

Relación entre comorbilidad, anemia y respuesta a derivados eritropoyéticos en pacientes incluidos en programa de hemodiálisis periódicas

S. Anaya, F. Rivera, M. D. Sánchez de la Nieta, A. Carreño, C. Vozmediano, M. P. Alcaide, M. Arambarri, J. Nieto, G. Caparrós y I. Ferreras

Sección de Nefrología. Hospital General Ciudad Real.

Nefrología 2008; 28 (2) 186-192

RESUMEN

Introducción: Los pacientes en hemodiálisis presentan un elevado número de patologías asociadas. Por otro lado, la mayoría reciben derivados eritropoyéticos como tratamiento de la anemia. No hay estudios que indiquen si el grado de comorbilidad influye en la respuesta a los derivados eritropoyéticos. **Objetivos:** Estudiar la comorbilidad de los pacientes de una unidad de hemodiálisis hospitalaria, cuantificarla mediante el índice de comorbilidad de Charlson, conocer el control de anemia, la respuesta a derivados eritropoyéticos y, finalmente, evaluar la relación entre comorbilidad y control y tratamiento de la anemia. **Pacientes y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo. Incluimos 58 pacientes en hemodiálisis del Hospital General de Ciudad Real. Recogimos datos de la historia clínica para calcular el índice de comorbilidad de Charlson. Analizamos las cifras de hemoglobina y las dosis de derivados eritropoyéticos en los seis meses previos y calculamos el índice de resistencia a derivados eritropoyéticos. Las distintas entidades incluidas en el índice de comorbilidad y el propio índice de comorbilidad se consideraron variables independientes y el índice de resistencia a derivados eritropoyéticos como variable dependiente, mediante análisis uni y multivariante. **Resultados:** Edad media 69,5 años; 53,4% varones; tiempo medio en hemodiálisis 83,7 meses. El índice de Charlson medio fue $5,2 \pm 2,4$ (2-11) y el ajustado a la edad $7,4 \pm 2,8$ (2-13). La hemoglobina media fue $11,7 \pm 1,2$ g/dL. El 24,1% presentaban hemoglobina inferior a 11 g/dL. La media del índice de resistencia a derivados eritropoyéticos fue $14,1 \pm 9,7$. No observamos que los valores del índice de Charlson se relacionaran con el grado de anemia ni con la resistencia a derivados eritropoyéticos. **Conclusiones:** En nuestra muestra existe una elevada comorbilidad asociada y un porcentaje importante de pacientes con anemia no controlada. No hemos encontrado relación entre la comorbilidad y el control de la anemia ni el grado de respuesta a derivados eritropoyéticos.

Palabras clave: Anemia. Derivados eritropoyéticos. Hemodiálisis. Índice de Charlson.

Correspondencia: Sara Anaya Fernández
Hospital General Ciudad Real
Tomelloso, s/n
13005 Ciudad Real
sara.anaya@senefro.org

SUMMARY

Introduction: Patients treated with haemodialysis have a high prevalence of co-morbidity that induces a elevate mortality risk. On the other hand, these patients have anaemia whose treatment is based in eritropoyesis stimulating agents. To date there are not enough studies to determine if co-morbidity alters erythropoietin response and the relationship between co-morbidity, response to treatment of anaemia and resistance to erythropoiesis-stimulating agents. **Objectives:** We have the following Objectives: i) to study the prevalence of associated diseases in patients treated with haemodialysis in our Hospital Unit and to evaluate the co-morbidity Charlson Index; ii) to know the degree of anaemia control, dose and response to erythropoiesis-stimulating agents, and iii) to determine the relationship with co-morbidity and anaemia treatment. **Patients and methods:** We designed a retrospective study in stable haemodialysis treated patients. We calculated the Charlson co-morbidity index adjusted to age and we analysed levels of haemoglobin in the 6 months before study, dose of erythropoiesis-stimulating agents and its resistance index defined as doses of erythropoiesis-stimulating agents/weight (kg)/week/haemoglobin (g/dL). The different variables included in Charlson index were considered as independent variables and the index to repose to erythropoiesis-stimulating agents as a dependent variable, using bivariate and multivariate statistical analysis. **Results:** We included 58 patients (31 males and 27 females), median age of 69.5 years (range 24-88), mean haemodialysis 83.7 months. Mean Charlson index was 7.4 ± 2.8 (range 2-13). Comorbidity-age Charlson index was 2 in 3.4% of patients; 10.3% had 3 or 4 points; 43.2% between 5 and 7 and 43.1% 8 or more. Mean haemoglobin levels was 11.7 ± 1.2 g/dL. Mean erythropoiesis-stimulating agents dose was 163.7 ± 114.5 IU/kg/week and resistance index 14.1 ± 9.7 . Most of patients (57%) had a IRE value higher than 10. Forteen patients (24%) had haemoglobin less than 11 g/dL, and 3 of them (5.1%) received erythropoiesis-stimulating agents more than 300 IU/kg/week. Nine subjects (15.5%) was treated with high dose of erythropoiesis-stimulating agents (> 300 IU/kg/week): 3 of them had Hb ≥ 11 g/dL and 6 had Hb < 11 g/dL. We did not found that the intensity of Charlson index is related with the degree of anaemia control or response to erythropoiesis-stimulating agents. **Conclusions:** Although in our study the comorbidity index is high and the response to erythropoiesis-stimulating agents is inadequate, there is not relationship between these conditions.

Key words: Anaemia. Charlson index. Erythropoiesis-stimulating agents. Haemodialysis.

INTRODUCCIÓN

Un elevado porcentaje de los pacientes en tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis tiene enfermedades añadidas no relacionadas con la enfermedad renal original que son causa de una elevada morbi-mortalidad. El estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) recoge información de 8.615 pacientes en hemodiálisis y encuentra una elevada prevalencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, entre otras muchas¹. La evaluación de esta comorbilidad se puede hacer de forma cuantitativa, expresada mediante el índice de Charlson bien absoluto o ajustado a la edad (ICCE)^{2,3}. La utilidad de este parámetro de comorbilidad se ha contrastado en distintos estudios^{4,5} y su intensidad está relacionada con mayor coste sanitario, aumento del número de ingresos y de días de hospitalización⁶.

La mayoría de los pacientes incluidos en programa de diálisis tienen anemia y el tratamiento de la misma con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) ha demostrado su eficacia. Esta anemia se asocia a elevada mortalidad (independientemente de las patologías asociadas, cuantificadas mediante el ICCE)⁷, mayor riesgo de hospitalización⁸, complicaciones cardiovasculares⁹, hipertrofia ventricular izquierda¹⁰, menor calidad de vida¹¹ y muchos otros problemas^{12,13}. Las Guías europeas del manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica, publicadas en 2004, recomiendan que estos pacientes tengan unas cifras de hemoglobina iguales o superiores a 11 g/dL¹⁴. Sin embargo, los resultados del estudio DOPPS anteriormente mencionado, señalan que un porcentaje considerable de pacientes mantiene unas cifras de hemoglobina inferiores a este valor diana¹⁵. Se acepta que hay resistencia a los AEE cuando no se logran alcanzar niveles de hemoglobina adecuados a pesar de recibir tratamiento con dosis elevadas (rHuEPO superiores a 300 UI/kg/semana o de darbopoetina superiores a 1,5 µg/kg/semana)¹⁴. No obstante, para medir el grado de resistencia a AEE es más adecuado utilizar el denominado «Índice de respuesta o resistencia a eritropoyetina» (IRE), calculado como dosis semanal de AEE/peso (en kg)/Hb (en g/dL). Se considera normal o aconsejable un IRE menor o igual a 10. Por encima de estos valores se acepta que hay resistencia a los AEE y su evolución a lo largo del tiempo indica el grado de respuesta a los mismos. El estudio EuCliD realizado en pacientes en hemodiálisis de varias ciudades españolas encuentra un IRE medio de 9,3¹⁶. Entre las causas más frecuentes de resistencia al tratamiento destaca el déficit absoluto o funcional de hierro^{14,17,18}. Otras causas son: inflamación o infección, hiperparatiroidismo secundario, intoxicación por aluminio, hemoglobinopatías, déficit de vitaminas, mieloma múltiple, tumores, malnutrición, hemólisis, infradiálisis o el empleo de IECAS^{14,19-21}.

Dada la elevada comorbilidad de los pacientes en hemodiálisis y la ausencia de respuesta al tratamiento de la anemia con AEE nos preguntamos: ¿las patologías asociadas en los pacientes en hemodiálisis se relacionan con la intensidad de la anemia o con su respuesta a los AEE? Los objetivos de este trabajo son: i) estudiar las distintas patologías que presentan los pacientes de nuestra Unidad de hemodiálisis hospitalaria y su cuantificación mediante el ICCE; ii) conocer el control de la anemia, las dosis de AEE empleadas y la respuesta a dicho

Tabla I. Puntuación asignada a cada patología para el cálculo del ICCE

Puntuación	Patología
1	Infarto de miocardio Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad vascular periférica Enfermedad cerebrovascular Demencia Enfermedad pulmonar crónica Enfermedad del tejido conectivo Úlcera Enfermedad hepática leve Diabetes
2	Hemiplejía Enfermedad renal moderada o severa Diabetes con daño orgánico Tumor Leucemia Linfoma
3	Enfermedad hepática moderada o severa
6	Tumor sólido con metástasis SIDA

tratamiento mediante el IRE, y iii) evaluar la relación entre el ICCE y los niveles de hemoglobina, las dosis de AEE y el IRE.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo con diseño de casos y controles, donde incluimos todos los pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital General de Ciudad Real, con fecha 1 de marzo de 2006 y que hubieran permanecido en esta modalidad de tratamiento al menos 6 meses.

Incluimos un total de 58 pacientes. Revisamos las historias clínicas de cada uno de ellos e identificamos las patologías presentes en el momento del estudio, señalando aquellas que se incluyen en el índice de comorbilidad de Charlson, según las definiciones establecidas en el artículo original publicado en 1987². Estas patologías incluidas en el índice de comorbilidad de Charlson son: infarto de miocardio; insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensión arterial; enfermedad vascular periférica; enfermedad cerebrovascular; demencia; enfermedad pulmonar crónica; enfermedad del tejido conectivo; úlcera péptica; enfermedad hepática leve, moderada o severa; diabetes con o sin daño orgánico; hemiplejía; leucemia; linfoma; tumor sólido con metástasis; SIDA y enfermedad renal moderada o severa. Una vez conocida la comorbilidad de los pacientes, puntuamos cada entidad según lo indicado en la tabla I, siendo la suma de todos ellos el valor del índice de comorbilidad de Charlson (ICC). Obviamente todos nuestros pacientes presentaban la puntuación correspondiente a «enfermedad renal moderada o severa» (2 puntos). Para calcular el índice de comorbilidad de Charlson ajustado a la edad (ICCE), añadimos un punto por cada década por encima de los cincuenta años al valor obtenido del ICC. Los valores obtenidos (tanto en el ICC como en el ICCE) los hemos agrupado en cuatro categorías según sus valores fueran 1-2, 3-4, 5-7 o mayor o igual a 8.

Tabla II. Prevalencia de variables consideradas en el ICCE

Variable	Número de pacientes (%)
Infarto agudo de miocardio	18 (31)
Insuficiencia cardíaca	26 (44,8)
Enfermedad vascular periférica	17 (29,3)
Enfermedad cerebrovascular	7 (12,1)
Demencia	3 (5,2)
Enfermedad pulmonar crónica	15 (25,9)
Enfermedad del tejido conectivo	0
Úlcera	8 (13,8)
Hepatopatía leve	10 (17,2)
Diabetes	22 (37,9)
Hemiplejía	5 (8,6)
Enfermedad renal moderada-severa	58 (100)
Diabetes con daño orgánico	16 (27,6)
Tumor	8 (13,8)
Leucemia	0
Linfoma	0
Hepatopatía moderada-severa	1 (1,7)
Tumor sólido con metástasis	0
SIDA	0

Revisamos además las analíticas realizadas a cada paciente en los seis meses previos a 1 de marzo de 2006 y obtuvimos las cifras medias de hemoglobina (medida en g/dL) y hematocrito en ese periodo. Registramos los tratamientos administrados en las sesiones de hemodiálisis en ese tiempo y la dosis media semanal de AAE. El factor de conversión entre dosis de darbopoetina y rHUEPO es 200, es decir, 200 x µg de darbopoetina = UI de eritropoyetina alfa o beta. Calculamos también el peso seco medio en esos últimos seis meses. Una vez calculado el peso, la dosis de AEE y la hemoglobina media en los seis meses previos, establecimos el IRE, calculado como dosis semanal de eritropoyetina (UI)/peso (kg)/Hb (g/dL). Separamos dos grupos de pacientes según el IRE fuera mayor o menor de 10.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas se describe mediante frecuencias y el de las variables cuantitativas mediante medias y desviación estándar o medianas según presentaran distribución normal o no en el test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis bivalente entre las variables cualitativas se hizo mediante chi cuadrado. La relación entre variables cualitativas y cuantitativas, mediante *t* de student o ANOVA si la variable cuantitativa es normal o mediante tests no paramétricos de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis en caso de distribución no normal de la variable cuantitativa. La relación entre variables cuantitativas se realizó mediante correlación lineal. El análisis multivariante se hizo mediante análisis de regresión lineal. Los datos referentes a las historias clínicas de los pacientes, pautas de hemodiálisis y datos analíticos se extraen del programa Nefrosoft HD V3. Con todos estos datos se crea una base de datos en SPSS V 8.0, donde se hace el estudio estadístico. Se considera significación estadística si *p* < 0,05 en prueba bilateral.

RESULTADOS

Estudiamos 58 pacientes, 31 varones (53,4%) y 27 mujeres (46,6%), con una edad comprendida entre los 24 y 88 años (mediana de 69,5 años). La etiología de la enfermedad renal

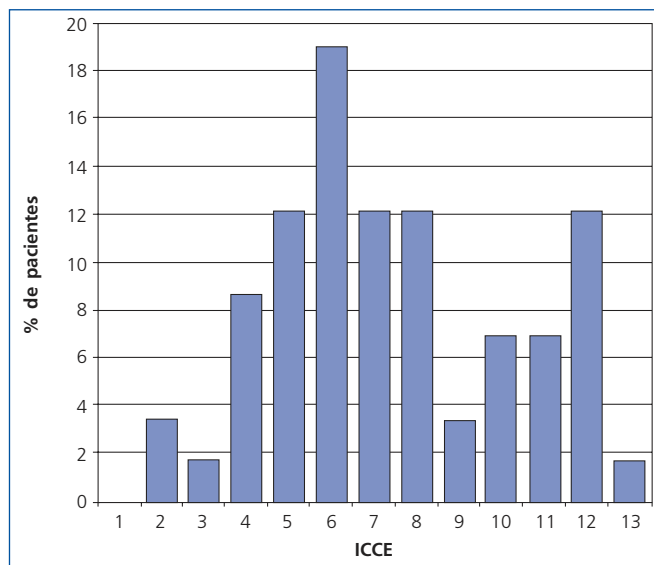


Figura 1. Valores del ICCE obtenidos en la muestra y calculados según la puntuación señalada en la tabla I y añadiendo 1 punto por cada década por encima de los 50 años. La media del ICCE obtenida fue de 7,4 ± 2,8.

fue nefropatía diabética en el 24%; no filiada, 22%; glomerulonefritis, 21%; nefroangioesclerosis/HTA, 14%; pielonefritis/nefropatía tubulointerstitial crónica, 12%; poliquistosis, 2% y otras en el 5% de los casos.

En la tabla II se muestra la frecuencia de las distintas patologías que definen el índice de Charlson. El índice de Charlson medio fue de 5,2 ± 2,4 y el ajustado a la edad (ICCE) de 7,4 ± 2,8; en el análisis estadístico hemos considerado únicamente el ICCE. En la figura 1 se muestra la distribución de los distintos valores del ICCE. Los valores del ICCE variaron entre 2 y 13; el 3,4% de los pacientes tenían un Índice de Charlson ajustado a la edad de 2, el 10,3% de 3 o 4; el 43,2% entre 5 y 7 y el 43,1% mayor o igual a 8.

La hemoglobina media fue de 11,7 ± 1,2 g/dL, con valores comprendidos entre 8,5 y 14,7 g/dL. Todos los pacientes estaban recibiendo derivados eritropoyéticos en el momento del estudio: 62,1% recibían epoetina alfa; 12,1%, epoetina beta y 25,9% eran tratados con darbopoetina. El 24,1% de los pacientes (14) presentaban hemoglobina inferior a 11 g/dL y de ellos, sólo 3 (5,1%), cumplían criterios de resistencia a AEE según la definición de las guías europeas, es decir, eran tratados con más de 300 UI/semana de eritropoyetina. Los restantes 11 pacientes con hemoglobina menor de 11 g/dL estaban siendo tratados con dosis inferiores a 300 UI/semana. Seis pacientes (10,3%) tenían hemoglobina superior a 11 g/dL pero recibían tratamiento con dosis elevadas de eritropoyetina (más de 300 UI/kg semanales). En total, un 15,5% de los pacientes (9) eran tratados con dosis elevadas de AEE: 3 mantenían Hb ≥ 11 g/dL y 6 tenían Hb < 11 g/dL. La dosis media semanal de AEE fue de 163,7 ± 114,5 UI/kg, con cifras que oscilaron entre las 18 y 500 UI/kg. Las cifras medias de IRE encontradas fueron de 14,1 ± 9,7 UI/kg/semana/Hb, con un rango entre 1,41 y 39,6. Más de la mitad (57%) de los pacientes presentaban un IRE por encima de 10.

En la tabla III se indican los valores de las diferentes variables relacionadas con la comorbilidad y su relación con el IRE. No encontramos relación entre ninguna de ellas y el IRE.

Tabla III. Relación entre las diferentes variables y la resistencia a derivados eritropoyéticos

	IRE ≥ 10 N: 33	IRE < 10 N: 22	Odds ratio	p
Edad	65,12 ± 15,63	68,59 ± 13,9		0,403**
Sexo (V/N)	17/16	12/10	0,88	0,825*
Etiología de la insuficiencia renal	% respecto al grupo			
- Diabetes	18,2% (6)	31,8% (7)		0,529*
- No filiada	21,2% (7)	27,3% (6)		
- Glomerulonefritis	27,3% (9)	9,1% (2)		
- Nefroangioesclerosis	15,2% (5)	13,6% (3)		
- Intersticial	12,1% (4)	9,1% (2)		
- Poliquistosis	3% (1)	0		
- Otras	3% (1)	9,1% (2)		
Tiempo en hemodiálisis (meses)	93,46 ± 97,17	69,59 ± 63,56		0,315**
Infarto de miocardio	27,3%	36,4%	0,65	0,475*
Insuficiencia cardíaca congestiva	39,4%	54,4%	0,54	0,269*
Enfermedad vascular periférica	24,2%	31,8%	0,68	0,537*
Enfermedad cerebrovascular	9,1%	18,2%	0,45	0,322*
Demencia	6,1%	4,5%	1,35	0,808*
Enfermedad pulmonar crónica	24,2%	27,3%	0,853	0,8*
Enfermedad del tejido conectivo	0%	0%		
Úlcera	15,2%	13,6%	1,13	0,876*
Enfermedad hepática leve	15,2%	18,2%	0,8	0,766*
Diabetes	30,3%	45,5%	0,52	0,252*
Hemiplejía	9,1%	4,5%	2,1	0,525*
Diabetes con daño orgánico	21,2%	31,8%	0,57	0,376*
Tumor sin metástasis	9,1%	18,2%	0,45	0,322*
Leucemia	0%	0%		
Linfoma	0%	0%		
Enfermedad hepática moderada o severa	3%	0%		
Tumor sólido con metástasis	0%	0%		
Sida	0%	0%		
Tipo de AEE (α/β/darbe)	63,6%/6,1%/30,3%*	59,1%/22,7%/18,2%*		0,158*

* Chi 2.

** t-Student o Man-Withney.

En la figura 2 mostramos la relación entre la comorbilidad evaluada mediante ICCE y la respuesta a derivados eritropoyéticos valorada mediante el IRE. Los valores de los índices de respuesta o resistencia para los distintos valores de ICCE (20,9 UI/kg/sem/g/L para ICCE de 2; 23,3 UI/kg/sem/g/L para ICCE de 3-4; 11,9 UI/kg/sem/g/L para ICCE 5-7 y 13,2 UI/kg/sem/g/L para ICCE ≥ 8) no muestran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,276$).

Los pacientes con hemoglobina inferior a 11 g/dL presentaron un ICCE ligeramente superior ($8 \pm 3,3$) respecto a los que presentaban hemoglobina mayor o igual a 11 g/dL ($7,3 \pm 2,7$). No encontramos significación estadística en estos resultados.

En el análisis multivariante tampoco encontramos relación entre la comorbilidad y el IRE.

DISCUSIÓN

La prevalencia de pacientes en hemodiálisis en España es de 425 por millón de habitantes²². Muchos de estos pacientes presentan un número importante de patologías asociadas, como pone de manifiesto el estudio DOPPS¹. Cuando comparamos

las características de los 2.590 pacientes de centros europeos incluidos en el citado estudio, con los obtenidos en nuestro estudio (tabla IV), vemos que la prevalencia de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y úlcera péptica, es similar. En cambio, hemos encontrado un mayor porcentaje de insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad

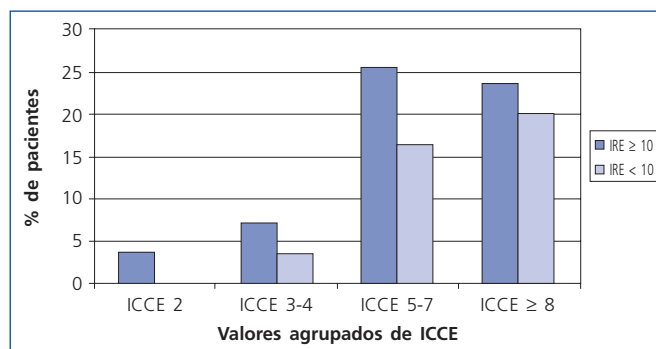


Figura 2. Valores del ICCE según IRE mayor o menor de 10. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores del ICCE entre los pacientes con IRE ≥ 10 e IRE < 10.

Tabla IV. Datos de prevalencia de las distintas patologías en los pacientes de centros de diálisis en Europa (DOPPS)¹, España (MAR)²³ en nuestro centro

	DOPPS ¹ (Europa) n = 2.590	MAR ²³ (España) n = 1.710	Hospital General Ciudad Real n = 58
Edad	60,2 años	64,4	69,5 años
Varones (%)	57,6	60	53,4
Infarto agudo de miocardio (%)	29,4	16,7	31
Insuficiencia cardíaca (%)	25	13,9	44,8
Enfermedad vascular periférica (%)	22,5	5,5	29,3
Enfermedad cerebrovascular (%)	13,7	2	12,1
Demencia (%)	ND	ND	5,2
Enfermedad pulmonar crónica (%)	10,7	ND	25,9
Enfermedad del tejido conectivo (%)	ND	ND	0
Úlcera (%)	17,6	ND	13,8
Hepatopatía leve (%)	ND	ND	17,2
Diabetes (%)	20,1	25,9	37,9
Hemiplejía (%)	ND	ND	8,6
Diabetes con daño orgánico (%)	ND	ND	27,6
Tumor (%)	ND	ND	13,8
Leucemia (%)	ND	ND	0
Linfoma (%)	ND	ND	0
Hepatopatía moderada-severa (%)	ND	ND	1,7
Tumor sólido con metástasis (%)	ND	ND	0
SIDA (%)	0,2	ND	0

ND: Datos no disponibles o que no se corresponden con las definiciones utilizadas para calcular el índice de Charlson.

pulmonar crónica y diabetes en nuestra muestra que los datos que señala el estudio DOPPS. En el estudio MAR^{7,23} (Morbidity and mortality Anemia Renal study), un estudio prospectivo en una muestra representativa de pacientes en hemodiálisis en España, se recogen datos de comorbilidad cardiovascular y control de anemia de 1.710 pacientes. Al comparar nuestros datos con este estudio (tabla IV) confirmamos una mayor prevalencia de patología cardiovascular como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular y diabetes en nuestras muestras.

Charlson validó en 1987 el índice de comorbilidad asociado a la edad (ICCE) para predecir la mortalidad al cabo de diez años². Este índice es utilizado posteriormente en pacientes en hemodiálisis^{4,5}. En el citado estudio MAR^{7,23} se calcula el ICCE, obteniendo un valor medio de 6,5 ± 2,3, que es algo inferior al encontrado en nuestro trabajo (7,4 ± 2,5). De los pacientes incluidos en nuestro trabajo, únicamente 8 no presentaban comorbilidad asociada a la enfermedad renal crónica, es decir, su puntuación en el ICC fue sólo de 2 (la puntuación correspondiente a la enfermedad renal). El resto de pacientes, en total 50, presenta alguna de las patologías incluidas en el índice de Charlson, lo que refleja la elevada prevalencia de enfermedades asociadas en nuestra muestra de pacientes hemodializados.

La hemoglobina media obtenida en nuestros pacientes (11,7 g/dL) es similar a la recogida en otros estudios realizados en España y en Europa (tabla V). Las Guías europeas de manejo de anemia en la enfermedad renal crónica¹⁴ recomiendan que, al menos un 85% de los pacientes de las unidades de hemodiálisis, mantengan cifras de hemoglobina superiores a 11 g/dL. En nuestro centro, esta cifra es menor: 24% de los pacientes estudiados no alcanza la hemoglobina diana. No obstante, esta hemoglobina diana tampoco se consigue en el resto de Europa, España incluida, según varios estudios epidemiológicos (tabla V). En el estudio DOPPS²⁴, únicamente

el 53% de los pacientes europeos incluidos superaba los 11 g/dL de hemoglobina. En España²³, el 31,2% de los pacientes en hemodiálisis presenta cifras de hemoglobina inferiores a 11 g/dL. Por tanto, podemos afirmar que, a pesar de la revolución que ha supuesto el uso de AEE para el tratamiento de la anemia en la insuficiencia renal, aún nos encontramos lejos de un control adecuado de la anemia en estos pacientes, sobre todo si analizamos el porcentaje de pacientes fuera de rango. En nuestro trabajo, además de comprobar que la cuarta parte de los pacientes tiene Hb por debajo del valor recomendado, encontramos que más de la mitad de ellos (57%) tienen un IRE superior a 10. Esta cifra indica que ciertos pacientes con hemoglobina normal reciben tratamientos en rango de resistencia a AEE o, dicho de otro modo, alcanzan cifras adecuadas de hemoglobina a expensas de una dosis elevada de AEE. Por este motivo es preferible medir la respuesta a los AEE mediante el IRE más que por el concepto de resistencia que sólo contempla las dosis absolutas no corregidas con la hemoglobina^{25,26}. El empleo de dosis elevadas de AEE puede normalizar la hemoglobina a pesar de existir cierta resistencia a estos tratamientos, más o menos subyacente. En nuestro estudio el 21% de los pacientes con hemoglobina superior a 11 g/dL reciben dosis muy elevadas de AEE. En el estudio EuCliD¹⁶, que incluye 4.426 pacientes en hemodiálisis, se analiza el IRE de los pacientes que llevaban más de seis meses en hemodiálisis, obteniendo un valor medio de 9,3; en nuestro estudio el IRE medio es superior (14,1). En EuCliD se describe que el IRE es mayor si los AEE se empleaban por vía intravenosa que si se hacía por vía subcutánea (11,6 vs 9,6). En nuestro caso, todos los pacientes reciben tratamiento por vía intravenosa, y observamos que, si comparamos con el subgrupo de pacientes incluidos en EuCliD tratados únicamente con EAA intravenosos, el IRE obtenido en nuestro centro sigue siendo superior (14,1 en nuestro centro y 11,63 en EuCliD). Es decir, la respuesta a derivados eritropoyéticos en nuestros

Tabla V. Hemoglobina media y cumplimiento de las guías europeas en distintos estudios

	Ámbito	Hemoglobina media (g/dL)	Pacientes con Hb > 11 g/dL
EuCliD ¹⁶	España	11,8 ± 1,4	69,2%
Grupo Anemia Renal ²⁵	España	11,3 ± 1,4	78,8%
MAR ²³	España	11,7 ± 1,5	68,8%
ESAM-2003 ²⁷	Europa	11,5 ± 1,4	66%
DOPPS ²⁴ (Europa)	Europa	11,6 ± 1,4	53%
Hospital General Ciudad Real	Ciudad Real	11,7 ± 1,2	76%
Recomendaciones de guías europeas (EBPG)¹⁴		≥ 11	85%

pacientes es inferior a la que aparece en otras unidades de diálisis en España. En nuestro estudio no hemos incluido la descripción de parámetros que se conoce afectan a la respuesta a derivados eritropoyéticos por encontrarse fuera de los objetivos definidos al principio de este texto, como son la ferropenia (absoluta o funcional), la desnutrición, inflamación, infra-diálisis u otros. A pesar de esta importante limitación, hemos encontrado que en nuestra unidad existe un «exceso de tratamiento» o bien una disminución de la respuesta a AEE. Si únicamente utilizáramos las cifras de hemoglobina para evaluar el correcto manejo de la anemia en estos pacientes, puede que estuviéramos enmascarando casos de resistencia o sobretreatmento que se ponen de manifiesto cuando establecemos comparaciones con el índice de respuesta a AEE. Entre los sesgos de nuestro estudio señalamos que, además, se trata de un estudio retrospectivo y que la muestra escogida se basa en pacientes incluidos en programa de diálisis hospitalaria. Por tanto recoge la información de pacientes complejos, de mayor edad y con patologías graves asociadas, y con mayor número de circunstancias que favorecen la resistencia a derivados eritropoyéticos.

Cuando realizamos el estudio por grupos según el ICCE y estudiamos en cada uno de ellos el grado de control de la anemia y la respuesta a derivados eritropoyéticos, no encontramos diferencias significativas (fig. 2). Hemos encontrado que la resistencia a eritropoyetina, medida por el IRE, es similar en los distintos grupos establecidos según la comorbilidad, aunque sin significación estadística ($p = 0,276$).

No encontramos relación entre las distintas variables que miden la patología asociada en los pacientes en hemodiálisis y los valores de IRE (tabla III). Según los resultados de nuestro estudio, el grado de comorbilidad no influye en la respuesta de estos pacientes a los AEE, si bien estos datos habría que compararlos con pacientes de otras unidades de hemodiálisis extrahospitalaria, que a menudo tienen menor grado de comorbilidad. Previamente no se había estudiado dicha relación y, desde nuestro grupo, consideramos este aspecto relevante dado el elevado grado de comorbilidad que presentan los pacientes en hemodiálisis. Según nuestro estudio, por tanto, no podemos afirmar que exista relación entre la comorbilidad que presentan estos pacientes y el correcto control de la anemia o la respuesta a derivados eritropoyéticos, evaluada mediante el IRE.

Concluimos que a pesar de encontrar unos elevados índices de comorbilidad y de anemia no controlada con aumento de la resistencia a los AEE en los pacientes incluidos en programa de hemodiálisis no parece existir una clara relación entre

ellos. Muy posiblemente la respuesta de los AEE depende de otros factores que no guardan relación con las condiciones que determina la comorbilidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, Saito A, Rayner HC, Kurokawa K, Port FK, Held PJ, Young EW. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270-3277.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245-1251.
- Di Iorio B, Cillo N, Cirillo M, De Santo NG. Charlson Comorbidity Index is a predictor of outcomes in incident hemodialysis patients and correlations with phase angle and hospitalization. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 330-336.
- Van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT and NECOSAD Study Group. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82-89.
- Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 2000; 108: 609-613.
- Portolés J, López-Gómez JM, Aljama P on behalf of the MAR Study Group. A prospective multicentre study of the role of anaemia as a risk factor in haemodialysis patients: The MAR Study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2); 500-507.
- Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T, Cruz JM, De Ore PB, Lameire NH, Held PJ. Anaemia Management for Hemodialysis Patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQUI) Guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Findings. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: S27-S33.
- Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit Levels and Hospitalization Risks in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1309-1316.
- Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-134.
- Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, Henry D, Teehan BP, Rudnick MR, Benz RL. Health-Related Quality of Life Associated With Recombinant Human Erythropoietin Therapy for Predialysis Chronic Renal Disease Patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 548-554.
- Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anaemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO Study). *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1089-1095.
- Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int* 1998; 34: 525-528.

14. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1-47.
15. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, Held PJ, Port FK. Anaemia Management and Outcomes From 12 Countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 94-111.
16. Avilés B, Coronel F, Pérez-García R, Marcelli D, Orlandini G, Ayala JA, Rentero R. Control de la anemia en hemodiálisis. Base de datos EuCLiD (European Clinical Database) en España. *Nefrología* 2002; 23: 555-563.
17. Horl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrábano F, Parrondo I, Thompson K, Carveth BG. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-50.
18. Macdougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 53-59.
19. Drüeke T. Hyporesponsiveness to recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 25-28.
20. Richardson D. Clinical factors influencing sensitivity and response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 53-59.
21. Smrzova J, Balla J, Bárány P. Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents-what do we know and what needs to be clarified? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2-7.
22. Ceballos M, López-Revuelta K, Caracho R, García López F, Castro P, Gutiérrez JA, Martín-Martínez E, Alonso R, Bernabéu R, Lorenzo V, Arias M, Sierra T, Estébanez C, Lara M, Clèries M, Vela E, García-Blasco MJ, Zurriaga O, Vázquez C, Sánchez-Casajús A, Rodado R, Ripio J, Asín JL, Magaz A. Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 2002; 25: 121-129.
23. Portolés J, López Gómez JM, Aljama P, Tato AM. Riesgo cardiovascular en hemodiálisis en España: prevalencia, pautas de actuación y objetivos (estudio MAR). *Nefrología* 2005; 25: 297-306.
24. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, Greenwood R, Feldman HI, Port FK, Held PJ. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 121-132.
25. Pérez-García R, Grupo de Estudio de la Anemia Renal. Estudio epidemiológico sobre el tratamiento de la anemia en España. *Nefrología* 2003; 23: 300-311.
26. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benítez P, Villaverde M, Pérez-García R, Nassar GM, Niembro E, Ayús JC. Presence or a Failed Kidney Transplant in Patients Who Are on Hemodiálisis Is Associated with Chronic Inflammatory State and Erythropoietin Resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2494-2501.
27. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: iii3-iii24.