

Resistencia a la eritropoyetina en paciente trasplantado renal que regresa a hemodiálisis

Yanet Parodis-López, Beatriz Quintana-Viñau, Francisco Alonso-Almán

Unidad de Hemodiálisis. Centro de diálisis RTS. Las Palmas de Gran Canaria

Nefrología Sup Ext 2012;3(5):52-7

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2012.Sep.11721

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es considerado como la mejor opción terapéutica para pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio terminal¹. Comparado con pacientes que permanecen en diálisis y en lista de espera, los enfermos trasplantados tienen mayor supervivencia², mayor calidad de vida³ y consumen menos recursos sanitarios.

A pesar de lo anterior, más de un 50% de los pacientes pierden el injerto a los 10 años del trasplante⁴, siendo considerada dicha circunstancia un factor de riesgo asociado a mayor morbilidad y mortalidad⁵. Entre los principales hallazgos que pueden justificar este elevado riesgo, están la existencia de un proceso inflamatorio crónico y el desarrollo de un síndrome de intolerancia al injerto⁶.

Según Delgado et al., hasta un 40% de los pacientes que vuelven a diálisis tras un trasplante renal fallido desarrollan intolerancia inmunológica al injerto cuando se suspende o disminuye la inmunosupresión⁷.

López-Gómez et al. analizan una cohorte de pacientes que vuelven a diálisis tras la pérdida de un trasplante renal y demuestran que todos presentan, en mayor o menor medida, signos de inflamación crónica, manteniendo cifras más elevadas de proteína C reactiva y más bajas de albúmina y prealbúmina⁸.

En relación con un mayor grado de inflamación, estos pacientes están más anémicos y presentan más resistencia al tratamiento con eritropoyetina, lo que concuerda con lo descrito por Almond et al., que ya en 1994 afirmaba que los pacientes que vuelven a diálisis tras un trasplante renal fallido requieren mayores dosis de eritropoyetina⁸.

Considerando lo anteriormente expuesto, se hace necesario realizar un diagnóstico precoz de los signos o síntomas de intolerancia en todo paciente con injerto renal fallido que vuelve a diálisis, conociendo, además, que la situación de inflamación subyacente es provocada por el propio injerto y revierte tras la trasplantectomía⁶.

CASO CLÍNICO

Antecedentes

Varón de 47 años de edad, raza negra, fumador de 30 cigarrillos diarios, bebedor de 5-6 litros de cerveza diarios, sin alergias conocidas, natural de la República de Ghana y marinerero de profesión. No refería antecedentes patológicos personales y desconocía función renal previa. Es visto por vez primera por el servicio de Nefrología del Hospital Nuestra Señora del Pino de Las Palmas de Gran Canaria, en mayo de 1997, a los 32 años, al ser remitido a Urgencias por malestar general, disnea y cefalea.

Exploración física

Presión arterial: 200/130 mmHg; frecuencia cardíaca: 96/mto; frecuencia respiratoria: 24/mto; temperatura: 36 °C. Auscultación cardíaca: rítmico, soplo sistólico panfocal II/VI. Auscultación respiratoria con crepitantes bibasales e hipoventilación basal derecha. Disnea de reposo. Abdomen blando, depresible, no masas ni visceromegalias. No peritonismo ni soplos. Extremidades: no edemas. Pulsos periféricos presentes y simétricos. Fondo de ojo: retinopatía hipertensiva grado III. No focalidad neurológica.

Analítica

Hematología: hemoglobina (Hb) 10,6 g/dl, hematocrito (Hto) 32%, leucocitos 6000/mm³ con fórmula normal. Plaquetas 124.000/mm³, algún esquistocito aislado. **Bioquímica:** glucosa 94 mg/dl, proteínas totales 6,2 g/dl, ácido úrico 6,1mg/dl, urea 250 mg/dl, creatinina 17 mg/dl, sodio 139 meq/l, potasio 4,6 meq/l, cloro 104 meq/l, creatinina 450 U/l, calcio 7,9 mg/dl, fósforo 7,5 mg/dl, GOT 15 U/l, GPT 14 U/l, GGT170 U/l, bilirrubina total 0,5 mg/dl, lactato deshidrogenasa 475 U/l, fosfatasa alcalina 256 U/l, hierro 85 mcg/dl, capacidad de fijación del hierro 275 mcg/dl, transferrina 277 mg/dl, índice de saturación de la transferrina 30%, ferritina 414 ng/ml, colesterol total 238 mg/dl, triglicéridos 124 mg/dl. Gasometría arterial: PH 7,39, PO₂ 67 mmHg, PCO₂ 33 mmHg, CO₃H 20 mmol/l, SatO₂ 93%. Orina de 24 h: diuresis 1000 ml, sodio 70 mEq/l, potasio

28 mEq/l, cloro 56 mEq/l, creatinina 1000 mg/24 h. Proteinuria 24 h: 5 g. Sedimento normal. Hormonas tiroideas en rango. Hormona paratiroidea intacta 346 pg/ml. **Inmunoglobulinas y complemento normales. Serología vírica:** virus hepatitis C y hepatitis B Ags y VIH negativos. anti-Hbs y anti-Hbc positivos.

Estudios complementarios

Mantoux negativo. Electrocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda con sobrecarga sistólica. Radiografía de tórax: grave cardiomegalia global con derrame pleural derecho, compatible con insuficiencia cardíaca izquierda. Radiografía de abdomen: normal. Serie ósea sin alteraciones significativas. Ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda concéntrica con buena función ventricular. Válvulas sin alteraciones significativas. No derrame pericárdico ni trombos intracavitarios. Ecografía abdominal: riñones de tamaño en el límite inferior de normalidad, hiperecogénicos y mala diferenciación córtico-medular. Hepatopatía de éstasis. Derrame pleural bilateral. Mínima ascitis. Arteriografía renal: normal.

Durante el primer ingreso hospitalario se establecieron los diagnósticos de ERC terminal secundaria a hipertensión arterial maligna, retinopatía hipertensiva grado III, insuficiencia cardíaca congestiva e hipercolesterolemia. Dado el marcado deterioro de la función renal, se descartó la biopsia renal, iniciándose hemodiálisis por medio de catéter venoso central.

Durante el período pretrasplante, el paciente presentó cuatro episodios de hemorragia digestiva baja entre los años 1998-2000 que requirieron ingresos y transfusiones, por lo que se le realizaron colonoscopia y gastroscopia sin encontrarse hallazgos significativos, así como arteriografía de tronco celiaco y arteria mesentérica superior con selectiva de arteria ileocecoapedículo-cólica, encontrándose signos indirectos de angiodisplasia a nivel del ciego. Se inició quimioprolifaxis con isoniazida durante seis meses por Mantoux reactivo (20 mm) en septiembre de 1999 y presentó una neumonía basal derecha un mes más tarde. Se le realizaron varios accesos vasculares (dos fistulas arteriovenosas entre los años 1997-1998 y dos accesos protésicos posteriormente), todos ellos trombosados. Como agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se utilizó la epoetina beta, cuyas dosis no superaron las 12.000 U/semana por vía endovenosa intradiálisis.

El 2/6/2002 recibió trasplante renal de donante cadáver de 42 años, con creatinina 1,07 mg/dl, fallecido por hemorragia subaracnoidea. Compatibilidad con antígenos leucocitarios humanos: B35 y DR1. Isquemia fría: 22 h y 30 m, siendo la evolución favorable con diuresis inmediata. Recibió como inmunosupresión de inducción: basiliximab, ciclosporina, prednisona y micofenolato-mofetil, manteniendo posteriormente triple terapia con prednisona, ciclosporina y micofenolato-mofetil hasta su reinicio en hemodiálisis.

Durante este período se objetivó un aumento progresivo de las cifras de Hb, permaneciendo sin requerimientos de eritropoyetina hasta febrero de 2004, tras lo cual presentó anemización en tres revisiones consecutivas, necesitando 4000 U semanales de epoetina beta subcutánea, normalizándose las cifras de Hb y suspendiéndose la eritropoyetina. Se ausentó de consulta durante dos años (traslado de domicilio y seguimiento en la isla de Fuerteventura), regresando anémico e iniciándose tratamiento subcutáneo durante tres meses con 1000 U semanales de epoetina beta, que se convirtió a epoetina-β-pegilada (CERA) 100 mcg/mes durante otros tres meses. Solo recibió hierro oral durante seis meses (marzo-agosto de 2010).

En cuanto a la función del injerto, la evolución fue satisfactoria hasta mayo de 2003, en que comienza con deterioro de la función renal y proteinuria progresiva hasta hacerse nefrótica, decidiéndose entonces biopsia renal que evidenció glomeruloesclerosis focal y segmentaria (bien de nueva instauración o recurrencia de glomerulopatía inicial [no diagnosticada previamente por biopsia]), así como lesiones túbulo-intersticiales crónicas por nefropatía crónica del injerto (grado IIa Banff 97), iniciándose doble bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] + antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA II]).

Evolutivamente presentó deterioro progresivo de la función renal y proteinuria de difícil control, con mala tolerancia al tratamiento con IECA/ARA II, que se suspende regresando a hemodiálisis el 19/8/2010.

Desde su reinicio en hemodiálisis, tras pérdida funcional del injerto, llama la atención los bajos niveles de Hb/Hto, con un comportamiento muy diferente a su historial previo, manejando una media de Hb de 8,73 g/dl (7,14 -11,3 g/dl) y de Hto de 26,41% (21,4-34,4%), a pesar de dosis elevadas de AEE más ferroterapia y ausencia de evidencias clínicas de sangrado digestivo. La pauta inmunosupresora que mantenía a su vuelta a hemodiálisis era: micofenolato-mofetil 2 g/día, ciclosporina 100 mg/24 h y prednisona 7,5 mg/24 h.

Posteriormente a la disminución/retirada progresiva de inmunosupresores, el paciente comenzó con dolor y aumento de volumen del injerto, así como hematuria macroscópica, especialmente durante los meses de febrero-marzo de 2011. Se realizaron cistoscopia, ecografía y tomografía axial computarizada abdominal, estableciéndose el diagnóstico de intolerancia inmunológica al injerto e incrementándose la dosis de esteroides hasta 15 mg/24 h. Se realiza trasplantectomía el 21/11/2011, disminuyéndose la inmunosupresión progresivamente hasta su suspensión.

Regresa a hemodiálisis con un catéter venoso central como acceso vascular, implantándosele a posteriori prótesis húmero-basílica derecha el 11/11/2011, que evolutivamente se trombosa en el contexto de hipotensión arterial, por lo cual se le coloca catéter venoso central en vena yugular interna derecha, que ha mantenido desde mayo de 2012 hasta la actualidad.

caso clínico

El manejo de los AEE fue el siguiente: reinicia hemodiálisis con 75 mcg/mes de CERA endovenosa, requiriendo incremento progresivo de la dosis hasta pasar en febrero de 2011 a epo-β con dosis comprendidas entre 24.000-30.000 U/semana, llegando a necesitar 458,01 U/kg/semana, con índice de resistencia a la eritropoyetina máximo de 59,44 U/kg/g de Hb. Posteriormente a la trasplantectomía, observamos aumento de la Hb con disminución de los requerimientos de eritropoyetina, llegándose incluso a suspender esta medicación temporalmente, manteniéndose con 9000 U/semana desde mayo de 2012 hasta la actualidad (86,33 U/kg/semana; índice de resistencia a la eritropoyetina: 7,91 U/kg/g de Hb) (figura 1). Se transfundió en cinco ocasiones (figura 1) en el contexto de la resistencia a la eritropoyetina e intolerancia al injerto (hematuria, inflamación, anorexia).

Según las guías K/DOQI y las europeas, estos elevados requerimientos de AEE lo fijan en los siguientes valores:

- Guías K/DOQI: 450 U/kg/semana de eritropoyetina endovenosa o 300 U/kg/semana de eritropoyetina subcutánea¹¹.
- Guías europeas: 300 U/kg/semana de eritropoyetina (aproximadamente 20.000 U/semana) y 1,5 mcg/kg/semana de darbepoetina alfa (aproximadamente 100 mcg/semana)¹².

Nuestro caso clínico es un ejemplo típico de hiporrespuesta a la eritropoyetina, dado que desde su regreso a hemodiálisis se mantuvo con Hb por debajo de 11 g/dl a pesar de dosis elevadas de eritropoyetina, llegando a necesitar 458,01 U/kg/semana de epo-β endovenosa, así como aumento del índice de resistencia a la eritropoyetina, muy por encima de 10 U/kg/g de Hb, con valores máximos de 59,44 U/kg/g de Hb (figura 1).

DISCUSIÓN

Según las guías K/DOQI⁹, el nivel óptimo de Hb en pacientes con ERC en diálisis que reciben tratamiento con AEE debe situarse entre 11-12 g/dl, sin sobrepasar los 13 g/dl. Valores de Hb por debajo de 11 g/dl en estos pacientes están asociados con incremento del número de hospitalizaciones y con mayor morbimortalidad, siendo considerada la incapacidad para alcanzar o superar este valor de Hb un signo de mal pronóstico¹⁰.

El índice de resistencia a la eritropoyetina (utilizado en estudios previos para valorar la respuesta a esta¹³) relaciona la dosis empleada de eritropoyetina por kg de peso con la cifra de Hb alcanzada, y tiene utilidad pronóstica, ya que se asocia a un mayor riesgo de muerte en pacientes en hemodiálisis¹⁴. Los valores elevados indican que existen mecanismos que frenan la respuesta eritrocitaria.

La hiporrespuesta a los AEE en pacientes en hemodiálisis se caracteriza por niveles de Hb por debajo de los considerados diana, a pesar de dosis elevadas de eritropoyetina o Hb en valor diana, pero a expensas de dosis muy elevadas de AEE en pacientes sin déficit de hierro.

El tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina ha demostrado que influye en el índice de resistencia a la eritropoyetina, siendo mayor en los pacientes con estos fármacos¹⁵. Sin embargo, nuestro paciente no recibió esta medicación desde su reinicio en hemodiálisis.

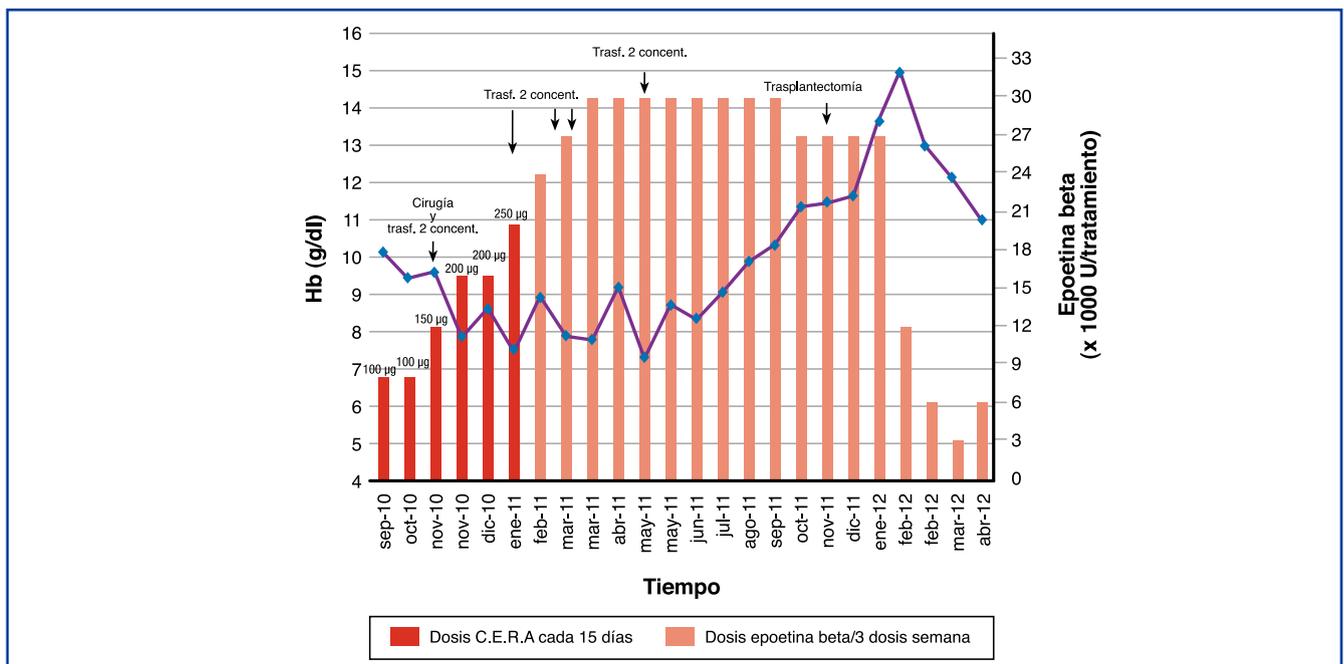


Figura 1. Comportamiento de la hemoglobina, dosis de eritropoyetina y transfusiones recibidas por el paciente posterior a su reinicio en hemodiálisis.

Raramente los pacientes en tratamiento con AEE desarrollan anticuerpos que neutralizan la eritropoyetina. El síndrome resultante, aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos, según las guías K/DOQI¹⁶, debe descartarse en aquellos pacientes en tratamiento con AEE durante más de cuatro semanas, que en ausencia de trombopenia y leucopenia y conteo absoluto de reticulocitos menor de 10.000/ μ l, inician una reducción súbita de la Hb en el rango de 0,5 a 1 g/dl/semana o necesitan de 1 a 2 transfusiones de glóbulos rojos semanalmente.

En nuestro paciente, a pesar de la importante reducción de las cifras de Hb/Hto, los requerimientos transfusionales no fueron tan elevados, necesitando este tratamiento en cinco ocasiones durante un período de siete meses. Nunca se constataron niveles de reticulocitos menores de 10.000/ μ l, y la sintomatología, unida a los hallazgos de imagen y la evolución del paciente compatible con una intolerancia al injerto, siempre inclinó nuestro pensamiento clínico a este diagnóstico, manteniendo el tratamiento con epo- β endovenosa hasta la actualidad. La aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos se ha relacionado especialmente con la administración subcutánea de epoetina alfa¹⁷, y solo dos casos han sido reportados tras la administración endovenosa de eritropoyetina¹⁸, lo cual, igualmente, hizo muy improbable este diagnóstico.

La causa más común de resistencia a la eritropoyetina es la deficiencia de hierro (absoluta o funcional), lo que debe ser descartado en pacientes que no alcanzan la Hb deseada a pesar de recibir dosis óptimas de AEE¹⁰.

Nuestro paciente, a pesar de mantener el índice de saturación de la transferrina la mayor parte de su evolución \leq 20% (media de 17,32%), mantuvo ferritinas $>$ 300 ng/ml, lo cual descartaría el déficit absoluto de hierro, pero podría tratarse de un déficit funcional. Sin embargo, a pesar de la ferroterapia, no logramos mejorar las cifras de Hb ni reducir la dosis de eritropoyetina, perpetuándose la hiporrespuesta a los AEE, lo cual se describe que ocurre en presencia de un estado inflamatorio expresado en nuestro enfermo por los niveles elevados tanto de proteína C reactiva como de ferritina, que llegaron hasta 33,21 mg/l y 2025 ng/ml, respectivamente, reduciéndose ambos (proteína C reactiva: 1,63 mg/l, ferritina: 471,8 ng/ml) posteriormente a la trasplantectomía (figura 2).

En un trabajo reciente¹⁹, realizado con los datos del estudio TREAT en pacientes diabéticos con ERC estadios 3-4, se utilizó, para valorar la respuesta a la darbepoetina, el porcentaje de modificación de Hb tras las dos primeras dosis; en aquellos pacientes con menor respuesta a las dos primeras dosis de darbepoetina, se encontraron niveles más elevados de proteína C reactiva.

En individuos con ERC, los procesos inflamatorios son comunes, especialmente en aquellos en diálisis. Esto se debe a muchos factores subyacentes, incluyendo la elevación de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, TNF e interferón, que inducen apoptosis de los progenitores eritroides y, al estimular la producción de hepcidina, disminuyen la disponibilidad del hierro por parte de las células intestinales y del sistema reticuloendotelial, lo cual actúa potenciando la anemia en estos pacientes²⁰.

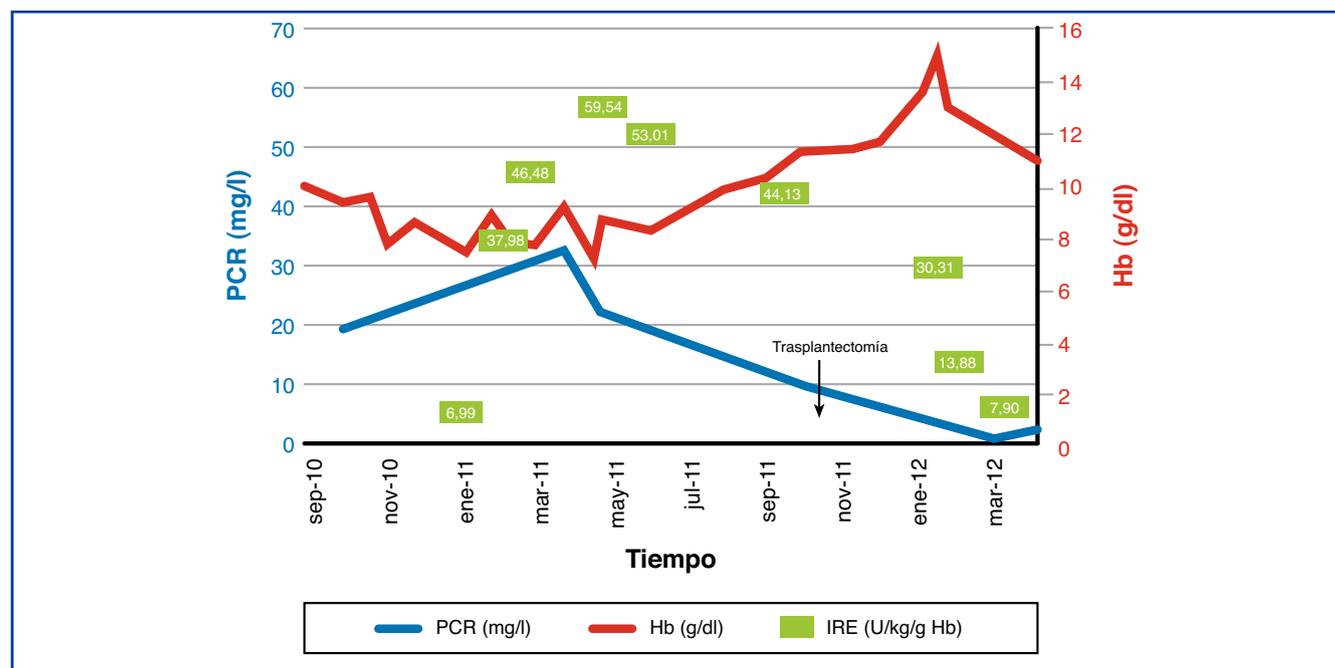


Figura 2. Comportamiento de la hemoglobina (Hb), el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) y la proteína C reactiva (PCR) pre y posttrasplantectomía.

caso clínico

Otro de los factores que generan un estado inflamatorio con hiporrespuesta a la eritropoyetina es la conservación de un injerto renal fallido en aquellos que regresan a diálisis, situación que revierte tras la trasplantectomía. El estado inflamatorio crónico y el rechazo actúan a nivel molecular reduciendo la expresión de genes implicados en la eritropoyesis, lo que conduce a un estado de resistencia a la eritropoyetina y a anemia⁶.

El caso clínico que presentamos ejemplifica la resistencia a la eritropoyetina en el contexto de una pérdida funcional del injerto que reinicia hemodiálisis. Asociado a la reducción/supresión de la inmunosupresión, desarrolla una intolerancia inmunológica al injerto, que se manifestó con malestar general, astenia, hematuria, dolor e incremento del tamaño del injerto. Analíticamente hubo reducción progresiva de las cifras de Hb con hiporrespuesta a los AEE (figura 1) y aumento del índice de resistencia a la eritropoyetina en ausencia de un déficit de hierro y en presencia de un estado inflamatorio subyacente expresado por incremento de las cifras de proteína C reactiva (figura 2) y ferritina sérica. Clínicamen-

te se apreciaron evidencias de desnutrición con anorexia, reducción del peso seco y de las cifras de colesterol total, así como hipoalbuminemia, mientras se conservó el injerto en la fosa iliaca derecha. Posteriormente a la trasplantectomía se produjo mejoría sustancial de todos los parámetros anteriormente expuestos (tabla 1), así como desaparición de la hiporrespuesta a la eritropoyetina, manejándose la anemia actualmente con dosis de epo- β endovenosa de 86,33 U/kg/semana y reducción del índice de resistencia a la eritropoyetina hasta 7,91 U/kg/g de Hb.

Nuestro caso realiza la repercusión de la inflamación generada por un injerto renal no funcionante y la necesidad de actuar lo más precozmente posible, evitando prolongar inmunosupresiones innecesarias que solo incrementarían el riesgo de infecciones y neoplasias.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

Tabla 1. Evolución de los diferentes parámetros bioquímicos, eficacia de diálisis y peso seco posterior a reiniciar en hemodiálisis tras la pérdida funcional del injerto (19/8/2010) y tras la trasplantectomía (21/11/2011)

	IST (%)	Ferritina (ng/ml)	PCR (mg/l)	Albúmina (g/dl)	Colesterol (mg/dl)	CaxP	PTHc (pg/ml)	Alum. μ g/l	KT/Ve	Peso seco (kg)
19/10/2010	16,87	355,3	19,96		123	34,43	222,28	7,9	1,2	71,5
12/4/2011	8,13	1119	33,21	3,5	125	36,36	85,47	6,5	1,21	70,5
21/6/2011	15,5	2025			111	21,26	32,98		1,31	65,5
20/12/2011	17,01	991,2			182	54,61	119,01		1,29	66
14/2/2012	27,79	632,1	1,63		182	54,42	143,19		1,44	66,5
24/4/2012	16,9	471,8		3,8	162	27	131,26	< 5	1,35	69

IST: índice de saturación de la transferrina; PCR: proteína C reactiva; CaxP: producto fosfocálcico; PTHc: paratohormona corregida según Nicholson; Alum.: aluminio en sangre; KT/Ve: kt/v equilibrado.

CONCEPTOS CLAVE

- La anemia en pacientes en hemodiálisis se asocia con mayor morbimortalidad.
- La hiporrespuesta a los AEE es causa de anemia refractaria en pacientes en hemodiálisis que conservan injertos renales fallidos.
- El diagnóstico y tratamiento precoz del síndrome de intolerancia inmunológica al injerto revierte la resistencia a la eritropoyetina y mejora la evolución clínica del paciente en hemodiálisis.
- La nefrectomía o embolización percutánea del injerto renal debe ser la terapia de elección en presencia de intolerancia inmunológica al injerto, evitando deterioro sistémico del paciente y prolongación innecesaria de inmunosupresores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suthanthiran, M, Strom TB. Renal Transplantation. *N Engl J Med* 1994;331(6):365-76.
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of the first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341:1725-30.
3. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:235-42.
4. Excerpts from the United States renal data base. 2006 annual data report: atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States. *Transplantation*. *Am J Kidney Dis* 2007;49(S1):S147-58.
5. Rao PS, Schaubel DE, Saran R. Impact of graft failure on patient survival on dialysis: A comparison of transplant naïve and post-graft failure mortality rates. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:387-91.
6. López-Gómez JM, Pérez-Flores I, Jofré R, Carretero D, Rodríguez-Benítez P, Villaverde M, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2494-501.
7. Delgado P, Díaz F, González A, Sánchez E, Gutiérrez P, Hernández D, et al. Intolerance syndrome in failed renal allografts: incidents and efficacy of percutaneous embolization. *Am J Kidney Dis* 2005;46:339-44.
8. Almond MK, Tailor D, Marsh FP, Raftery MJ, Cunningham J. Increased erythropoietin requirements in patients with failed renal transplants returning to a dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:270-3.
9. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target.
10. Bradbury BD, Danese MD, Gleeson M, Critchlow CW. Effect of Epoetin alfa dose changes on hemoglobin and mortality in hemodialysis patients with hemoglobin levels persistently below 11 g/dL. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:630.
11. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Renal Failure. IV. Administration of epoetin. *Am J Kidney Dis* 2001;37(Suppl 1):S207.
12. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al.; 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 Suppl 2:ii1-47.
13. Pérez-García P, Rodríguez Benítez P, Villaverde MT, Valderrábano F. El índice de respuesta de la eritropoyetina (IRE) es un buen marcador de adecuación en diálisis [carta]. *Nefrología* 2001;21:606-778.
14. López-Gómez JM, Portolés JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl* 2008;(111):S75-81.
15. Guerrero-Riscos MA, Montes-Delgado R, Seda-Guzmán M, Praena-Fernández JM. Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Nefrología* 2012;32(3):343-52.
16. Evaluating and correcting persistent failure to reach or maintain intended Hb. *Am J Kidney Dis* 2006;47(S3):S81-5.
17. Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002;346:469-75.
18. Cournoyer D, Toffelmire EB, Wells GA, Barber DL, Barrett BJ, Delage R, et al.; Canadian PRCA Focus Group. Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2728.
19. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al.; for the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:1146-55.
20. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA JM. Mechanisms of disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:47-57.