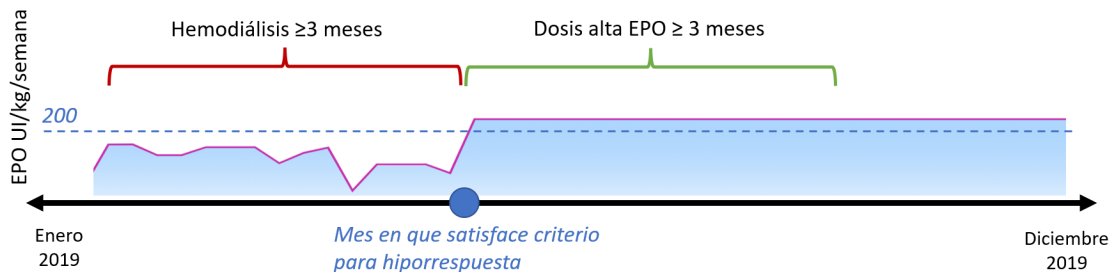
Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística binaria utilizando la variable “Respuesta al

tratamiento con eritropoyetina” como variable dependiente y se incluyeron en el análisis las variables independientes que resultaron significativas en el análisis bivariado.

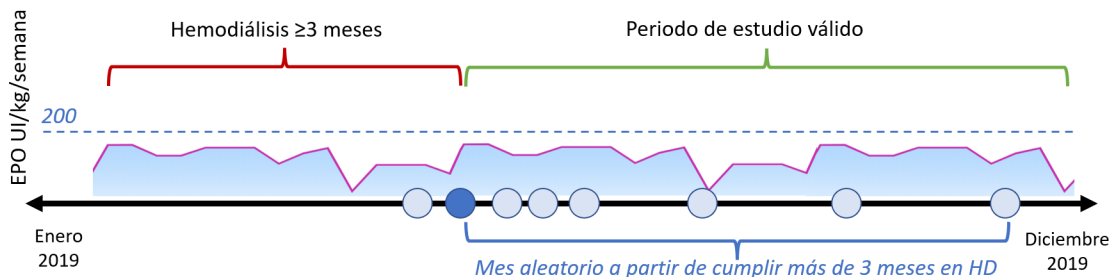
Se realizó una categorización de las variables cuantitativas edad, tiempo en hemodiálisis, ferritina, índice de masa corporal, saturación de transferrina, albúmina, tasa de reducción de urea y KT/V; para convertirlas en variables dicotómicas. Los valores de corte de estas variables se basan en los resultados de estudios previos y en la comparación de las medias de los grupos de casos y controles. Para todos los análisis estadísticos se utilizará el nivel de significancia a un error alfa del 5 % ( $P = 0.05$ ).

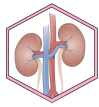
**Figura 1.** Procedimiento de inclusión de los casos y controles.

### Hiporrespondedores



### Respondedores





## Resultados

### Participantes del estudio

Ingresaron al estudio 784 pacientes con uso de eritropoyetina alfa como único agente estimulante de la eritropoyesis. De los 784 pacientes que recibieron tratamiento con eritropoyetina, 123 presentaron hiporrespuesta (15.69 % IC 95 % 6.829-16.44) durante el periodo de estudio y 661 fueron catalogados respondedores.

### Características de los grupos de estudio

Hubo diferencias en mayor proporción de mujeres en el grupo de hiporrespondedores, mayor edad, mayor uso de

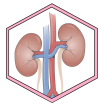
antihipertensivos bloqueadores del Sistema renina angiotensina. Adicionalmente también existió una menor prevalencia de diabéticos entre las personas hiporrespondedoras (Tabla 1). No hubo diferencia entre los factores relacionados con el proceso de hemodiálisis entre los grupos, tuvieron igual Kt/V, igual tasa de reducción de urea y la misma prevalencia de acceso vascular con catéter (Tabla 1).

Dentro de los parámetros de laboratorio el grupo de hiporrespondedores tuvieron menor albúmina sérica, menor hemoglobina, menor índice de saturación de transferrina, mayor nivel de ferritina y de parathormona (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características generales de la población en estudio.

	<b>Respondedores n= 661</b>	<b>Hiporrespondedores n= 123</b>	<b>P valor</b>
Sexo Femenino	254 (38.4%)	71 (57.7 %)	<0.001*
Edad (años)	63 (40-78)	50 (28-74)	<0.001*
Tiempo en hemodiálisis (meses)	28 (5-76)	29 (7-75)	0.385
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23.7 (19.46-29.69)	22.98 (19.03 –27.73)	0.005*
<b>Clasificación del índice de masa corporal</b>			
Bajo peso	35 (5.3%)	6 (4.9%)	
Normal	383 (58 %)	85 (69.1%)	
Sobrepeso	182 (27.5%)	27 (22%)	
Obesidad	61 (9.2%)	5 (4.1%)	
Dosis de eritropoyetina (UI/kg/semana)	89.41 (42.3-150.62)	247.42 (215.7-343.94)	<0.001*
<b>Comorbilidades</b>			
Diabetes	226 (34.2%)	30 (24.4 %)	0.033*
Hipotiroidismo	30 (4.5%)	6 (4.9 %)	0.869
<b>Medicamentos</b>			
Uso de Bloqueadores del SRA	244 (36.9%)	65 (52.8 %)	<0.001*
<b>Factores relacionados con hemodiálisis</b>			
Tasa de reducción de Urea (%)	70.11 (62.30-78.13)	70.00 (65.00 - 75.80)	0.716
Kt/v	1.5 (1.2-1.82)	1.5 (1.29-1.71)	0.465
Acceso vascular (Catéter)	70 (10.6%)	15 (12.2%)	0.648
<b>Parámetros de laboratorio</b>			
Albumina (g/dL)	4.32 (3.79-4.6)	3.96 (3.41-4.29)	<0.001*
Hemoglobina (g/dL)	11.3 (10.0-12.6)	10.0 (8.4-11.0)	<0.001*
Hematocrito (%)	33.3 (29.5-37.17)	29.5 (24.78-32.45)	<0.001*
Ferritina (ng/ml)	723.93 (118.45-1761.82)	1350.9 (538.68-2000)	<0.001*
Saturación de transferrina (%)	34.00 (22.00-47.37)	30.21 (11.48-50.40)	<0.001*
Parathormona (µg/ml)	356.48 (132.2-1081.44)	511.3 (146.5-2030.2)	<0.001*

\*P-valor: estadísticamente significativo. SRA: Sistema Renina Angiotensina.



**Tabla 2.** Análisis Bivariado de factores asociados a la presencia de hiporrespuesta a la eritropoyetina: Características generales

	Casos n= 123	Controles n= 661	OR (IC-95%)	P valor
Sexo mujer vs hombre	71 (57.7 %)	254 (38.4%)	2.188 (1.480-3.233)	<0.001*
Edad (años) <50 vs. ≥50	56 (45.5%)	118 (17.9%)	3.846 (2.560-5.778)	<0.001*
Tiempo en Hemodiálisis (meses) <28 vs. ≥28	65 (52.8%)	327 (49.5%)	1.145 (0.779-1.683)	0.492
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) <23 vs. ≥23	62 (50.4%)	257 (38.9%)	1.598 (1.086-2.352)	0.017*
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes	30 (24.4 %)	226 (34.2%)	0.621 (0.399-0.966)	0.033*
Hipotiroidismo	6 (4.9 %)	30 (4.5%)	1.079 (0.439-0.504)	0.869
<b>Medicamentos</b>				
Bloqueadores del sistema Renina Angiotensina	65 (52.8 %)	244 (36.9%)	1.915 (1.300-2.822)	<0.001*
<b>Parámetros del tratamiento</b>				
Tasa de reducción de Urea (%) <70 %	8 (6.5%)	40 (6.1%)	1.080 (0.493-2.367)	0.848
Ktv <1.3	13 (10.6%)	66 (10.0%)	1.065 (0.568-1.998)	0.843
Acceso Vascular Catéter	15 (12.2%)	70 (10.6%)	1.173 (0.647-2.124)	0.599
<b>Parámetros de laboratorio</b>				
Albumina <4.0 g/dL	67 (54.5%)	122 (18.5%)	5.286 (3.523-7.930)	<0.001*
Ferritina ≥800 ng/ml	98 (79.7%)	298 (45.1%)	4.775 (2.999-7.603)	<0.001*
Saturación de Transferrina <20%	36 (29.3%)	44 (6.7%)	5.803 (3.539-9.513)	<0.001*
Parathormona ≥500 µg/ml	62 (50.4%)	210 (31.8%)	2.183 (1.479-3.223)	<0.001*

\*P-valor: estadísticamente significativo.

**Tabla 3.** Análisis multivariado de factores asociados a la presencia de hiporrespuesta a la eritropoyetina.

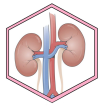
	$\beta$	P valor	OR	(IC-95%)
Sexo Femenino	0.672	0.007	1.959	1.199 – 3.201
Edad <50 años	1.447	<0.001	4.249	2.419 – 7.465
IMC <23 kg/m <sup>2</sup>	0.012	0.963	1.012	0.607 – 1.688
Albúmina <4.0 g/dl	2.355	<0.001	10.533	6.080 – 18.250
Ferritina ≥800 ng/ml	1.986	<0.001	7.284	4.059 – 13.069
Saturación de Transferrina <20%	2.226	<0.001	9.265	4.797 – 17.894
Parathormona ≥500 µg/ml	0.636	0.011	1.889	1.160 – 3.077
Diabetes	-0.247	0.405	0.781	0.437 – 1.397
Bloqueadores del sistema Renina Angiotensina	0.809	0.002	2.246	1.333 – 3.787

\*P-valor: estadísticamente significativo.

### Resultados principales

Se constituyeron factores de riesgo asociados a la hiporrespuesta el sexo femenino, la edad menor a 50 años, el índice de masa corporal menor a 23 kg/m<sup>2</sup> y, el uso de bloqueantes del Sistema renina-angiotensina. La presencia de diabetes como

causa de enfermedad renal crónica se constituyó un factor de protección (Tabla 2). Dentro de los parámetros del tratamiento no existieron factores asociados. Dentro de los exámenes de laboratorio fueron factores de riesgo: la hipoalbuminemia, la hiperferritinemia, el hiperparatiroidismo secundario y el porcentaje bajo de saturación de transferrina (Tabla 2).



### Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se realizó un modelo de regresión logística. El valor  $R^2$  del modelo fue de 0.564. Las variables incluidas en el modelo fueron: sexo, edad, índice de masa corporal, albúmina, ferritina, saturación de transferrina, parathormona, presencia de diabetes y uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina ([Tabla 3](#)).

## Discusión

En el presente estudio se investigaron los factores de riesgo asociados a hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina en pacientes enfermos renales crónicos que reciben hemodiálisis y que presentan anemia. En este estudio multicéntrico se incluyeron los registros anonimizados de 6 centros de diálisis diferentes. Se encontró que los factores de riesgo fueron el sexo femenino, una edad inferior a los 50 años, un nivel de albúmina inferior a 4.0 g/dl, un valor de ferritina mayor o igual a 800 ng/ml, una saturación de transferrina menor al 20 %, un nivel de Parathormona mayor o igual a 500  $\mu$ g/ml y el uso de Bloqueadores del sistema Renina Angiotensina.

La prevalencia de hiporrespuesta fue de 15.69 % para este grupo. En otros estudios se ha reportado del 12.5 % al 30.3 % ([11](#)). El sexo femenino como un factor de riesgo para hiporrespuesta presentó en este estudio un OR de 2.188 en el análisis Bivariado y un 1.959 en el modelo multivariado. Esta condición otorga al sexo femenino casi el doble de probabilidad de presentar respuesta inadecuada al tratamiento con eritropoyetina, resultados que concuerdan con otros estudios de pacientes hiporrespondedores con prevalencia de mujeres del 56 % ([12](#)). En otros estudios, en el que se incluyen 7,009 pacientes en Irán, se encontró que el sexo masculino fue predominante entre el grupo evaluado de pacientes que alcanzaron niveles de hemoglobina objetivos ( $>10$  g/dL) ([5](#)). Los hombres con ERC tienden a tener una prevalencia más alta con la edad avanzada, pero entre las mujeres con ERC, la anemia es más frecuente en edades más jóvenes ([13](#)). Una explicación probable es un mayor déficit de hierro presente en las mujeres menstruales, las hormonas sexuales, y quizás una ingesta nutricional deficiente([14](#)).

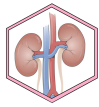
Los pacientes con edad menor a los 50 años tienen aproximadamente 4 veces más probabilidad de presentar hiporrespuesta (OR=3.846 y OR=4.249) en el presente estudio. Resultados similares se han descrito en un estudio transversal multicéntrico de Nafar et al. la edad media para el grupo de pacientes que no alcanzaron objetivos de hemoglobina ( $>10$  g/dL) fue de  $55.7 \pm 15.3$  años frente a

aquellos que si alcanzaron la meta de hemoglobina ( $57.8 \pm 14.7$ ), esta asociación de mayor edad con mejoría de los niveles de hemoglobina fue estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ )([5](#)).

El análisis bivariado mostró que los pacientes con índice de masa corporal menor a  $23 \text{ kg/m}^2$  tienen casi 1.6 veces más probabilidad de presentar hiporrespuesta. El análisis multivariado no mostró una significancia estadística. Al respecto, un estudio transversal realizado por Locatelli et al. que tuvo como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento con eritropoyetina, encontró que los pacientes que presentaron un menor índice de respuesta a la eritropoyetina presentaron una media superior de índice de masa que los que presentaron mayor índice de respuesta a la eritropoyetina (Índice de masa corporal  $24.9 \pm 4.3$  vs  $21.3 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ ) ([6](#)). En contraste, dos estudios no encontraron una diferencia significativa entre la media del índice de masa corporal y los hiporrespondedores al uso de eritropoyetina ([5](#), [6](#)).

En este estudio se evidenció que los pacientes que presentan niveles de albúmina sérica por debajo de 4.0 g/dL, presentan de 2.3 a 5 veces más probabilidad de presentar hiporrespuesta (según el análisis multivariado y bivariado respectivamente) con una significancia estadística. Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados previamente ([6](#)), asumiendo que un estado nutricional muy bueno es importante para la respuesta a la eritropoyetina

Existen numerosos estudios epidemiológicos descritos en la literatura actual que muestran una asociación paradójica entre obesidad aumento de la supervivencia, con incremento en las tasas de mortalidad de pacientes en diálisis que tenían un IMC menor de  $25 \text{ kg/m}^2$  ([15](#)). Dentro de las definiciones de desnutrición y desgaste proteico energético emitido por panel de expertos de la Sociedad Internacional de Nutrición Renal y Metabolismo (ISRNM, por sus siglas en inglés), consideren los valores de albúmina por debajo de 3.8 g/dl y un IMC inferior a  $23 \text{ kg/m}^2$ , criterios que son utilizados en estudios de valoración nutricional para pacientes con ERC en hemodiálisis([14](#)). La identificación del IMC  $<23 \text{ kg/m}^2$  y la Albúmina  $<4.0$  g/dL como factores de riesgo para hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina puede ser explicada a partir del diagnóstico de desgaste proteico energético, más allá de los cortes tradicionales de malnutrición como el bajo peso basado en IMC según la OMS ( $<18.5 \text{ kg/m}^2$ ) o la hipoalbuminemia ( $<3.5$  g/dL). Además, el tejido adiposo secreta leptina, que ha demostrado estimular el desarrollo eritroide humano in vitro ([16](#)). En un estudio de 479 pacientes afroamericanos con ERC en hemodiálisis, los



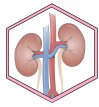
requisitos de eritropoyetina se redujeron y la resistencia a la eritropoyetina mejoró en pacientes con alto contenido de tejido adiposo total y tejido adiposo subcutáneo[16].

Según este estudio los pacientes con un nivel de ferritina en sangre mayor o igual a 800 ng/ml tiene aproximadamente entre 5 y 7 veces más probabilidades de presentar hiporrespuesta a la eritropoyetina. Estos resultados concuerdan con lo publicado en una cohorte de 6645 pacientes europeos con ERC que recibían hemodiálisis y que recibieron tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis[17]; los pacientes fueron agrupados por rangos de ferritina, de este modo aquellos con niveles superiores a 800 tienen 3 veces mayor probabilidad de presentar hiporrespuesta, aquellos con valores entre 500 a 799 presentan el doble de probabilidades (OR=3.46 y OR=2.21, respectivamente)[17]. Se conoce que los niveles séricos de ferritina presentan una correlación positiva con los marcadores de inflamación (Proteína C reactiva e interleucina-6)[18]. En los estados inflamatorios se produce un incremento en los niveles de la ferritina independientemente del estado del hierro[18]. Las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1, 6 y 10 pueden inducir la expresión de ferritina y estimular el almacenamiento de hierro dentro de los macrófagos, de tal manera que reduce el nivel de hierro circulante y su disponibilidad para ser aprovechadas por las células eritroides [9]. Las guías internacionales para el manejo de la anemia por deficiencia de hierro recomiendan suplementación de hierro hasta un límite superior entre 500 a 800 ng/ml, para evitar los estados de sobrecarga de hierro[18].

Otro hallazgo de este estudio es la saturación de transferrina menor de 20% que presentaron los pacientes con hiporrespuesta a la eritropoyetina, y que desencadenó un aumento de entre 5 y 9 veces más riesgo dentro de los pacientes que son tratados con eritropoyetina. En concordancia con estos resultados, Cizman et al., reportaron un mayor porcentaje de pacientes con saturación de transferrina menor a 20% en el grupo de los hiporrespondedores (26.5 % frente a 10.9 %) e incluso un valor de saturación de transferrina media menor para los hiporrespondedores ( $27.7 \pm 13.2$  frente a  $32.9 \pm 14.0$ ) [12]. Otros estudios no han encontrado esta diferencia [17, 19]. Estudios que abordan el déficit funcional de hierro se asocian con el déficit absoluto de hierro con la hiporrespuesta a la eritropoyetina, existe una mayor distribución entre los pacientes que no alcanzaron los niveles de hemoglobina objetivos tanto para los que presentaron déficit absoluto (15.8 % frente a 12.9 %) como para aquellos con déficit funcional (40.5 % frente a 36.7 %), ambos con un valor de  $P < 0.001$  [5].

La deficiencia funcional de hierro puede estar relacionada con la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis o con bloqueo inflamatorio del hierro disponible en la fisiopatología de anemia de la enfermedad crónica. En el primer caso, las reservas corporales totales de hierro son adecuadas, pero la liberación de hierro de las reservas a la circulación no es lo suficientemente rápida como para proporcionar suficiente hierro para soportar el aumento de la tasa eritropoyética impulsada por agentes estimulantes de la eritropoyesis. Por otro lado, en la enfermedad crónica existe un estado inflamatorio subyacente mediado en parte por la hepcidina, cuyos niveles se encontraron elevados en la ERC y se incrementan a medida que disminuye la tasa de filtrado glomerular. La hepcidina reduce la capacidad de reclutar reservas de hierro de las células reticuloendoteliales y los hepatocitos para la eritropoyesis [20]. La deficiencia absoluta de hierro se define por reservas de hierro severamente reducidas o ausentes en la médula ósea, el hígado y el bazo. Esto puede deberse a la combinación de una menor absorción de hierro y un aumento de las pérdidas de hierro (1-3 g/año). Esta pérdida de hierro se debe a la hemorragia gastrointestinal por la combinación de gastritis y disfunción plaquetaria y además, una mayor tasa de pérdida de sangre durante la diálisis relacionado con flebotomías frecuentes y la sangre que queda en el tubo de diálisis que contribuyen a la pérdida de hierro [20]. Una carga excesiva de hierro puede inducir hepcidina y suprimir la eritropoyesis, parece ser necesaria una regulación juiciosa y exacta del estado del hierro y la ferritina sérica [5].

El uso de fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II), se han asociado con la hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina [5, 15]. En este estudio se observó que el 52.8 % de los pacientes hiporrespondedores empleaban estos fármacos como terapia antihipertensiva, condición que le otorga a los pacientes aproximadamente 2 veces más probabilidad de presentar esta condición tanto en el modelo bivariado como en el multivariado (OR=1.9 y OR=2.2). Sin embargo, ha habido al menos 16 estudios observacionales de cohortes, en los cuales aproximadamente la mitad han demostrado un efecto neutral y la otra mitad han demostrado un efecto nocivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la capacidad de respuesta a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, no obstante, parece prudente intentar modificar la terapia antihipertensiva con estos fármacos empleando



antihipertensivos de una clase distinta en pacientes en quienes se sospeche que estos podrían ser la causa de su respuesta inadecuada [15].

En este estudio, los pacientes con niveles de parathormona iguales o mayores a 500  $\mu\text{g/ml}$ , presentan aproximadamente el doble de probabilidades de presentar hiporrespuesta tanto en el análisis bivariado como en el multivariado (OR=2.18 y OR=1.8, respectivamente). Estos hallazgos ya habían sido reportados en estudios de cohortes pequeñas [10, 12] y grandes [17, 20] contrastando con ello otros estudios han reportando que no hay diferencias estadísticas [5]. Los mecanismos por los que el exceso de hormona paratiroidea (PTH) puede frenar la respuesta a la eritropoyetina son: inhibición directa de la eritropoyesis, inducción de fibrosis medular con la consiguiente anulación del tejido eritropoyético e inhibición de la síntesis de eritropoyetina [11]. Estudios epidemiológicos han sugerido que las mujeres que se someten a diálisis presentan niveles séricos de PTH más elevados que los hombres, lo cual resulta interesante tomando en cuenta que la población de hiporrespondedores en el presente estudio tuvo una mayor proporción de mujeres; aunque en otro estudio esta asociación de sexo femenino y niveles de PTH más elevados no logró ser demostrada [21].

En relación con los parámetros asociados al tratamiento de hemodiálisis, la tasa de reducción de Urea, el  $\text{Kt/V}$  y el tipo de acceso vascular resultaron no significativos en este estudio (OR=1.08, OR=1.06 y OR=1.17 respectivamente) con  $P>0.05$ . Otros estudios si han encontrado diferencias estadísticas con la dosis de diálisis [5]. Este hallazgo podría verse afectado por el tamaño corporal más pequeño de los pacientes y menor disponibilidad de membranas dialíticas de alto flujo [5].

Con respecto al tiempo en hemodiálisis en este estudio no se encontró una diferencia significativa (OR=1.145;  $P=0.492$ ) en este estudio. Así mismo Santos et al. no encontraron una diferencia significativa entre la antigüedad en hemodiálisis para el grupo de hiporrespondedores y respondedores (49 meses frente a 47 meses) con  $P = 0.989$  [20].

La anemia tiende a ser más severa en los pacientes con diabetes mellitus y se desarrolla en estadios más tempranos de enfermedad renal crónica [21], incluso en forma independientemente del estadio de la ERC [22]. Este estudio reporta lo contrario con OR de 0.621; sin embargo en el modelo multivariado no hubo asociación significativa ( $P=0.405$ ). Las explicaciones a este hallazgos pueden deberse a un sesgo de selección ya que los estudios de pacientes

diabéticos indican que estos una alta prevalencia del pie diabético, riesgo incrementado de infecciones, osteomielitis e isquemia en extremidades, estos procesos involucran una mayor tasa de hospitalizaciones por lo cual pueden haber sido sujetos a exclusión según los criterios de este estudio [23]. En segundo lugar, los pacientes diabéticos en diálisis tienden a tener un índice de masa corporal más alto y, sin embargo, hay múltiples estudios sugieren que al mismo tiempo tienen un mayor riesgo de desnutrición [24], se reporta una composición corporal por bioimpedancia en pacientes con diabetes presentaban una media de porcentaje de grasa corporal mayor (26.05 % frente a 28.52 %;  $P = 0.235$ ) y un área de grasa visceral mayor (72.41 frente a 93.02;  $P = 0.04$ ) que el grupo de los no diabéticos [25]. Esta mayor adiposidad con su consecuente mayor producción de Leptina podría justificar una mejor respuesta a la Eritropoyetina.

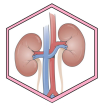
Una posible limitación en este estudio podría estar relacionada con la dificultad para obtener muestras representativas de la población de estudio. Esto puede deberse a que los pacientes con ERC que reciben hemodiálisis conforman un grupo heterogéneo en cuanto a términos de características demográficas, comorbilidades y factores de riesgo implicados. A esto se suma la limitación en el acceso a los registros de otras regiones del Ecuador. Otra limitación es el diseño retrospectivo, siendo necesario estudios longitudinales para una mejor comprensión de los hallazgos en la evolución de la anemia. Además, en el presente estudio no se contó con marcadores sensibles para inflamación como la proteína C reactiva o los niveles de hepcidina en los registros, únicamente la asociación de los niveles de ferritina y su rol en la fisiopatología de la inflamación.

## Conclusión

El análisis de la población en estudio determinó una prevalencia de 15.69 % para hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina. Se logró identificar los factores de riesgo presentes en los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis que están relacionados con la hiporrespuesta al tratamiento con eritropoyetina: el sexo femenino, la edad menor a 50 años, un IMC inferior a 23  $\text{kg/m}^2$  y el uso de bloqueadores del sistema Renina Angiotensina. En cuanto a los parámetros de laboratorio, se encontró que niveles bajos de albúmina, niveles elevados de ferritina, saturación de transferrina inferior al 20% y niveles elevados de parathormona son factores de riesgo asociados con la hiporrespuesta a eritropoyetina.

## Abreviaturas

BRA: Bloqueadores del sistema renina-angiotensina  
ERC: Enfermedad Renal Crónica.  
IMC: índice de masa corporal.



OR: Odds ratio.  
PTH: Hormona paratiroidea

### Información suplementaria

Materiales suplementarios no han sido declarados.

### Agradecimientos

No aplica.

### Contribuciones de los autores

Carlos Eduardo Pérez: Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración de proyecto, Recursos, Software, Escritura – borrador original.

Jorge Fabián Chonata: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Jorge Washington Velez: Conceptualización, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción: revisión y edición.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

### Financiamiento

Los estudios, las pruebas de laboratorio, mediciones intradialíticas constituyen la actividad normal de la unidad de hemodiálisis y no fueron un costo para los pacientes. Los autores proveyeron de los costos administrativos de esta investigación.

### Disponibilidad de datos o materiales

Los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles bajo una solicitud académica justificada.

## Declaraciones

### Aprobación del comité de ética y consentimiento para participar

El protocolo para esta investigación fue analizado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad Central del Ecuador.

### Consentimiento para publicación

No se requiere para estudios que no publican fotografías de pacientes, tomografías, estudios de radiografías.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Información de los autores

Carlos Eduardo Pérez Tulcanaza: E mail: [ceperez@uce.edu.ec](mailto:ceperez@uce.edu.ec)

Orcid: <https://orcid.org/0009-0002-2440-5363>

Jorge Chonata Quinteros: E mail: [drchonataquinteros@gmail.com](mailto:drchonataquinteros@gmail.com)

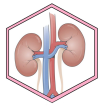
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-2842-8404>

Jorge Washington Vélez: E mail: [jowvrlmd.2011@gmail.com](mailto:jowvrlmd.2011@gmail.com)

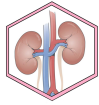
Orcid: <https://orcid.org/0009-0003-1526-989X>

## Referencias

1. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:3-15. doi: [10.1007/978-981-13-8871-2\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1). PMID: 31399958.
2. Huertas J, Osorio W, Loachamin F. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. 2018.a ed. Dirección Nacional de Normatización; 111 p. [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia\\_prevencion\\_diagnostico\\_y\\_tratamiento\\_enfermedad\\_renal\\_cronica\\_2018.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2018/10/guia_prevencion_diagnostico_y_tratamiento_enfermedad_renal_cronica_2018.pdf)
3. Torres I, Sippy R, Bardosh KL, Bhargava R, Lotto-Batista M, Bideaux AE, Garcia-Trabanino R, Goldsmith A, Narsipur SS, Stewart-Ibarra AM. Chronic kidney disease in Ecuador: An epidemiological and health system analysis of an emerging public health crisis. *PLoS One.* 2022 Mar 16;17(3):e0265395. doi: [10.1371/journal.pone.0265395](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265395). PMID: 35294504; PMCID: PMC8926192.
4. Gahona J, Meza K. Actualización, caracterización y análisis de supervivencia de los pacientes en terapia sustitutiva renal en el Ecuador, según el Registro Nacional de Diálisis y Trasplante. [Internet]. DIRECCIÓN NACIONAL DE CENTROS ESPECIALIZADOS; 2022. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/01/informe\\_de\\_caracterizacion\\_de\\_la\\_tsr\\_2022-1.pdf](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2023/01/informe_de_caracterizacion_de_la_tsr_2022-1.pdf)
5. Nafar M, Samavat S, Khoshdel A, Alipour-Abedi B. Anemia Evaluation and Erythropoietin Dose Requirement Among Hemodialysis Patients: a Multicenter Study. *Iran J Kidney Dis.* 2017 Jan;11(1):56-65. PMID: 28174354.
6. González-Ortiz A, Correa-Rotter R, Vázquez-Rangel A, Vega-Vega O, Espinosa-Cuevas Á. Relationship between protein-energy wasting in adults with chronic hemodialysis and the response to treatment with erythropoietin. *BMC Nephrol.* 2019 Aug 14;20(1):316. doi: [10.1186/s12882-019-1457-0](https://doi.org/10.1186/s12882-019-1457-0). PMID: 31412807; PMCID: PMC6694582.
7. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Sixth edition. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier; 2019. 958-965 p.
8. Suttorp MM, Hoekstra T, Mittelman M, Ott I, Krediet RT, Dekker FW, Putter H. Treatment with high dose of



- erythropoiesis-stimulating agents and mortality: analysis with a sequential Cox approach and a marginal structural model. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Oct;24(10):1068-75. doi: [10.1002/pds.3855](https://doi.org/10.1002/pds.3855). Epub 2015 Aug 12. PMID: 26265483.
9. de Oliveira Júnior WV, Sabino Ade P, Figueiredo RC, Rios DR. Inflammation and poor response to treatment with erythropoietin in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2015 Apr-Jun;37(2):255-63. English, Portuguese. doi: [10.5935/0101-2800.20150039](https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150039). PMID: 26154647.
  10. Amnuay K, Srisawat N, Wudhikarn K, Assanasen T, Polprasert C. Factors associated with erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness anemia in chronic kidney disease patients. *Hematol Rep.* 2019 Sep 18;11(3):8183. doi: [10.4081/hr.2019.8183](https://doi.org/10.4081/hr.2019.8183). PMID: 31579107; PMCID: PMC6761458.
  11. 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 Interna México.* 2015;31(2):156-63.
  12. Cizman B, Smith HT, Camejo RR, Casillas L, Dhillon H, Mu F, Wu E, Xie J, Zuckerman P, Coyne D. Clinical and Economic Outcomes of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness in the Post-Bundling Era. *Kidney Med.* 2020 Aug 10;2(5):589-599.e1. doi: [10.1016/j.xkme.2020.06.008](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.06.008). PMID: 33089137; PMCID: PMC7568064.
  13. Skorecki K, Chertow G, Marsden P, Taal M, Yu A. *Brenner and Rector's The Kidney*. Tenth edition. Boston: Elsevier; 2016.
  14. Ryta A, Chmielewski M, Debska-Slizien A, Jagodzinski P, Sikorska-Wisniewska M, Lichodziejewska-Niemierko M. Impact of gender and dialysis adequacy on anaemia in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol.* 2017 May;49(5):903-908. doi: [10.1007/s11255-016-1499-1](https://doi.org/10.1007/s11255-016-1499-1). Epub 2017 Jan 5. PMID: 28058668; PMCID: PMC5403856.
  15. Ogawa T, Shimizu H, Kyono A, Sato M, Yamashita T, Otsuka K, Nitta K. Relationship between responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent and long-term outcomes in chronic hemodialysis patients: a single-center cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2014 Jan;46(1):151-9. doi: [10.1007/s11255-013-0494-z](https://doi.org/10.1007/s11255-013-0494-z). Epub 2013 Jun 27. PMID: 23807369.
  16. Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B, Koroglu M, Covic A. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif.* 2010;29(1):1-12. doi: [10.1159/000245041](https://doi.org/10.1159/000245041). Epub 2009 Oct 8. PMID: 19816014.
  17. Gillespie IA, Macdougall IC, Richards S, Jones V, Marcelli D, Froissart M, Eckardt KU; ARO Steering Committee. Factors precipitating erythropoiesis-stimulating agent responsiveness in a European haemodialysis cohort: case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Apr;24(4):414-26. doi: [10.1002/pds.3755](https://doi.org/10.1002/pds.3755). Epub 2015 Feb 17. PMID: 25690434; PMCID: PMC5024014.
  18. Ueda N, Takasawa K. Impact of Inflammation on Ferritin, Hepcidin and the Management of Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2018 Aug 27;10(9):1173. doi: [10.3390/nu10091173](https://doi.org/10.3390/nu10091173). PMID: 30150549; PMCID: PMC6163440.
  19. Santos EJJ, Hortegal EV, Serra HO, Lages JS, Salgado-Filho N, Dos Santos AM. Eritropoyetinaetina alfa resistance in hemodialysis patients with chronic kidney disease: a longitudinal study. *Braz J Med Biol Res.* 2018;51(7):e7288. doi: [10.1590/1414-431x20187288](https://doi.org/10.1590/1414-431x20187288). Epub 2018 May 7. PMID: 29742267; PMCID: PMC5972010.
  20. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44-50. doi: [10.1159/000496492](https://doi.org/10.1159/000496492). Epub 2019 Apr 10. PMID: 30970355.
  21. Bures C, Skachko T, Dobrindt EM, Pratschke J, Uluk D, Mogl MT. Is There a Gender Difference in Clinical Presentation of Renal Hyperparathyroidism and Outcome after Parathyroidectomy? *Visc Med.* 2020 Feb;36(1):34-40. doi: [10.1159/000505501](https://doi.org/10.1159/000505501). Epub 2020 Jan 20. PMID: 32110655; PMCID: PMC7036536.
  22. Bajaj S, Makkar BM, Abichandani VK, Talwalkar PG, Saboo B, Srikanta SS, Das A, Chandrasekaran S, Krishnan PV, Shah A, Abraham G, Tikku P, Kumar S. Management of anemia in patients with diabetic kidney disease: A consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Mar-Apr;20(2):268-81. doi: [10.4103/2230-8210.176348](https://doi.org/10.4103/2230-8210.176348). PMID: 27042425; PMCID: PMC4792030.
  23. Alalawi F, Bashier A. Management of diabetes mellitus in dialysis patients: Obstacles and challenges. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 May-Jun;15(3):1025-1036. doi: [10.1016/j.dsx.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.007). Epub 2021 May 10. PMID: 34000713.



- 
24. Seddik AA, Bashier A, Alhadari AK, AlAlawi F, Alnour HH, Bin Hussain AA, Frankel A, Railey MJ. Challenges in management of diabetic ketoacidosis in hemodialysis patients, case presentation and review of literature. *Diabetes Metab Syndr.* 2019 Jul-Aug;13(4):2481-2487. doi: [10.1016/j.dsx.2019.06.022](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.06.022). Epub 2019 Jun 28. PMID: 31405665.
25. Zeng Y, Xu Y, Zhang B, Xu C, Cao J, Deng Q, Li S, Yi T, Qi A. Clinical prognostic role of bioimpedance phase angle in diabetic and non-diabetic hemodialysis patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2022;31(4):619-625. doi: [10.6133/apjcn.202212\\_31\(4\).0005](https://doi.org/10.6133/apjcn.202212_31(4).0005). PMID: 36576280.

**DOI:** Digital Object Identifier. **PMID:** PubMed Identifier.

---

## Nota del Editor

La REV SEN se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales sobre mapas publicados y afiliaciones institucionales.

---