



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MEMORIA DE TESIS

**“Efecto de Pentoxifilina y Vitamina C en pacientes con
anemia Renal”**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

Especialista en Medicina Familiar
Itzia Ileri Corona Candelas

Dirección de tesis:

Doctor en Ciencias Biológicas Rafael Medina Navarro

Doctor en Ciencias Bioquímicas Sergio Gutiérrez Castellanos
Morelia, Michoacán

Agosto

2015



El Comité Tutorial designado por la División de Estudios de Posgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Aprobó la memoria de tesis presentada por:

Especialista en Medicina Familiar ITZIA IRERI CORONA CANDELAS

Doctora en Ciencias Biológicas

Ana Edith Higareda Mendoza

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Doctora en Ciencias Fisiológicas

Bertha Fenton Navarro

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Nefrólogo

Saúl Barajas González

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dirección de tesis

Doctor en Ciencias Biológicas
Rafael Medina Navarro
Instituto Mexicano del Seguro Social

Doctora en Ciencias Bioquímicas
Sergio Gutiérrez Castellanos
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Colaboradores

Doctora en Ciencias Anel Gómez García y Matemático Carlos Gómez Alonso
Centro de Investigación Biomédica en Michoacán

Nefrólogo Mario Alcantar Medina
Instituto Mexicano del Seguro Social

CONFLICTO DE INTERÉS

Los fármacos fueron proporcionados por el Instituto Mexicano del Seguro Social
Ningún laboratorio participó en el diseño del estudio ni tampoco en la recolección, manejo,
análisis o interpretación de los datos. No existe conflicto de interés.

La Maestría en Ciencias de la Salud de la
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Pertenece al Programa Nacional de Posgrado de Calidad - CONACyT

La estudiante de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Recibió beca del CONACyT

Durante la realización de su tesis de Maestría en Ciencias de la Salud

Registro de becaria: 526771

La presente investigación se realizó en:

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas

“Dr. Ignacio Chávez”

División de Estudios de Posgrado

Área Biología Molecular

y

Laboratorio Citopatología y Citometría de Flujo

Centro de Investigación Biomédica en Michoacán

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital General Regional Número 1

Instituto Mexicano del Seguro Social

Morelia, Michoacán

“EFECTO DE PENTOXIFILINA Y VITAMINA C EN PACIENTES CON ANEMIA RENAL”

1. Datos de identificación del proyecto

Título: “Efecto de Pentoxifilina y Vitamina C en pacientes con anemia renal”.

1.1 Identificación de los Investigadores Principales

NOMBRE DE LAS INSTITUCIONES PARTICIPANTES	NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DEL PROYECTO EN CADA INSTITUCIÓN	ADSCRIPCIÓN, TELÉFONO Y CORREO ELECTRÓNICO
<p style="text-align: center;">IMSS Centro de Investigación Biomédica en Michoacán (CIBIMI)</p>	<p style="text-align: center;"><i>D C en Biol Rafael Medina Navarro</i> Investigador responsable</p>	<p>Adscripción: División de Investigación Clínica del CIBIMI-IMSS. Morelia, Michoacán. Lugar de trabajo: Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI) Dirección: Camino de la Arboleda 300. Ex Hda. De San José de la Huerta. CP58341 Morelia, Mich. Rafael.medina@imss.gob.mx Tel. 4433222607</p>

1.2 Investigadores asociados

<p style="text-align: center;">Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. (UMSNH) Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” División de Posgrado</p>	<p style="text-align: center;"><i>D C Sergio Gutiérrez Castellanos</i> Responsable del Laboratorio de Citopatología molecular y Citometría de Flujo</p>	<p>Dr. Rafael Carrillo Esq. Dr. Salvador González Herrejón S/N Colonia Bosque Cuauhtémoc CP 58020 Morelia, Mich. sergutica@yahoo.com.mx Tel. 443 3120510 Extensión 237</p>
<p style="text-align: center;">IMSS Centro de Investigación Biomédica en Michoacán</p>	<p style="text-align: center;"><i>Itzia Ileri Corona Candelas</i> Médico Familiar Becada Cuenta con Beca por parte de la Comisión Nacional Mixta de Becas IMSS para realizar la</p>	<p>Adscripción: División de Investigación Clínica del CIBIMI-IMSS. Morelia, Michoacán. Dirección: Camino de la Arboleda 300. Ex Hda. De San</p>

	Maestría en Ciencias de la Salud en la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” durante el ciclo escolar 2013-2015.	José de la Huerta. CP58341 Morelia, Mich. Camino de la Arboleda 300. Ex Hda. De San José de la Huerta. CP58341 Morelia, Mich. Dra.Itzia_corona@hotmail.com Tel. 4432731993
IMSS Hospital General Regional No1	<i>Saúl Barajas González</i> Especialista en Nefrología Nefrólogo del HGRNo.1	Adscripción: Servicio de Nefrología del HGRN°1 Dirección: Av. Paseo de los Olivos N° 101. La Goleta, Mpio. Charo Dr.saul_barajas@hotmail.com Tel: 4431426756

1.3 Participación de los Investigadores en el estudio

NOMBRE	GRADO ACADÉMICO	Participación en el Estudio
Saúl Barajas González	Especialista en Nefrología	Participar en la selección de pacientes. Ajustes del tratamiento de base. Atención de complicaciones durante el estudio. Vigilancia estrecha de los pacientes.
Carlos Gómez Alonso	Físico y Matemático	Asesoría estadística 1. Curso de SPSS statistic.
Rafael Medina Navarro	Doctor en Ciencias Biológicas	Asesoría metodológica Proporcionar adiestramiento a la alumna en: 1. Manejo del laboratorio. 2. Redacción y actualización del protocolo. 3. Procesamiento y lectura de muestras de laboratorio. 4. Administración de los recursos financieros.
Sergio Gutiérrez Castellanos	Doctor en Ciencias Bioquímicas	Asesoría metodológica Proporcionar adiestramiento a la alumna en el: 1. Manejo general del laboratorio. 2. Formación académica con materias complementarias relacionadas al tema de investigación. 3. Redacción y actualización del protocolo. 4. La participación sólo será la formación académica de la alumna y el proporcionar el grado de Maestría en Ciencias de la Salud. No intervendrá ni en la proporción de pacientes, ni en el análisis de ninguna muestra biológica, ni será el lugar físico para entrevistas de los pacientes.
Itzia Ileri Corona Candelas	Especialista en Medicina Familiar	Entrevista de los pacientes. Captura, manejo y administración de datos. Reclutamiento de los pacientes que participaran en el estudio de intervención. Realización de la historia clínica. Realización del Test SF-36. Toma de muestras de laboratorio antes, durante y después de la intervención. Realización de ensayos en el laboratorio.

1.4 Tipo de investigación por objetivos:

Básica _____ Aplicada X Tecnológica _____

Tipo de investigación según la metodología:

Exploratoria _____ Comparativa no experimental _____ Experimental X

Área de investigación:

Biomédica _____ Clínica X Epidemiológica _____ Sociomédica _____

Servicio de salud _____ Farmacológica _____ Farmacología Clínica _____

Tecnología en seres humanos _____

Disciplinas o especialidades comprendidas en la investigación:

- ✦ Especialista en Medicina Familiar
- ✦ Especialista en Nefrología
- ✦ Investigación Biomédica
- ✦ Maestría en Ciencias de la Salud
- ✦ Doctorado en Ciencias Bioquímicas

RESUMEN

“Efecto de la Pentoxifilina y Vitamina C en pacientes con Enfermedad Renal Crónica y anemia en hemodiálisis”.

La anemia asociada a Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) es una complicación que independientemente incrementa la tasa de morbimortalidad, de hospitalizaciones y deteriora la calidad de vida. Los Agentes Estimulantes de Eritropoyesis (AEE) representan una auténtica revolución para el tratamiento de la anemia asociada a la IRCT. Del 5 al 10% desarrollarán hiporrespuesta a los AEE, condición asociada a inflamación crónica y deficiencia de hierro. La Pentoxifilina (PTX) ha demostrado poseer propiedades antiinflamatorias y la Vitamina C mejora la disponibilidad del hierro en los pacientes con IRCT.

Objetivo: Determinar el efecto de PTX y Vitamina C sobre la anemia asociada a hiporrespuesta a la Eritropoyetina α (EPO α) en pacientes con IRCT en Hemodiálisis (HD).

Material y métodos. Se condujo un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, ciego con placebo en 36 pacientes estables con IRCT y anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α en pacientes en HD, adscritos al Hospital General Regional 1 (HGR1) en Morelia, Michoacán, México. Se incluyeron pacientes con una dosis de EPO α ≥ 200 UI/kg/sem, >18 años de edad, con hemoglobina (Hb) ≤ 11.5 g/dL en los últimos tres meses, que fueron aleatorizados en dos grupos: grupo 1 se le administró PTX 400mg/día y Vitamina C 300mg/día y grupo 2: placebo por espacio de 4 meses. Sólo 29 pacientes concluyeron el estudio. Siete pacientes fueron excluidos del estudio, tres se hospitalizaron por infecciones sistémicas y cuatro fallecieron por enfermedad cardiovascular.

Resultados: Al final de 4 meses, las concentraciones de Hb, Hierro y Saturación de Transferrina (TSAT) incrementaron significativamente de 9.22 ± 1.24 a 11.13 ± 1.25 g/dL, de 52.35 ± 20.07 a 71.73 ± 30.71 μ g/dL y de 23.63 ± 10.04 a $38.10 \pm 11.87\%$ ($P=0.005$, $P=0.049$ y $P<0.000$ respectivamente). El tratamiento con PTX y Vitamina C redujo las concentraciones circulantes de TNF α (de 14.50 ± 4.49 a 9.65 ± 3.63 , $P=0.008$), mientras que en el grupo control incrementaron las concentraciones de IL-6 (de 28.07 ± 3.55 a 43.71 ± 16.12 , $P<0.001$).

La Masa Muscular incrementó de 7.64 ± 3.77 kg a 9.61 ± 3.75 kg y el porcentaje de Músculo Corporal de 16.28 ± 8.36 a 19.67 ± 7.2 ($P=0.015$ and 0.024 respectivamente).

Dentro de los parámetros de calidad de vida que se modificaron significativamente fueron el Rol Físico (intragrupo $P=0.045$ e intergrupo $P=0.002$), la Función Física y Salud General (Intergrupo $P=0.006$, $P=0.014$ respectivamente).

Conclusiones: La asociación de PTX y Vitamina C puede mejorar las concentraciones de Hb en pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α e IRCT en HD. La asociación de PTX y Vitamina C podría ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α , así como en la reducción de la inflamación sistémica frecuentemente observada en pacientes con esta condición.

ABSTRACT

“Pentoxifylline and Vitamin C effect in patients with End Stage Renal Disease and anemia on hemodialysis”.

Anemia associated to Chronic Kidney Disease (CKD) and End-Stage Renal Disease (ESRD) is a complication that independently increases the rate of mortality, hospitalizations and deteriorating quality of life. Erythropoiesis Stimulating Agents (ESA) represents an authentic revolution for treating anemia in ESRD. About 5 to 10% of patients result ESA-hyporesponsive, condition associated with chronic inflammation and iron deficiency. Pentoxifylline (PTX) has demonstrated anti-inflammatory properties and Vitamin C has shown increased iron availability in ESRD.

Aim: To determine the Pentoxifylline and Vitamin C effects on ESRD patients with Erythropoietin α -hyporesponsive anemia on hemodialysis (HD).

Design and Methods. A prospective, randomized, on placebo blind design study on 36 patients with ESRD and ESA-hyporesponsive anemia on HD was performed. Patients from suburban area assigned to the Hospital General Regional 1 of Morelia, Michoacán, México were included. Randomized patients that received EPO α in a dose ≥ 200 UI/kg/week were recruited if their age was > 18 years old and hemoglobin (Hb) ≤ 11.5 g/dL and divided in placebo and intervention groups with PTX 400mg/day and Vitamin C 300mg/day for four months. Only 29 patients completed the study. Seven patients were excluded of the final analysis, three were hospitalized for systemic infections and four died of cardiovascular events.

Results: At 4 months, Hb levels, iron concentration and transferrin saturation (TSAT) significantly increased from 9.22 ± 1.24 to 11.13 ± 1.25 g/dL, from 52.35 ± 20.07 to 71.73 ± 30.71 μ g/dL and from 23.63 ± 10.04 to $38.10 \pm 11.87\%$ ($P=0.005$, $P=0.049$ and $P<0.000$ respectively). Treatment with PTX and Vitamin C reduced circulating TNF α (from 14.50 ± 4.49 to 9.65 ± 3.63 , $P=0.008$), meanwhile in the control group an increasing concentration of IL-6 (from 28.07 ± 3.55 to 43.71 ± 16.12 , $P<0.001$) was observed. Striated Muscle Mass was increased from 7.64 ± 3.77 kg to 9.61 ± 3.75 kg and Corporal Muscle percentage from 16.28 ± 8.36 to 19.67 ± 7.2 ($P=0.015$ and 0.024 respectively). The objective and subjective quality-of-life parameters that present a statistically significant improvement was: Physical role (intragroup $P=0.045$ and intergroup $P=0.002$) and Physical Function and General Health (Intergroup $P=0.006$, $P=0.014$).

Conclusions: PTX and Vitamin C association therapy may improve the Hb response in patients with Erythropoietin-hyporesponsiveness anemia in ESRD on HD. The association PTX-Vitamin C could be a useful treatment for patients with Erythropoietin-hyporesponsiveness anemia as well as the reduction of the systemic inflammation frequently observed in patients with this condition.

ABREVIATURA

AEE	Agentes Estimulantes de Eritropoyetina	IRCT	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
BH	Biometría Hemática	KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
BIA	Bioelectrical Impedance Analyzer	MIA	Malnutrición, Inflamación y Arterioesclerosis
CIBIMI	Centro de Investigación en Michoacán	KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
DM	Diabetes mellitus	OMS	Organización Mundial de Salud
EBPG	European Best Practice Guidelines	Hs-PCR	Proteína C reactiva de alta sensibilidad
EPO	Eritropoyetina	ppmh	Población por Millón de Habitante.
ERC	Enfermedad Renal Crónica	PTH	Parathormona
EUA	Estados Unidos de América.	PTX	Pentoxifilina
FG	Filtración Glomerular	REDTJAL	Registro Estatal de Diálisis y Trasplante de Jalisco
HAMP	Hepcidin antimicrobial peptide	rh-EPO	Eritropoyetina recombinante
HAS	Hipertensión arterial sistólica	SC	Superficie corporal
Hb	Hemoglobina.	TNFα	Factor de Necrosis Tumoral alfa.
HD	Hemodiálisis	TSAT	Saturación de transferrina
HGR1	Hospital General Regional 1	UMSNH	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
HIF	Factor Inducido por Hipoxia		
IFN -γ	Interferón Gama		
IL-6	Interleucina 6		
IL-10	Interleucina 10		
IMC	Índice de masa corporal		
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social		

ÍNDICE	
Relación de cuadros	12
Relación de figuras	13
1. Marco teórico	14
. Definición y clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)	14
. Definición de anemia en el paciente con ERC.	15
. Efecto de la anemia en el paciente con ERC	15
Eritropoyesis y fisiopatología de la anemia en la ERC	16
Etiología de la anemia en la ERC	18
❖ Deficiencia vitamínica	18
❖ Hiperparatiroidismo secundario	18
❖ Deficiencia funcional de hierro	18
❖ Anemia renal e inflamación	20
. Evaluación y tratamiento de la anemia en el paciente con ERC	21
❖ Tratamiento farmacológico de la anemia renal	22
❖ Tratamiento de resistencia a EPO	22
❖ PTX Y Vitamina C en la anemia asociada a ERC.	23
. Test de calidad de vida SF-36	26
2. Planteamiento del problema/pregunta de investigación	27
3. Justificación	29
4. Hipótesis de trabajo	31
5. Objetivos	31
6. Material y métodos	32
❖ Diseño del estudio	32
❖ Criterios de selección	32
❖ Tamaño de la muestra	33
❖ Tipo de muestreo	34
❖ Variables del estudio	34
❖ Descripción operativa del estudio	34
7. Análisis de los datos	38
8. Aspectos Bioéticos	38
9. Recursos físicos y financieros	42
10. Resultados	46
11. Discusión	75
12. Conclusiones	85
13. Perspectivas	86
14. Referencia bibliográficas	87
15. Anexos	98

RELACIÓN DE CUADROS	Páginas
Cuadro I. Clasificación de la ERC	14
Cuadro II. Diagnóstico de anemia propuesto por las guías internacionales vigentes	22
Cuadro III. Criterios de selección de la muestra	32
Cuadro IV. Descripción de las variables dependientes e independientes	35
Cuadro V. Herramientas estadísticas utilizadas	38
Cuadro VI. Efectos secundarios y contraindicaciones de PTX y Vitamina C	39
Cuadro VII. Características clínicas demográficas de los pacientes incluidos en el estudio	47
Cuadro VIII. Distribución de pacientes por grupo de edad y género	47
Cuadro IX. Distribución de la población de estudio por tipo de anemia, deficiencia de hierro y meta terapéutica	49
Cuadro X. Comparación de las variables clínico demográficas basales entre ambos grupos	53
Cuadro XI. Comparación de las variables bioquímicas basales de ambos grupos	54
Cuadro XII. Comparación de las variables de composición corporal basales entre ambos grupos.	55
Cuadro XIII. Comparación basal de los dominios del Tet SF-36 entre ambos grupos.	56
Cuadro XIV. Comparación basal de las concentraciones séricas de biomarcadores de inflamación, hepcidina y HIF-2 α entre ambos grupos	56
Cuadro XV. Comparación de albúmina, fósforo, calcio y PTH en el grupo de intervención y el grupo control	68
Cuadro XVI. Comparación de los diferentes dominios del test de Calidad de Vida SF-36, al inicio y al final de la intervención.	70
Cuadro XVII. Comparación de los diferentes dominios del test de Calidad de vida SF-36 al final de la intervención	71
Cuadro XVIII. Comparación de los componentes más importantes de la evaluación de composición corporal (BIA), al inicio, 2 meses y final de la intervención.	73
Cuadro XIX. Comparación de los componentes más importantes de la evaluación de composición corporal (BIA) al final de la intervención.	74

RELACIÓN DE FIGURAS	Páginas
Figura 1. Diagrama de flujo del proyecto de investigación planteado	37
Figura 2. Distribución porcentual de los tipos de anemia	48
Figura 3. Valor promedio de Hb en las diferentes causas de ERC	49
Figura 4. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y meses en HD. Coeficiente de correlación de Spearman (Bivariado)	50
Figura 5. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y UI de EPO α /Kg/semana. Coeficiente de correlación de Spearman (Bivariado)	50
Figura 6. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y de albúmina Coeficiente de correlación de Pearson (Bivariado)	51
Figura 7. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y de PTH Coeficiente de correlación de Spearman (Bivariado)	51
Figura 8. Comparación de las dosis de eritropoyetina α entre ambos grupos: al inicio, a los 2 meses y al final del estudio.	58
Figura 9. Comparación de la Hb entre ambos grupos: al inicio, a los 2 meses y al final del estudio.	60
Figura 10. Comparación del TNF α entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.	62
Figura 11. Comparación de la IL-6 entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.	62
Figura 12. Comparación de la IL-10 entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.	63
Figura 13. Comparación de la Hcpidina-25 entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.	64
Figura 14. Comparación de la HIF 2 α entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.	64
Figura 15. Comparación del Hierro entre ambos grupos: al inicio, 2 meses y al final del estudio.	65
Figura 16. Comparación del TSAT entre ambos grupos: al inicio, 2 meses y al final del estudio.	66
Figura 17. Comparación de la Ferritina entre ambos grupos: al inicio, 2 meses y al final del estudio.	67

1. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)

La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento urinario, imagen o histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ superficie corporal (SC) sin otros signos de daño renal. La guía de evaluación global del mejoramiento de la enfermedad renal (Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)) ha introducido a los trasplantados renales a esta definición independientemente del grado de daño renal que presenten. La clasificación y estratificación de la ERC, aceptada internacionalmente permite la evaluación y el tratamiento individual de los pacientes. Además, forma parte de un modelo conceptual de progresión del daño, que establece los factores de riesgo para su inicio y evolución. A continuación, se describe la clasificación propuesta por la guía internacional KDIGO la cual considera 5 estadios evolutivos en función de la FG, independientemente de la causa que dio origen a la ERC^{1,2}, tal como se muestra en el cuadro I.

Cuadro I. Clasificación de la ERC.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN	FG (mL/min/1.73m ² SC)
G1	Daño renal con FG normal o hiperfiltración. En esta etapa se debe establecer el diagnóstico y control estricto del agente etiológico y controlar los factores de progresión del daño renal.	≥ 90
G2	Daño renal con leve disminución de la filtración glomerular. Es imprescindible tratar la enfermedad que origina el daño renal así como controlar los factores de progresión del mismo.	60-89
G3a	Daño renal con leve a moderada disminución de la filtración glomerular. Recomienda el control estricto de la enfermedad de base y de los factores de progresión.	45-59
G3b	Daño renal con moderada a severa disminución de la filtración glomerular. Recomienda el control estricto de la enfermedad de base y de los factores de progresión.	30-44
G4	Avanzada disminución de la función renal. En esta etapa se debe iniciar la preparación de la etapa renal de remplazo.	15-29
G5	Fallo renal franco o también denominado Insuficiencia renal crónica terminal. En esta etapa se inicia con alguno de los diferentes tipos de tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal).	<15

Fuente: guía Kidney Disease Improving Global Outcomes, 2013.

DEFINICIÓN DE ANEMIA EN EL PACIENTE CON ERC.

La anemia es una manifestación clínica de la disminución en el número de eritrocitos circulantes y usualmente es detectada por la disminución en la concentración de hemoglobina (Hb). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la anemia como una concentración de Hb menor de 13.0 g/dL en hombres y en mujeres postmenopáusicas; en mujeres pre-menopáusicas, menor de 12.0 g/dL. En el año 2004, La guía de la mejor práctica europea, The European Best Practise Guildelines (EBPG) para el manejo de la anemia en pacientes ERC propuso como límite inferior normal un nivel de Hb de 11.5 g/dL en mujeres mayores de 18 años y hombres mayores de 70 años; en hombres menores de 70 años de 12 g/dL (ver cuadro II). En el año 2006, La guía de Calidad de Resultados en Enfermedades Renales y La Fundación Nacional del Riñón, The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-KDOQI), modificó la definición previa y sugirió como criterio para el diagnóstico de anemia un nivel de Hb menor de 12 g/dL en mujeres e inferior de 13.5 g/dL en hombres adultos independientemente de la edad, debido a que este fenómeno en hombres mayores de 60 años frecuentemente es ocasionado por enfermedades concurrente². El diagnóstico de la anemia en los estadios 1 y 2 sigue los mismos parámetros que para la población general adulta, es decir, una Hb <13.5 g/dL en hombres y en mujeres <12 g/dL; en los pacientes con ERC estadio 3, 4 y 5 el diagnóstico de anemia se realiza con Hb <11 g/dL.³ La ERC se debe considerar como causa de anemia cuando la FG es menor de 60mL/min/1.73m² de SC y la anemia se exagera cuando la FG baja de 30 mL/min/1.73m² SC en pacientes sin Diabetes mellitus (DM) y en pacientes con DM cuando disminuye de 45mL/min/1.73m² SC.⁴

EFEECTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON ERC

El principal impacto de la anemia en pacientes con ERC es la disminución de la liberación de oxígeno a los tejidos con el consiguiente aumento de la fatiga e intolerancia al esfuerzo. En los pacientes con ERC, la anemia se asocia con un incremento en la tasa de hospitalizaciones, disminución en la supervivencia e incremento de enfermedad cardiovascular; además existe correlación entre la anemia y bajo índice de masa corporal (IMC), bajo nivel de actividad física, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia cerebral transitoria, hemostasia alterada, inmunosupresión y enfermedad vascular cerebral. La anemia debe ser tratada en todo paciente con ERC con la finalidad de mejorar la supervivencia, disminuir la hipertrofia ventricular izquierda, reducir los eventos cardiovasculares, mejorar la capacidad cognitiva, aumentar la capacidad de ejercicio,

disminuir las alteraciones del sueño y mejorar la calidad de vida, así como disminuir la necesidad de transfusiones sanguíneas que ponen en riesgo de desarrollar hipersensibilidad en este tipo de pacientes, incrementando el riesgo de rechazo en caso de ser trasplantados en el futuro, además de aumentar el riesgo de transmisión de infecciones virales como hepatitis C, B y virus de inmunodeficiencia humana.^{3 y 4}

ERITROPOYESIS Y FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA ERC

El fenómeno biológico por medio del cual se generan los eritrocitos se llama eritropoyesis y ocurre bajo condiciones muy específicas dentro de la médula ósea (localizada en huesos planos: esternón, pelvis, costillas, vértebras). En condiciones normales, una persona de 70kg genera aproximadamente 2×10^{11} eritrocitos por día, cifra mucho mayor que los eritrocitos senescentes removidos de la circulación. La eritropoyesis se deriva de las *células troncales hematopoyéticas* (menos del 0.1% del total de las células de la médula ósea), las cuales tienen la característica de auto-renovarse (al dividirse, por lo menos una de las células hijas conserva las propiedades de la célula madre) y ser multipotenciales (pueden dar origen a los distintos linajes sanguíneos). Estas células dan origen a las *células progenitoras hematopoyéticas* (menos del 0.5% de las células de la médula ósea), células que ya perdieron su capacidad de autorrenovación, pero conservan su potencial proliferativo. Dentro de las *células progenitoras hematopoyéticas* mieloides cuando son muy primitivas son denominadas como *unidades formadoras de brotes eritroides*, cuya característica principal es que mantienen una tasa alta de proliferación en respuesta a citocinas, mientras que los progenitores eritroides más maduros, denominados *unidades formadoras de colonias eritroides* tienen un limitado potencial de proliferación. Las células progenitoras hematopoyéticas dan lugar a las células precursoras (ocupan más del 95% de las células hematopoyéticas en la médula ósea). Finalmente, los precursores eritroides (proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos orocromáticos y reticulocitos) al madurar, generan a los eritrocitos⁵. La biología celular y molecular de la eritropoyesis tiene importantes implicaciones para entender, evaluar y tratar la anemia en pacientes con ERC. La producción efectiva de los eritrocitos es controlada por la Eritropoyetina (EPO), hormona sintetizada por las células intersticiales peritubulares renales tipo fibroblastos. Cuando el hematocrito se encuentra en parámetros normales, la EPO se sintetiza en poca cantidad por un pequeño número de estos fibroblastos los cuales están distribuidos en la profundidad de la corteza y en la parte externa de la médula. Sin embargo, en un estado de anemia, se inicia el reclutamiento de fibroblastos intersticiales en

un patrón que se extiende hacia el exterior desde las profundidades de la corteza, la cápsula y la médula interna⁶⁻⁸. El principal determinante de la síntesis de EPO es la actividad transcripcional genética renal, la cual es activada por la tensión local de oxígeno. Es por ello, que las concentraciones sanguíneas de EPO son inversamente proporcionales a la disponibilidad de oxígeno tisular, estableciéndose un circuito de retroalimentación, el cual controla la eritropoyesis. En 1992, se descubrió una secuencia de 50 nucleótidos en la región flanqueante 3' del gen de la EPO, el cual funciona como promotor inducido por hipoxia necesario para la regulación positiva del gen⁹. En otro trabajo, usando una gran cantidad de lisado de células ováricas (hámster chinos) expuestos a agentes miméticos de hipoxia, se identificó un complejo heterodímero de proteínas que se unen a este elemento específico de la cadena de DNA que regulan la expresión del gen de hipoxia. A este complejo se le denominó Factor Inducido por Hipoxia (HIF).^{10 y 11}

El HIF está conformado por dos subunidades, la subunidad α (juega un papel esencial en la respuesta celular y sistémica a la hipoxia) y β (es constitutiva). En condiciones de hipoxia, el HIF se une al elemento sensible de hipoxia (ubicado en el gen EPO) y activa la transcripción. La mayoría de las células expresan HIF, sin embargo el HIF 2 α es el que tiene un rol predominante en la regulación de la expresión de la EPO.¹² Por otro lado, la activación del HIF determina la expresión de genes que juegan un importante papel en el metabolismo del hierro incluyendo transferrina, ferroportina y posiblemente hepcidina.¹³ El factor HIF además de incrementar la expresión de EPO, regula varias vías que conducen a una eficiente eritropoyesis.¹⁴

La EPO por sí misma actúa como una de las principales citocinas reguladoras de la eritropoyesis, cuya principal función es controlar la producción de células eritroides a través de la promoción de la supervivencia, proliferación y diferenciación de progenitores eritroides en la médula ósea. La EPO se une de forma específica a un receptor existente en la unidad formadora de brote eritroide actuando como agente mitogénico y promoviendo su proliferación, mientras que la unión específica a un receptor de superficie en la unidad formadora de colonia eritroide, actúa rescatándolas de la apoptosis permitiendo de este modo la supervivencia celular, la división de las mismas y la eventual expansión de la eritropoyesis dando como resultado la corrección de la anemia. Es importante destacar que además de la EPO, existen citocinas como la interleucina 3, prostaglandinas, trombopoyetina, ligando de la tirosina fetal 3 y el factor de células seminales que participan también en la eritropoyesis; estas citocinas son capaces de sinergizar la acción de la EPO y

regular la proliferación, diferenciación y supervivencia de células progenitoras y precursores eritroides.^{2,5}

ETIOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA ERC

La anemia es una complicación común en pacientes con ERC. Esta condición como se revisó anteriormente, afecta la liberación adecuada de oxígeno a los diferentes tejidos en la economía humana. Si bien, los mecanismos involucrados en la patogénesis de la anemia asociada a ERC son diversos (inflamación crónica, deficiencia vitamínica, deficiencia de hierro, disminución en la vida media eritrocitaria, hiperparatiroidismo secundario, etc.), la principal causa es el descenso en la producción de EPO endógena.^{4,15-19}

A continuación, describiremos brevemente las causas de anemia en los pacientes con ERC.

❖ Deficiencia vitamínica

En la población con ERC, la EPO, hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico y vitamina C son consideradas como parte importante de los factores que favorecen la producción de eritrocitos maduros sanos, los pacientes con ERC con frecuencia carecen de estos nutrientes, por lo que la eritropoyesis se ve comprometida dando como resultado el desarrollo de la anemia.^{1,2 y 4}

❖ Hiperparatiroidismo secundario

El hiperparatiroidismo potencialmente puede causar anemia en pacientes aparentemente sanos.¹⁵ El hiperparatiroidismo secundario a la ERC se ha relacionado con la aparición de anemia renal por diferentes mecanismos fisiopatológicos como la inhibición de las células progenitoras eritroides y de la síntesis de EPO, lo que se traduce en la disminución en la clona eritroide madura. Por otro lado, existe evidencia del efecto que tiene la parathormona (PTH) sobre la celularidad de la médula ósea induciendo la fibrosis. La hiperfosfatemia concomitante al hiperparatiroidismo secundario también tiene efectos negativos sobre la anemia renal ya que tiene la capacidad de disminuir la respuesta a la EPO.¹⁵⁻¹⁸

❖ Deficiencia funcional de hierro

En humanos la homeostasis del hierro es regulada mediante 2 mecanismos principales: la absorción intestinal y el reciclaje de eritrocitos senescentes. Los eritrocitos senescentes son captados por los macrófagos pertenecientes al sistema reticuloendotelial, donde el hierro es reciclado y almacenado en forma de ferritina (proteína de almacenamiento de hierro). El hierro es liberado nuevamente a la circulación gracias a los canales de ferroportina a medida que éste es requerido para la eritropoyesis. Los hepatocitos también actúan como células

almacenadoras de hierro. La transferrina (proteína transportadora de hierro), se une en forma estrecha pero reversible al hierro liberado desde la célula. Cuando la transferrina está cargada con hierro, se une a su receptor en el precursor eritroide de la médula ósea, siendo internalizada, liberando el hierro en forma intracelular. La ferritina en plasma representa la reserva de hierro en los depósitos del organismo (hígado, bazo, médula ósea). *La deficiencia de hierro* de manera general se define como una condición en la cual la demanda de hierro originada por la estimulación que ejercen los agentes estimulantes de EPO sobre la médula ósea rebasa la capacidad de su abastecimiento. Recientemente se ha descrito la importancia de la Hecpidina, una proteína de fase aguda, como regulador importante de la homeostasis del hierro, especialmente en pacientes portadores de ERC. La Hecpidina, hormona peptídica de reciente descubrimiento, es producida por el hepatocito en forma de preprohepcidina (84 aminoácidos), la cual tiene un papel importante en el mecanismo molecular de la anemia renal. En humanos es codificada por el gen Hecpidine antimicrobial peptide (HAMP; OMIM 606464), localizado en el cromosoma 19. La subsecuente escisión enzimática de la preprohepcidina da como resultado el producto bioactivo, hepcidina-25 (rica en cisteína). La hepcidina-25 juega un rol fisiológico muy importante en la homeostasis del hierro (absorción y cinética del hierro) previniendo su sobrecarga (hemocromatosis). Existen múltiples inductores y supresores transcripcionales del gen HAMP. Dentro de los factores inductores transcripcionales tenemos: la inflamación y la sobrecarga de hierro. Los factores supresores transcripcionales son: la anemia y la hipoxia. El efecto biológico de esta molécula proteica depende de su capacidad para fijarse a la ferroportina, el principal exportador de hierro intracelular. La hepcidina es capaz de internalizar y degradar lisosómicamente a la ferroportina, resultando en un secuestro del hierro a nivel de las células de depósito (este mecanismo también se ha observado a nivel intestinal). Los niveles elevados de hepcidina en la ERC son secundarios a múltiples mecanismos. La hepcidina se filtra libremente por el glomérulo y se excreta por el riñón. Se ha demostrado una relación inversa entre niveles de hepcidina y FG, en adultos con grados leves a moderados de insuficiencia renal. Además, por ser una proteína de fase aguda, está elevada en estados inflamatorios. Asimismo, se ha observado una asociación entre niveles aumentados de IL-6 en pacientes portadores de ERC (pacientes adultos y pediátricos) y niveles aumentados de hepcidina. Por lo tanto, las fluctuaciones positivas de hepcidina se traducen en menos absorción de hierro y las fluctuaciones negativas de hepcidina en mayor absorción de hierro.¹⁹⁻²³

❖ Anemia renal e inflamación

Stenvinkel y col fueron algunos de los primeros investigadores en describir la asociación tan importante que existe entre la inflamación y la ERC.²⁴ El estado inflamatorio es una condición frecuente que impacta de manera negativa el pronóstico de este tipo de pacientes. Entre los factores que participan en la aparición y el mantenimiento del estado inflamatorio son:

- Los tratamientos sustitutivos de la función renal en especial los que utilizan un circuito de circulación extracorpórea, se asocian con resultados biológicos adversos de los elementos sanguíneos, al ser expuestos a membranas artificiales (bioincompatibilidad). El contacto de los elementos formes sanguíneos con superficies extrañas durante el procedimiento de HD causa diferentes respuestas inflamatorias, como la activación de monocitos y el sistema del complemento, originando síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo. Además, se ha visto que existe una activación de los neutrófilos ocasionando un fenómeno denominado estallido respiratorio e incremento de especies reactivas de oxígeno.^{25,26}
- En la ERC es frecuente la aparición del síndrome MIA (Malnutrición, Inflamación y Arterioesclerosis).²⁴
- El subyacente estado inflamatorio crónico, condiciona un incremento en la activación del sistema inmune, el cual es evidente en los estadios tempranos de la ERC. Paradójicamente, la inmunosupresión de los pacientes urémicos, los predispone a infecciones y a un estado de activación inmunológica crónica. La activación inmune involucra tanto a los linfocitos T y a los monocitos. En los pacientes urémicos, los linfocitos T dependiendo de su tipo, promueven un rango de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Los linfocitos TCD8 producen citocinas proinflamatorias como la Interleucina 2 (IL2) y el TNF α . Los linfocitos TCD4 del tipo linfocitos T helper tipo 1 la citocina proinflamatoria que sintetiza es el interferón γ (IFN γ). Los linfocitos T helper tipo 2 sintetizan citocinas antiinflamatorias como la Interleucina 4 y la Interleucina 10 (IL-10). Los pacientes urémicos se caracterizan por tener predominantemente una activación defectuosa Th₁ y Th₂, ya que se ha visto una sobre activación de Th₁ y anomalías en la activación de Th₂, lo que condiciona el incremento de citocinas proinflamatorias sobre las antiinflamatorias. Los monocitos de los pacientes en diálisis también producen citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-2 y TNF α ; así como citocinas antiinflamatorias como la IL-10 en personas sanas. Existe evidencia que sustenta la relación entre la inflamación, anemia e hiporrespuesta a la EPO en paciente

con ERC. En un estudio se examinó la participación del estado inflamatorio crónico y la activación inmunológica que sufren los pacientes en HD con resistencia a la EPO, que se traduce en un incremento en la expresión de TNF α e IFN γ por parte de los linfocitos TCD4 y TCD8, dando como resultado una inhibición de la eritropoyesis.^{25,26} En los pacientes con ERC, se ha encontrado un aumento de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) que correlaciona con el incremento de marcadores inflamatorios y el grado de anemia renal.²⁷ Asimismo, los pacientes en HD con hiporrespuesta a la EPO presentan concentraciones elevadas de ferritina, hs-PCR e IL-6 comparados con grupos controles.²⁷⁻²⁹ Las citocinas proinflamatorias tienen la capacidad de inhibir la proliferación de células eritroides progenitoras (esto al disminuir la sensibilidad a la EPO por parte de estas células) y antagonizar la acción apoptótica de la EPO.^{30,31} El TNF α y la interleucina 1, afecta la síntesis de EPO in vitro y causa una inhibición en la producción de la EPO ante la hipoxia.³² La inflamación también limita el hierro disponible para la eritropoyesis y en pacientes con ERC, ésta hiporrespuesta que presentan a la EPO frecuentemente está explicada por una deficiencia de hierro.^{28,33}

EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN EL PACIENTE CON ERC

El manejo adecuado de la anemia en los pacientes con ERC es necesario para mejorar la tasa de morbimortalidad así como su calidad de vida. La evaluación del estado del hierro es importante para decidir el manejo de la anemia en pacientes con ERC, la cual está recomendada llevarse a cabo cada 3 meses.² Una alternativa para su evaluación es mediante la determinación del porcentaje de eritrocitos hipocrómicos, Hb, reticulocitos, ferritina y saturación de transferrina (TSAT). Desafortunadamente, éstos estudios han mostrado una amplia variedad en éste tipo de pacientes, debido a que, la ERC por sí misma coexiste con un estado inflamatorio crónico, por lo que es necesario identificar un biomarcador con mayor grado de confiabilidad. En el 2007 la guía KDOQI define el límite inferior de ferritina en pacientes con ERC sin HD de 100 ng/mL y en pacientes con ERC en HD de 200 ng/mL (valores menores sugieren déficit de hierro y requieren corrección), cuando el nivel de ferritina sérica es mayor de 500 ng/mL, existe controversia sobre la utilidad de la administración de hierro. La ERBP define una TSAT baja cuando disminuye del 20% y recomienda mantener la ferritina y la TSAT en 200-500 ng/mL y 30-50% respectivamente,^{2,33} tal como se puede apreciar en el cuadro II.

Cuadro II. Diagnóstico de anemia propuesto por guías internacionales vigentes.

	EBPG 2004	KDOQI 2006/2007	ERBP, 2008
Definición de anemia	Hb <11.5g/dL en mujeres Hb <13.5g/dL en hombres ≤70 años Hb <12g/dL en hombres >70 años	Hb <12g/dL en mujeres Hb <13.5g/dL en hombres	Hb <12g/dL en mujeres Hb <13.5g/dL en hombres
Hb meta	Hb >11g/dL; Hb no >14g/dL (>13g/dL en ECV)	Hb 11-12g/dL; Hb no >13g/dL	Hb 11-12g/dL; Hb no >13g/dL
Meta del tratamiento con hierro	TSAT(%): * Límite inferior: 20 * Objetivo: 30-50 Ferritina: * Límite inferior: 100ng/mL * Objetivo: 200-500ng/mL	TSAT(%): * Límite inferior: ≥20 Ferritina: * Límite inferior: 100ng/mL en no HD 200ng/dL en HD (No exceder 500ng/dL)	TSAT(%): * Límite inferior: ≥20 Ferritina: * Límite inferior: 100ng/mL en no HD 200ng/dL en HD (No exceder 500ng/dL)

Fuente: Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP), 2008.

❖ Tratamiento farmacológico de la anemia renal

La rh-EPO introducida en 1985, constituye el tratamiento que revolucionó el manejo de la anemia en los pacientes con ERC.^{4,33} Las guías EBPG y NKF-KDIGO recomiendan su uso en el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC estén o no en diálisis. Estos pacientes deben recibir además suplementos de hierro (orales o intravenosos) con objeto de asegurar un depósito de hierro adecuado. Cifras de Hb por encima de 13 g/dL deben ser evitadas, debido a los riesgos asociados (aumento de la presión arterial o un agravamiento de una hipertensión existente y la aparición de fenómenos trombóticos: infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y embolismo pulmonar). Los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) disponibles en nuestro país son: eritropoyetina alfa, beta, delta, zeta, darbepoetina alfa y el activador continuo del receptor de eritropoyetina.^{2,34}

❖ Tratamiento de resistencia a EPO

La respuesta inadecuada o resistencia al tratamiento con AEE se define como el fracaso para alcanzar el nivel de Hb deseado a pesar de una dosis de eritropoyetina alfa o beta por vía subcutánea mayor de 300 UI/kg/semana ó 450 UI/kg/semana respectivamente, de darbepoetina alfa mayor de 1.5 µg/kg/semana. Dentro de las causas más comunes están la deficiencia de hierro y el estado inflamatorio.²¹

PTX Y VITAMINA C EN LA ANEMIA ASOCIADA A ERC.

Papel de la PTX sobre la anemia renal: La PTX es una metilxantina que inhibe de manera no selectiva la fosfodiesterasa, la cual ha sido usada para el tratamiento de desórdenes cerebrovasculares y enfermedad arterial crónica por sus propiedades hemorreológicas y antitrombóticas, debido a que tiene la capacidad de alterar deformación eritrocitaria y mejorar la microcirculación capilar.³⁵ Además, la PTX ha mostrado tener importantes efectos terapéuticos adicionales, de los cuales fueron descritos en células del sistema inmunológico, produciendo disminución de su adhesión y activación de células T, del antígeno y súper antígeno de activación de células B, monocitos y macrófagos, polimorfonucleares, plaquetas y células natural killer, por lo tanto la PTX ha recuperado interés como droga inmunomoduladora.^{36,37} Como un inmunomodulador la PTX ha mostrado su efecto en varios modelos de experimentación *in vivo* y en humanos, tales como meningitis,³⁸ peritonitis,³⁹ hipersensibilidad,⁴⁰ artritis reumatoide,⁴¹ encefalitis autoinmune,⁴² etc. Después de la administración oral de una solución acuosa de PTX, ésta se absorbe casi por completo. Sufre un efecto de primer paso (Hepático) y los diferentes metabolitos aparecen en el plasma casi en seguida de su administración. La vida media plasmática aparente de la PTX varía entre 0.4 a 0.8 h y la vida media plasmática de sus metabolitos varía entre 1 a 1.6 h. No existe evidencia de acumulación o inducción enzimática (citocromo P450) después de múltiples dosis orales. La excreción es casi totalmente urinaria y menos del 4 % se elimina por las heces. Esto sugiere que en pacientes con ERC se debe ajustar de acuerdo a la FG.^{35,43} En estudios *in vitro e in vivo*, la PTX ha demostrado tener efectos anti-inflamatorios ya que tiene la capacidad disminuir la expresión de citocinas proinflamatorias: TNF α , IFN- γ , IL-6 e IL-8.⁴⁴ Sin embargo, también ha mostrado incrementar citocinas antiinflamatorias, IL-10.^{45,46} El mecanismo farmacológico por el cual la PTX inhibe las citocinas proinflamatorias está dado por su capacidad de inhibir de manera no selectiva la fosfodiesterasa, que conduce al incremento intracelular de la actividad del monofosfato de adenocina cíclico lo cual lleva a una disminución en la transcripción de estas citocinas. Este efecto antiinflamatorio se ha asociado a la reducción de la morbilidad y mortalidad en neonatos pretérmino con sepsis⁴⁷ y a la disminución de efectos secundarios agudos, así como, complicaciones tardías en la radiación oncológica.⁴⁸ En ratas urémicas, el tratamiento con PTX previene el incremento sérico de marcadores de inflamación y de estrés oxidativo ya que demostró disminuir la producción del anión

superóxido del neutrófilo inducido por la administración alta de sodio.⁴⁹ En pacientes diabéticos, esta droga ha probado reducir la proteinuria en nefropatía (incipiente y establecida) en asociación con efectos antiinflamatorios.⁵⁰ Existe evidencia de la efectividad de la PTX en el manejo de la anemia renal asociada a resistencia a rh-EPO en pacientes en HD. Inicialmente, se demostró su eficacia en tres ensayos abiertos no aleatorizados, al disminuir citocinas proinflamatorias y mejorar los niveles de Hb.⁵¹⁻⁵³ Navarro y col, trataron a 7 pacientes anémicos con una FG <30 mL/min con PTX 400 mg diarios por 6 meses en donde demostraron un incremento significativo en los niveles de Hb asociado con disminución en la concentración sérica del TNF α , sin información en parámetros que incluye la evaluación de la cinética del hierro.⁵¹ Cooper y col, con la misma dosis de PTX por 4 meses en 12 pacientes tratados con rh-EPO, observaron un incremento de los niveles de Hb y disminución de TNF α e IFN- γ ; tampoco evaluaron marcadores de la cinética de hierro.⁵² Fue Ferrari y col, que además de demostrar el incremento de Hb asociado a la disminución de citocinas proinflamatorias, evaluaron TSAT encontrando un incremento en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo.⁵³ Posteriormente Goicoechea y col, realizaron un ensayo prospectivo y aleatorizado donde incluyeron 91 pacientes con una FG <60 mL/min, divididos en dos grupos, uno de los cuales les administraron 400 mg de PTX por 12 meses, encontrando disminución significativa de la hs-PCR, fibrinógeno, TNF α y la progresión del daño renal en contraste con el grupo control.⁵⁴ González-Espinoza y col, realizaron un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado y controlado en donde demostraron el efecto antiinflamatorio (disminución del TNF α y hs-PCR) de la PTX en pacientes en HD, no se encontró incremento significativo en la Hb posterior a la intervención, debido a que en el grupo estudiado, no se consideró incluir a pacientes con anemia y los pacientes que la presentaron no se determinó de manera inicial que fuese asociada a hiporrespuesta a rh-EPO.⁵⁵ Mora-Gutiérrez y col, publicaron recientemente un estudio de tipo casos-controles, retrospectivo y observacional en donde demostraron el efecto de la PTX en pacientes en control por anemia en HD, mejorando los parámetros de Hb y disminuyendo la dosis de los AEE.⁵⁶ Recientemente, se publicó un ensayo abierto donde se administró PTX a pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a los AEE donde se demostró su eficacia.⁵⁷

Papel de la Vitamina C (ácido ascórbico) con relación a la anemia renal: Existe evidencia del efecto positivo que tiene la Vitamina C sobre los pacientes en HD con anemia renal ya sea sobre la disminución en la dosis de rh-EPO y sobre la cinética del hierro.

- a. *Efecto de la vitamina C en la dosis de la rh-EPO.* Se ha observado que la Vitamina C tiene la capacidad de disminuir la dosis de rh-EPO en contraste con el grupo control, en

especial sobre pacientes que tiene niveles de Hb <11 g/dL y cuando la administración es mayor a 3 meses.^{58,59}

- b. *Efecto de la Vitamina C en la cinética del hierro.* El efecto del uso de Vitamina C en las concentraciones de ferritina ha sido variable, existen estudios donde se ha visto la disminución significativa de la hiperferritinemia en comparación al grupo control, sin embargo existen estudios donde sólo se ha observado una tendencia en la disminución de la concentración de ferritina. Por otro lado existe evidencia de que la Vitamina C mejora la TSAT de manera significativa en contraste con el grupo control.⁶⁰⁻⁶⁴
- c. *Efectos secundarios observados en pacientes con anemia renal.* Los efectos secundarios observados fueron leves y la mayoría de los eventos adversos no tuvieron relación directa con la Vitamina C. Un meta-análisis publicado en el 2009, describió los eventos que se encontraron en diferentes estudios en donde se uso Vitamina C: un episodio de celulitis, dos eventos de accesos vasculares infectados, tres pacientes con infarto agudo del miocardio, un paciente con trombosis venosa, otro con tuberculosis miliar y finalmente un evento de sangrado de tubo digestivo. En ningún estudio analizado por este meta-análisis encontró datos relacionados con oxalosis. Lo anterior, demuestra que el uso de la Vitamina C es segura dentro de los pacientes con anemia renal.⁶⁵

La Vitamina C ha mostrado estabilizar la degradación de la fracción soluble intracelular de ferritina, así como, a la fracción de hemosiderina insoluble, lo que da como resultado un aumento en el pool citosólico de los almacenes de hierro en el sistema retículo endotelial. Esto incrementa el pool del hierro lábil, así como, su capacidad de liberarse para ser captado por la transferrina, dando como resultado un incremento en su saturación de hierro y una mayor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.⁶⁶ En la médula ósea, la Vitamina C tiene la capacidad de mantener al hierro en su estado reducido (ferroso), el cual es la forma requerida para la incorporación dentro de la protoporfirina para la síntesis del grupo hemo.⁶⁵ La absorción de hierro en la dieta es también mejorada por el ácido ascórbico. Los niveles bajos de ácido ascórbico han sido observados en pacientes con tratamiento sustitutivo (HD) y diálisis peritoneal.^{67,68} Las causas potenciales de la pérdida de Vitamina C en éste tipo de pacientes son: la pérdida de ácido ascórbico durante la diálisis debido a su bajo peso molecular, el aumento del nivel de estrés oxidativo y a una dieta deficiente en ésta vitamina.⁶⁹

TEST DE CALIDAD DE VIDA SF-36

La rigurosidad psicométrica de los instrumentos actuales ha permitido la incorporación del concepto de evaluación de calidad de vida relacionada con la salud. Este concepto se ha convertido en una unidad fundamental para la medición de resultados en investigaciones dentro de este campo. El Test SF-36 evalúa aspectos de la calidad de vida en poblaciones adultas (mayores de 18 años). El producto de su aplicación es la construcción de ocho conceptos o escalas de salud resultado del promedio de la suma de las preguntas contenidas en el cuestionario. Estos conceptos son: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Las encuestas que enfocan la medición de diferentes aspectos del estado de salud deben ser cortas, aplicables a diversos grupos poblacionales, preferiblemente auto-administradas, y sus resultados deben presentar de manera clara los aspectos de salud medidos.⁷⁰

Test SF-36 y ERC: Existe evidencia que indica que conforme avanza la ERC, la calidad de vida de los pacientes se deteriora.^{1,4} La calidad de vida de los pacientes con IRCT está influenciada por el tratamiento renal de remplazo seleccionado. Wu et al. en un estudio prospectivo encontró que los pacientes en HD muestran un mejor resultado en el test de calidad de vida SF-36 que los pacientes en diálisis peritoneal.⁷¹ Además, dentro de los diferentes dominios que constituyen el Test SF-36, el dominio de salud física y mental está fuertemente asociado con la morbilidad y mortalidad.⁷² Se han observado biomarcadores que se asocian con el incremento de la calidad de vida, tal es el caso de la albúmina y la creatinina.^{72,73} La anemia es uno de los factores más importante que determina la calidad de vida en pacientes con ERC y que están en tratamiento dialítico.^{1,4} (Ver anexo 1).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial la ERC es un problema de salud pública, con incidencia y prevalencia crecientes, con mal pronóstico y alto costo para las instituciones de salud. En Estados Unidos de América (EUA) la tasa de prevalencia de los casos con IRCT aumentó 2% entre el año 2006 y 2007, llegando a 1,665 pacientes por millón de habitantes (ppmh). Si bien este porcentaje es casi 18% mayor que el que se observó en el año 2000, la tasa anual de crecimiento se mantiene entre el 2% y el 2.3 % desde el año 2003. La tasa por año de incidencia de población por raza/etnicidad es la siguiente: población blanca 66.8, asiáticos 61.7, hispanos 60.1, afroamericanos 56.1 y norteamericanos 58.2. En Japón, en el 2007 se registraron 285 nuevos pacientes con IRCT y en EUA 361 nuevos casos; estos dos países representan la incidencia más alta de la enfermedad en el mundo.⁷⁴

El costo del tratamiento de la ERC es extremadamente alto. En países como EUA, el tratamiento de esta entidad en el año 2007 fue de 24 mil millones de dólares en el sistema Medicare. En América Latina, los datos de Jalisco sitúan actualmente a México con el doble de tasa de incidencia de países como Uruguay, Argentina y Chile, mientras que nuestra prevalencia es prácticamente la misma que Chile o Uruguay, países que tradicionalmente habían tenido mayores tasas de la región.⁷⁵ En México, el registro estatal de Diálisis y Trasplante de Jalisco (REDTJAL) ha informado un aumento continuo en el número de pacientes con IRCT. La incidencia se incrementó de 92 ppmh en 1999 a 372 ppmh en el año 2007, lo cual constituye la segunda cifra más alta del mundo. El estudio REDTJAL informó un aumento continuo en el número de pacientes con IRCT. La prevalencia de IRCT en Jalisco en el año 2003 fue de 394 ppmh, mientras que en el 2007 fue de 986 ppmh.⁷⁶ En una población urbana Mexicana en el 2005 se encontró, dentro de una distribución de 3564 pacientes estudiados una prevalencia estimada de la siguiente manera: con una FG ≥ 90 mL/min/1.73m² SC fue de 626,034 ppmh, una FG de 60-89 mL/min/1.73m² SC fue de 289,181 ppmh, una FG de 30-59 mL/min/1.73m² SC fue de 80,788 ppmh, una FG de 15 a 29 mL/min/1.73m² SC fue de 2855 y una FG ≤ 15 mL/min/1.73m² SC fue de 1142. La prevalencia de la DM e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) en pacientes con una FG ≤ 15 mL/min/1.73m² SC es del 40% y 58%, respectivamente.⁷⁷ En México en el año 2005, el IMSS reportó que el 21% del gasto total del programa mayor de seguridad social (Seguro de Enfermedades y Maternidad) se invirtió en tan sólo 0.7% de los derechohabientes, cifra que correspondió a la población con IRCT de esa institución.⁷⁸

La prevalencia de anemia incrementa conforme disminuye la FG y aparece cuando la FG es menor a 60 mL/min/1.73m² SC, para incrementar su aparición notablemente cuando

disminuye de 45 mL/min/1.73m² en pacientes con DM o por debajo de 30 mL/min/1.73m² en pacientes sin DM.⁷⁹ En un estudio publicado en el 2005 la prevalencia de anemia renal resultó mayor en pacientes con DM que en aquellos sin DM con ERC de estadios 2 y 3 (7.5 vs 5% p=0.015 y 22.5 vs 7.9 p=0.001, respectivamente). Otros estudios demostraron que los pacientes con anemia presentaron mayor número de comorbilidades, mayor deterioro funcional, una tasa hospitalaria alta, bajo IMC, bajo nivel de actividad, así como mayor probabilidad de padecer insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia cerebral transitoria y enfermedad cerebral vascular. La correlación positiva entre el grado de anemia y la ERC se han asociado a un aumento en los costos de salud.^{80,81}

Se han intentado múltiples modelos terapéuticos diseñados para el tratamiento de la anemia en pacientes con ERC que han proporcionado resultados aceptables, entre los que destaca la rh-Epo, la cual ha sido de gran utilidad. Sin embargo, entre el 5 y el 10% de los pacientes en tratamiento, a pesar de la administración de dosis máxima de la rh-Epo no se ven beneficiados, principalmente por presentar una baja respuesta, que incrementa el riesgo de complicaciones entre las que destacan: una acelerada progresión de ERC, incremento en la mortalidad y morbilidad, aumento en las tasas de hospitalización así como en los gastos por parte de las Instituciones de Salud.⁸¹

En nuestro país, no existen estudios que demuestren el efecto de la combinación de PTX y Vitamina C en pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a los AEE en pacientes con ERC y HD. Existe evidencia de que la PTX tiene un efecto significativo en la reducción de los niveles de citocinas inflamatorias que se asocian a una hiporrespuesta por parte de las células precursoras a los AEE. Por otro lado, la Vitamina C ha demostrado mejorar la biodisponibilidad del hierro favoreciendo la salida de hierro de los sitios de almacenamiento intracelulares.^{58-69,82}

La asociación de PTX y Vitamina C podría ser una alternativa para el tratamiento de la anemia en pacientes con hiporrespuesta a los AEE, a través de diferentes mecanismos de acción, que entre otras cosas, podrían mejorar la sensibilidad de las células precursoras eritroides a los AEE y adicionalmente aumentar la disponibilidad de hierro en la médula ósea, lo que conduciría a un incremento de la clona eritrocitaria.

Es por lo anterior que nos formulamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es el efecto de la PTX y Vitamina C sobre la anemia asociada a hiporrespuesta a la EPOα en pacientes con IRCT en HD?

3. JUSTIFICACIÓN

La ERC constituye un grave problema de salud pública mundial. Estudios epidemiológicos han documentado un incremento acelerado en su prevalencia e incidencia. La mayoría de los pacientes con ERC no son identificados de manera temprana debido a un diagnóstico tardío, lo que imposibilita la instalación de tratamiento de manera oportuna, favoreciendo la progresión del daño renal hasta llegar a etapas tardías, donde el tratamiento sustitutivo es imprescindible para la supervivencia, dando como resultado un incremento en la tasa de morbimortalidad.

Como respuesta, instancias internacionales como la International Kidney Foundation, la International Society of Nephrology y la OMS respaldaron el lanzamiento del “Día Mundial de Riñón” en marzo del 2006 que tuvo como objetivo llamar la atención del personal de salud en los primeros niveles de atención acerca del papel tan importante que juega el riñón en las enfermedades crónico degenerativas. Adicionalmente, en los diferentes países se han desarrollado guías de diagnóstico y tratamiento para tratar de unificar los protocolos de intervención, con el objetivo de detener o retardar la aparición de las complicaciones que giran en torno a esta devastadora enfermedad.

La anemia es una condición frecuente en el paciente con ERC, cuya prevalencia y gravedad incrementan conforme declina la FG. El impacto negativo que tiene la anemia sobre este tipo de pacientes es grave y su presencia acelera la progresión del daño renal. En la década de los `80s del siglo pasado se dieron a conocer los primeros AEE, fármacos que indudablemente revolucionaron el tratamiento de la anemia en este tipo de pacientes. Sin embargo, desafortunadamente su uso se ha asociado a eventos adversos importantes que impactan sobre la morbimortalidad de los pacientes que la utilizan.

Existen entre el 5 y el 10% de pacientes con ERC y anemia que, a pesar de la administración de rh-EPO no se ven beneficiados del tratamiento, es decir que presentan una baja respuesta a ésta, lo que incrementa el riesgo de complicaciones, como se describió anteriormente. Es por lo anterior, que resulta plenamente justificable buscar nuevas alternativas terapéuticas que sean seguras, efectivas y de fácil acceso a los diferentes niveles de salud. Adicionalmente, se requieren estudios en pacientes con anemia y ERC en HD, que exploren las posibles vías moleculares que conducen a una hiporespuesta a rh-EPO.

Tanto la PTX, una metilxantina utilizada para el tratamiento de enfermedades vasculares periféricas, como la Vitamina C han demostrado poseer propiedades antiinflamatorias y favorecer la absorción de hierro, respectivamente. Ambos fármacos son de fácil acceso ya que se encuentran en el cuadro básico farmacológico en primer nivel de atención de nuestro

sistema de salud y su administración puede ser una alternativa para el tratamiento de los pacientes con ERC y que cursan con anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α .

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La asociación de 400mg de PTX y 300 mg de Vitamina C por vía oral al día, disminuirá el grado de anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α en pacientes con IRCT en HD.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

- ✓ Determinar el efecto de la PTX a dosis de 400 mg y Vitamina C a dosis de 300 mg sobre la anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α en pacientes con IRCT en HD.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de la anemia en los pacientes con IRCT en HD adscritos al HGR1 del IMSS.
2. Determinar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la dosis de EPO α .
3. Analizar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la Hb.
4. Evaluar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre los niveles de TNF α , IL-6, IL-10, TSAT, Ferritina, Hierro sérico, HIF 2 α y Hpcidina.
5. Correlacionar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la calidad de vida (Test SF-36).
6. Analizar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la grasa y masa muscular.

6. MATERIAL Y MÉTODOS.

❖ **Diseño del estudio:**

Clínico, controlado, aleatorizado, ciego con placebo.⁸³

Para el estudio se formarán 2 grupos de pacientes con IRCT en HD y anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α :

- ✓ Grupo 1: Paciente que recibieron PTX 400 mg/día y Vitamina C 300 mg/día.
- ✓ Grupo 2: Pacientes que serán el grupo control al cual se le administró placebo.

❖ **Criterios de selección (Cuadro III)**

Cuadro III. Criterios de selección de la muestra (inclusión, exclusión y no inclusión)

Criterios de inclusión	Criterios exclusión	Criterios de no inclusión
<ul style="list-style-type: none">*Pacientes con IRCT y anemia en HD secundaria a enfermedades no inflamatorias, adscritos al HGR1.*Mayores de 18 años.*Escolaridad mínima de primaria.*Hb \leq11.5g/dL en los últimos 3 meses a pesar de recibir EPO a dosis \geq200 IU/kg/semana.Pacientes con deficiencia funcional de hierro (<20% y ferritina >200ng/mL).*Pacientes sin enfermedad hepática.*Firma de consentimiento informado.	<ul style="list-style-type: none">*Pacientes transfundidos durante el estudio por cualquier causa.*Pacientes que decidan dejar el estudio por cualquier situación.*Pacientes que presenten efectos secundarios por cualquiera de los medicamentos administrados durante el estudio.*Pacientes embarazadas.	<ul style="list-style-type: none">* Paciente que no acepte participar.*Pacientes con cualquier enfermedad que interfiera con la capacidad de recibir instrucciones o de entender los requerimientos del estudio.*Pacientes con enfermedades hematológicas o hemoglobinopatías*Pacientes tratados con estatinas, andrógenos u esteroides en el último mes.*Pacientes que recibieron inmunosupresores o hierro parenteral en el último mes.

❖ Tamaño de la muestra

Basados en estudios epidemiológicos previos que determinaron la prevalencia de la resistencia a la EPO, se concluyó que la frecuencia de pacientes en esta condición oscila entre el 5 y el 10 % de los que reciben rh-EPO. Con base en lo anterior se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula para población finita, utilizando un margen de error del 5%. El HGR1 cuenta con un censo actualizado hasta agosto del 2013 donde están registrados los pacientes en HD. De esta población finita de 500 pacientes, el 5 al 10% corresponde al porcentaje de pacientes que presentan hiporrespuesta a la EPO, esto es 50 pacientes. A partir de estos pacientes se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula para población finita:

$$n = \frac{N(Z^2\alpha)p(q)}{e^2(N-1) + Z^2\alpha(p)q}$$

Donde:

N: Total de la población de los pacientes en HD con respuesta baja a EPO.

Z²α: Valor del nivel de confianza del 95%= 1.962

p: Proporción esperada de pacientes con anemia= 5% (0.05)

Desarrollo de la fórmula:

$$n = \frac{50(3.84)0.05(0.95)}{0.01(49) + 3.84(0.05)0.95} \quad n = \frac{9.12}{0.49+0.1824} \quad n = \frac{9.12}{0.6724} \quad n=13.56$$

n= 14 pacientes con anemia e IRCT en HD por grupo.

Sin embargo, en el análisis de la base de datos que se conformó con los pacientes con anemia que recibían tratamiento hemodialítico, captados en la primer etapa de este estudio, se encontraron 192 pacientes con Hb <11.5 g/dL en los tres estudios previos realizados, con una dosis de EPOα ≥200UI/Kg/sem en los últimos 3 meses y que no recibieron hierro en el último mes. Después de aplicados la totalidad de los criterios de selección, todos los pacientes fueron aleatorizados en los dos grupos de estudios, asumiendo el criterio de un tamaño de muestra por conveniencia.

❖ **Tipo de muestreo:** aleatorio simple.

❖ **Variables del estudio (cuadro IV)**

Cuadro IV. Descripción de las variables dependientes e independientes

DEPENDIENTES		
Hemoglobina	Cuantitativa	g/dL
Hematocrito	Cuantitativa	%
Saturación de transferrina	Cuantitativa	%
Ferritina	Cuantitativa	ng/mL
Hierro sérico	Cuantitativa	μg/dL
IL-6	Cuantitativa	pg/mL
IL-10	Cuantitativa	pg/mL
HIF2α	Cuantitativa	ng/mL
TNFα	Cuantitativa	pg/mL
Hepcidina	Cuantitativa	ng/mL
Parathormona	Cuantitativa	ng/mL
Test SF-36	Cualitativa	
INDEPENDIENTE		
Pentoxifilina	Cuantitativa	mg
Vitamina C	Cuantitativa	mg

➤ **Descripción operativa del estudio.**

Se realizó un muestreo en tres etapas durante el **periodo de noviembre 2013- diciembre del 2014.**

Primera etapa. Se entrevistaron la totalidad de los pacientes con IRCT en HD adscritos al HGR1, a los cuales con previa firma de consentimiento informado para el estudio de prevalencia, se les solicitó la siguiente información: nombre completo, número de afiliación, edad, fecha de nacimiento, peso, unidades de EPOα/kg/semana, dosis total de EPOα por semana, dosis de hierro por semana (esquema terapéutico), fecha de ingreso al programa de HD, meses en HD y etiología de la ERC. Además, se buscaron los últimos tres estudios de laboratorio para corroborar la presencia de anemia persistente y deficiencia de hierro. La información anterior se colocó en una base de datos para su posterior análisis (determinación de la prevalencia de anemia asociada a IRCT). Con los datos anteriores se procedió a seleccionar a los pacientes que cumplieron parcialmente los criterios de selección

como: anemia en los últimos 3 meses de causa no determinada y sin mejoría aparente a pesar de recibir ≥ 200 UI/kg/sem de EPO. Posteriormente, se entrevistó a cada uno de los pacientes por separado con la finalidad de extenderles la invitación para participar en nuestro ensayo. A los pacientes seleccionados y que estuvieron de acuerdo de ingresar al estudio se les convocó a una sesión informativa en donde se expuso: la planeación de objetivos, beneficios y efectos secundarios de los medicamentos en cuestión; asimismo, a los que estuvieron interesados en participar se les proporcionó la carta de consentimiento informado para el estudio de intervención (anexo 1).

Segunda etapa. A los pacientes seleccionados que cumplieron parcialmente los criterios de selección (192 pacientes) se les realizó una historia clínica completa, con interrogatorio dirigido (anexo 1), con la finalidad de determinar el cumplimiento de los criterios de selección. A los pacientes seleccionados y que aceptaron participar en el estudio se les realizó una evaluación antropométrica (peso y talla) con los lineamientos establecidos, así como la evaluación de los signos vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. Los datos correspondientes se vertieron en hojas diseñadas ex profeso. Se les otorgó una segunda cita en el laboratorio de análisis clínicos del HGR1 del IMSS a las 8:00 de la mañana, con ayuno de 12 horas para toma de sangre venosa. Se colectó una muestra sanguínea (15 mL aproximadamente) de venas antebraquiales, la cual se fraccionó en tres diferentes tipos de tubos que fueron utilizados de la siguiente forma:

*Tubo sin anticoagulante (tapón rojo o amarillo) para realizar: glucosa, urea creatinina, fósforo, calcio, pruebas de función hepática, hierro, TIBC, TSAT, ferritina, IL-6, IL-10, TNF α , hepcidina, HIF 2 α y PTH.

*Tubo con EDTA (tapón morado) para Bh con diferencial (5mL).

Las muestras fueron separadas en alícuotas de 500 μ L y almacenadas a -80 °C para su análisis en el Centro de Investigación Biomédica de Michoacán (CIBIMI), donde se llevó a cabo la determinación de los marcadores de proceso inflamatorio. Las muestras de suero y los tubos con EDTA fueron procesados en el laboratorio clínico del HGR1; los resultados se incluyeron en la hoja de recolección de datos (anexo 1). Al tener la primera evaluación se procedió a su aleatorización simple en 2 grupos.

Tercera etapa.

*Diseño experimental: se formaron 2 grupos de pacientes a los que se les nominó **grupo 1** (PTX 400mg y vitamina C 300 mg, al día por vía oral); **grupo 2** (grupo control con

placebo). Este tratamiento se suministró por un espacio de 4 meses, con una valoración inicial, a los dos meses y al término del tratamiento. Todo lo anterior con previa asesoría individualizada.

*El test de Calidad de Vida SF-36 se realizó al inicio y al final del estudio.

*Control de adherencia al tratamiento: La vigilancia se realizó mediante el conteo de cápsulas o tabletas por caja entregada al paciente, diez días antes de terminar el mes con el tratamiento asignado y por la entrevista estructurada del médico tratante sobre el comportamiento personal con la ingestión de la misma. Información verbal inicial sobre la importancia del estudio y de los beneficios que se alcanzan por apego al tratamiento. Instrucciones verbales y por escrito sobre la administración del tratamiento. Verificación indirecta del cumplimiento del mismo a través de las citas semanales. Conteo de cápsulas por consumir y por bolsa durante el periodo evaluado. Canje mensual de envase vacío por otros llenos. Retroinformación sobre el estado anímico de los participantes. Recuperación: los individuos que no acudieron a su cita programada, al día siguiente por vía telefónica se les motivó para que no suspendieran el tratamiento y acudieron a una cita reprogramada en las siguientes 24h. Se analizaron los resultados al término del estudio. Todos los datos fueron vertidos en las hojas de recolección de datos expofeso.

DIAGRAMA DE FLUJO

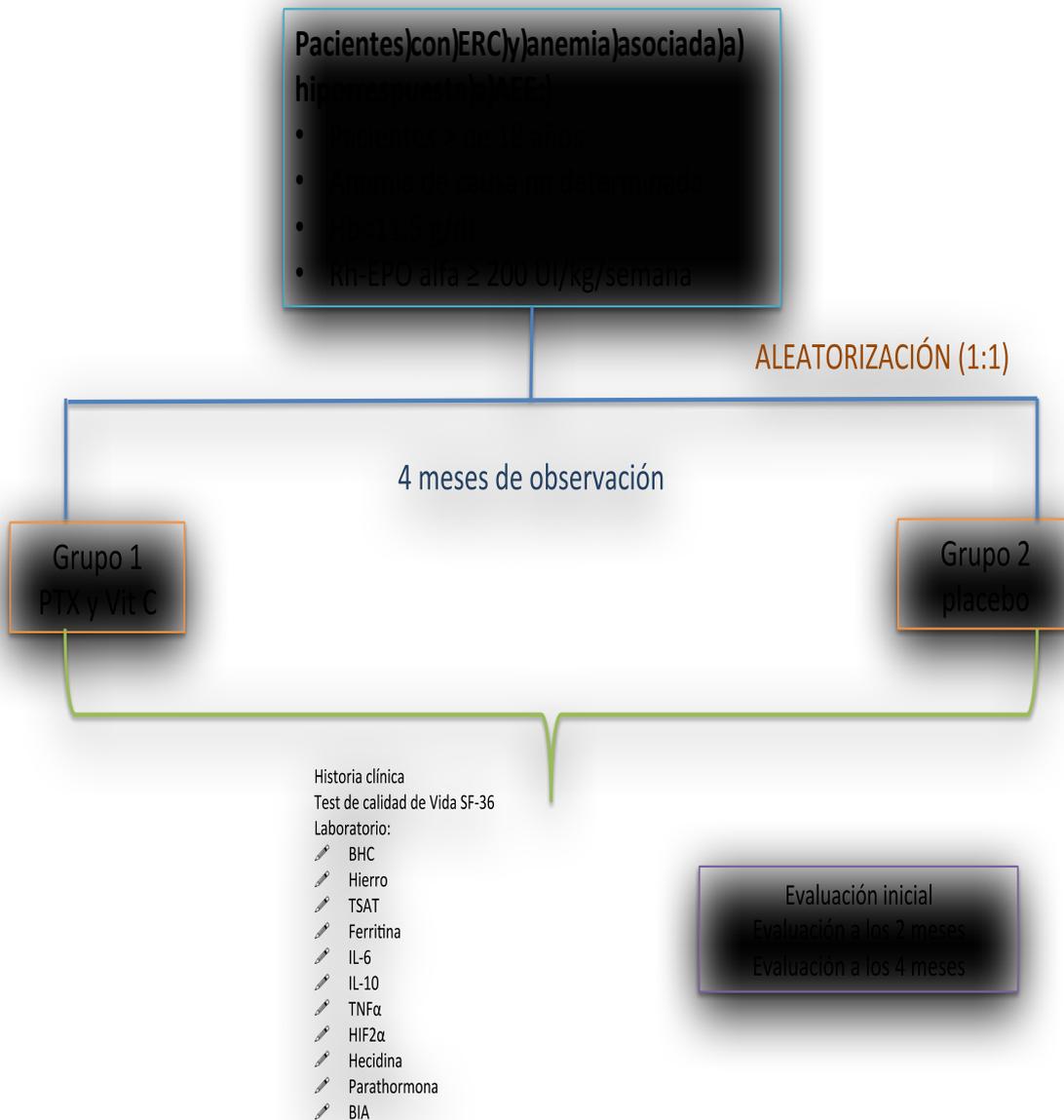


Figura 1. Diagrama de flujo

7. ANÁLISIS DE DATOS.

La significancia estadística se consideró cuando el valor de p fue menor de 0.05

El programa computacional que se utilizó para analizar los datos obtenidos en este trabajo es SPSS para Windows, versión 22.0.^{83,84} Los test utilizados para el análisis de los resultados se describen en el cuadro V.

Cuadro V. Herramientas estadísticas utilizadas.

KOLMOROGOV-SMIRNOV Test	Normal	No Normal
Variables Continuas	Media \pm DE	Mediana (Rango Intercuatílico)
Variables Categóricas	Porcentajes (%)	
Comparar Medias	Prueba T Student para muestras independientes	U de Man-Whitney
Estimar asociaciones	Correlación de Pearson	Correlación de Spearman
Análisis de medidas repetidas	Anova	Fredman

8. ASPECTOS BIOÉTCICOS

Éste estudio estuvo diseñado de acuerdo a los principios éticos que norman las investigaciones médicas en seres humanos estipuladas en la Declaración de Helsinki de la asociación Médica Mundial así como en el reglamento vigente de la Ley General en Materia de Investigación en Salud. La población estudiada correspondiente a pacientes con IRCT en HD adscrita al HGR1.

Riesgo del estudio. De acuerdo al reglamento anteriormente citado, la investigación se clasifica como: “investigación con riesgo moderado” (Sección de Aspecto Éticos de la Investigación en Seres Humanos, p 424 Capítulo I, Artículo 17). El protocolo en ningún momento atentó contra la integridad física o moral de los pacientes que decidieron aceptar

formar parte del presente estudio. Los medicamentos que se utilizaron han demostrado su seguridad en este tipo de pacientes en otros protocolos realizados de manera local e internacional. El procedimiento que se realizó para la obtención de muestras de sangre periférica estuvo asociado a riesgo mínimos para el paciente. Este estudio se realizó de acuerdo con la guía tripartita con los lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas según lo definió la Conferencia Internacional de Armonización y con base en los principios éticos subyacentes en las disposiciones contenidas en materia de Investigación para la Salud. El estudio se llevó a cabo conforme las recomendaciones y lineamientos éticos para los médicos que realizan investigación biomédica en la que participan seres humanos contenidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y de acuerdo con los principios Éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (según se revisó por la 59ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial en Seúl, Corea, octubre 2008). Los efectos secundarios se describen en el cuadro VI.

En caso de presentar efectos secundarios mínimos se redujo la dosis por una semana, para posteriormente incrementarla a la dosis normal. En el caso de persistir o de presentar efectos secundarios serios, se suspendió el tratamiento y se envió al paciente con el médico encargado de atender a los participantes en casos de eventos adversos por la anemia, que es el Nefrólogo Saúl Barajas González con teléfono móvil 44-31-42-67-56 y el cual esta adscrito al HGR1, en el turno matutino.

Cuadro VI. Efectos secundarios y contraindicaciones de PTX y Vitamina C

PTX	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS: Intolerancia gástrica, opresión gástrica, sensación de plenitud, náuseas, vómitos o diarreas; sofocos; dolor torácico, mareos, alergia y anafilaxia. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al medicamento, hemorragia grave, infarto miocardio reciente
Vitamina C	EFECTOS SECUNDARIOS: Intolerancia gástrica, pérdidas fecales, diarrea, formación de cálculos, alergia. CONTRAINDICACIONES: Embarazo (dosis > 100 mg), alergias a medicamentos, formación de cálculos; dosis altas: Insuficiencia renal.
Placebo	Efectos secundarios: Alergias.

Confidencialidad. Se reservó y protegió celosamente el anonimato de todos los pacientes participantes en cuanto a su nombre y condiciones particulares. Los datos personales de todos los individuos se manejaron con confidencialidad de acuerdo a las exigencias normativas y éticas que se establecen en investigación para la salud en su Título quinto, Capítulo único del artículo 100 de la Ley General de Salud.^{85,86}

La información proporcionada que pudo ser utilizada para identificar al paciente (como su nombre, teléfono y dirección) se guardó de manera confidencial y por separado al igual que las respuestas a los cuestionarios y los resultados de las pruebas clínicas, para garantizar la privacidad.

El equipo de investigadores, el médico familiar y las personas que estuvieron involucradas en el cuidado de salud, supieron que el paciente estuvo participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tuvo acceso a la información proporcionada durante su participación en este estudio. Sólo proporcionó información si así se consideró necesario para proteger los derechos particulares de los pacientes (por ejemplo si el paciente sufrió un daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si así lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar identidad; esta identidad será protegida y ocultada. Asimismo, se asignó un número que utilizamos para identificar los datos y usamos ese número en lugar de los nombre en nuestras bases de datos.

El investigador al realizar la historia clínica, anotó en forma de clave las iniciales del nombre completo y le signó un número de identificación que sólo conoce el paciente y el investigador. Las muestras biológicas también fueron identificadas con las iniciales del nombre completo y el número asignado. Los expedientes de cada paciente fueron y serán resguardados en el CIBIMI.

Contribuciones y beneficios. Los pacientes con anemia asociada a IRCT en HD, que además presentan hiporrespuesta a la eritropoyetina, podrán tener la oportunidad de mejorar sus niveles de hemoglobina, intentando llegar a la meta establecida por KDOQI (entre 11 y 12 gr/dL) sin rebasar los 13 gr/dL, además se busca disminuir la dosis de eritropoyetina, lo que condiciona disminución en el gasto de los recursos en salud y disminución en las complicaciones asociadas a dosis altas de eritopoyetina. También, los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de otros pacientes e información de gran utilidad para futuras intervenciones. En atención primaria ambos medicamentos forman parte del cuadro básico del primer nivel de atención. Además, este estudio está enfocado a incrementar la calidad de vida de los pacientes con estas características y a reducir los costos que las complicaciones asociadas a la anemia implican. Consideramos que definitivamente el beneficio es mayor que los riesgos que el tratamiento farmacológico puede dar, debido a que los efectos secundarios fueron explicados verbalmente y redactados claramente en la carta de consentimiento informado con lenguaje

sencillo de entender y se les proporcionaron los teléfonos del personal involucrado en este protocolo para su localización de ser necesario. En éste caso donde se observó que la intervención farmacológica de los grupos presentaron cambios positivos substanciales y significativos con mínimos efectos secundarios, se procedió a proporcionar a todos los participantes el medicamento en investigación una vez concluido el protocolo.

Obtención del consentimiento informado. La Médico Familiar Itzia ireri Corona Candelas, fue la responsable de obtener el consentimiento informado. También de entrevistar a cada paciente en el programa de HD para realizar historia clínica y verificar si es candidato para ingresar al protocolo.

Los investigadores responsables proporcionon a las autoridades correspondientes de las Instituciones los reportes de los resultados y cualquier otra información, de acuerdo a los requerimientos regulatorios o procedimientos de la misma. Se entregó carta de consentimiento informado del paciente para participación en estudios de investigación clínica de acuerdo al formato propuesto por la CNIC, sin omitir información relevante del estudio (Ver anexo 1)

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

La sangre se colectó en tubos cerrados, específicos para ese procedimiento. La punción la realizó personal entrenado en el procedimiento, la toma de la muestra se realizó en el Laboratorio de Análisis Clínicos del HGR1 del IMSS de Morelia, Michoacán. El procesamiento posterior de la muestra se realizó en el CIBIMI, en las divisiones de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica en áreas acondicionadas para tal propósito. Los desechos de suero o plasma fueron inactivados primariamente en una solución de hipoclorito por 30 minutos y posteriormente por calor y presión. Su manejo se realizó de acuerdo a las normas oficiales mexicanas vigentes.

9. RECURSOS FÍSICOS Y FINANCIEROS

1. Recursos Humanos:

Investigadores:

- D en C. Rafael Medina Navarro, Tutor de la Alumna, Investigador Titular A. Adscrito a la División de Metabolismo Experimental y encargado del CIBIMI-IMSS. Responsable de la conducción del estudio, del análisis de los resultados y de la escritura de los manuscritos para publicación, con amplia experiencia en manejo de tejido hemático y de las técnicas por ELISA para la medición de los marcadores bioquímicos que se realizaron en el presente estudio. Además, cuenta con experiencia en la elaboración y análisis de bases de datos.
- Sergio Gutierrez Castellanos. Tutor de la alumna por la UMSNH, Titular del laboratorio de Citopatología Molecular y Citometría de Flujo. Se encargó de proporcionar apoyo a la alumna en forma de asesoría metodológica como parte de su formación académica con materias complementarias relacionadas al tema de investigación, bases para la redacción y actualización del protocolo. Es importante señalar que la UMSNH sólo tuvo una relación meramente académica con este trabajo de investigación y es la sede que le dará validez y los créditos necesarios para otorgar el grado correspondiente. Su participación fue la formación académica de la alumna y el proporcionar el grado de Maestría en Ciencias de la Salud; no intervendrá ni en la proporción de pacientes, ni en el análisis de ninguna muestra biológica, ni será el lugar físico para entrevistas de los pacientes.

Médicos:

- Saúl Barajas González. Médico especialista en Nefrología. Adscrito al HGR1. Encargado del servicio de Nefrología del turno Matutino; Responsable del reclutamiento de pacientes y de su atención cuando ameriten ajustes en su tratamiento o presentes complicaciones inherentes a su condición física.
- Itzia Ileri Corona Candelas. Especialista en Medicina Familiar; Alumna de la Maestría en Ciencias de la Salud. Responsable del reclutamiento, la evaluación clínica, toma y procesamiento de muestras biológicas, realización de ELISAS, la evaluación de composición corporal con un aparato electrónico denominado quantum X Bioelectrical Impedance Analyzer (BIA) y de la toma de muestras de

sangre de los participantes en el estudio. Además, es la responsable de la escritura de la tesis para obtención del grado de Maestra en Ciencias de la Salud.

Apoyo:

- Matemático Carlos Gómez Alonso. Adscrito al CIBIMI con amplia experiencia en la elaboración y análisis de bases de datos, experto en el manejo del programa estadístico SPSS, quien será el responsable de estructurar la base de datos y del análisis estadístico del estudio.

2. Recursos Físicos y Materiales:

Hospital General Regional No. 1

Laboratorio de Análisis Clínicos

- Equipo Automatizado Nihon Kodem[®], para realizar las mediciones de: biometría hemática completa.
- Espectrofotómetro KontroLab, para realizar la química sanguínea (albúmina) y Cinética del Hierro (Hierro, TSAT, TIBC, transferrina, ferritina)

Centro de Investigación Biomédica de Michoacán

- Quantum X Bioelectrical Impedance Analyzers (BIA) de marca RLJsistem.
- Espectrofotómetro de placa para ELISA Rainbow TECAN para cuantificar los biomarcadores.
- Equipo Personal-Lab ADALTIS Lector-lavador de placas.

Material

- Reactivos (ver hoja 45)
- 1 Computadora
- 1 Software para análisis estadístico (SPSS v20)
- 1 Software para análisis del quantum X Bioelectrical Impedance Analyzers (BIA) de marca RLJsistem
- 1 Impresora láser
- 1 Memoria USB

- Insumos de papelería: hojas, lápices, plumas de color negro y azul, cartuchos para impresoras, etc.

Factibilidad

- Los investigadores cuentan con la formación y experiencia en evaluaciones clínicas, experiencia en el manejo y procesamiento de muestras biológicas y en laboratorio. Así como experiencia en el manejo del quantum X Bioelectrical Impedance Analyzers (BIA) de marca RLJsystem.
- Cuentan con los recursos físicos para realizar el estudio en complemento con lo indicado en el presupuesto y en el tiempo planeado.
- El IMSS cuenta con el HGR-1, con los servicios de Urgencias, Nefrología y Medicina Interna, además con las UMF donde se atienden a los pacientes con Anemia Renal.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

TÍTULO DEL PROTOCOLO
“Efecto de la Pentoxifilina y Vitamina C en pacientes con anemia renal”

Descripción detallada de los estudios especiales necesarios para completar nuestro estudio

	Cantidad	Precio unitario	Costo total
Artículos materiales y útiles diversos			
IL-6 *	1	8,913.24 MN	8,913.24 MN
TNF alfa*	1	12,760.71MN	12,760.71MN
IL-10*	2	8,913.24MN	17826.48MN
Hepcidina*	2	14,698.2MN	29,396.4MN
HIF-2*	2	15,254.95MN	30,509.9MN
Placebo	1000	2000.00MN	2000.00MN
Subtotal			101,406.73MN
Pago por servicios externos			
QualityMetric's Scoring Software v4.5 (SF-36v2 Standard Recall)	160	224.98MN	35,997MN
Subtotal			35,997MN
Difusión de los resultados de investigación			
Publicación	1		12,596.27MN
Subtotal			12,596.27MN
		Total	150,000MN

* Cada muestra se va a correr por duplicado.

* Las cotizaciones tienen vigencia de 30 días a partir de la fecha de emisión que fue el 22 de mayo del 2014

10. RESULTADOS

1. Determinar la prevalencia de la anemia en los pacientes con IRCT en HD adscritos al HGR1 del IMSS.

Se entrevistó a un total de 664 pacientes estables con IRCT en HD, adscritos al HGR1 en el periodo comprendido de enero a mayo del 2014. Se excluyeron 29 pacientes por no cumplir los criterios de selección. Por lo tanto, 635 pacientes se incluyeron en el estudio, de los cuales a 550 (86.6%) se les diagnosticó anemia y el 70% de los pacientes presentaron una Hb <11 g/dL. Las causas más frecuentes de IRCT en la población de estudio fueron, la nefropatía diabética y la IRCT de etiología desconocida. Las características clínico demográficas de la población de estudio están expuestas en la cuadroVII.

Cuadro VII. Características clínicas demográficas de los pacientes

incluidos en el estudio

N=550		
Edad (años)	50.14 ±18.15	
Género (hombre/mujer)	340(61.8%)/210(38.2%)	
Tiempo en HD (meses)	31.11±25.66	
Dosis de Rh-EPO (UI/kg/sem)	164±78.05	
Etiología	(hombre/mujer)	Total
Nefropatía diabética	133/81	214(38.9%)
Nefropatía hipertensiva	22/11	33(6.0%)
Poliquistosis	7/12	19(3.5%)
Desconocida	104/68	172(31.3%)
Otras	45/28	93(17.0%)
Datos perdidos	13/6	19(3.45)

HD: hemodiálisis; Rh-EPO: Eritropoyetina recombinante humana; UI: unidades; kg: kilogramos; sem: semana

En el cuadro VIII observamos la distribución de los pacientes con anemia (n=550) por grupo de edad y género, donde podemos observar que el sexo masculino sigue la misma distribución porcentual independientemente del grupo analizado. No se observe diferencia significativa entre el género y el grupo de edad ($P=0.105X^2$).

Cuadro VIII. Distribución de los pacientes con anemia por grupo de edad y género

Grupo de edad (años)	Masculino	Femenino	Total
De 18 a 29	72(64.3%)	40(35.7%)	112
De 30 a 39	33(55.9%)	26(44.1%)	59
De 40 a 49	43(56.6%)	33(43.42%)	76
De 50 a 59	51(57%)	39(43%)	90
De 60 a 69	88(63.8%)	50(36.2%)	138
Mayor de 70	53(70.6%)	22(29.3%)	75
Total	340(61.8%)	210(38.2%)	550

Variables bioquímicas sobre el estado del hierro y la anemia.

El valor promedio de Hb observado en los 550 pacientes fue de 9.89±1.8 g/dL. Los estimados de Hematocrito, VGM y CMH fueron de 30.19±5.83%, 88.43±7.41 fL y 29.08±2.60 g/dL, respectivamente. Dentro de las características morfológicas de la anemia observada en el presente estudio destacó por su frecuencia la anemia normocítica normocrómica, seguida de la anemia microcítica hipocrómica y la macrocítica tal como se presenta en la figura 2.

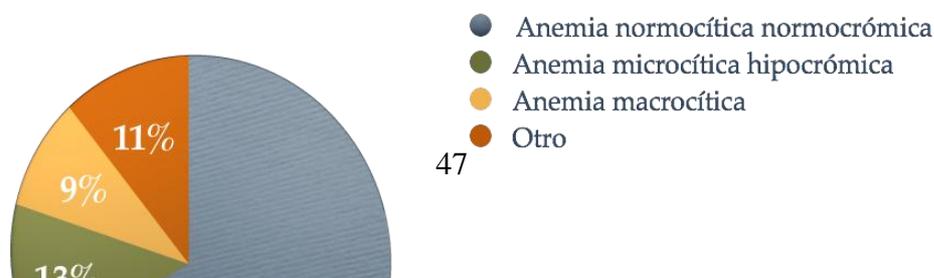


Figura 2. Distribución porcentual de los tipos de anemia

La severidad de la anemia en los pacientes incluidos, de acuerdo a la clasificación de la OMS (87) fue: leve 31.3%, moderada 39.1% y severa 29.6%. De los 550 pacientes que se incluyeron en el estudio se realizaron 253 determinaciones de ferritina (con una media de 566.53 ± 793.4) y %TSAT (con una media de 27.85 ± 15.66), con lo que se estimó que 35.7% de los pacientes cursan con deficiencia absoluta de hierro. En el cuadro IX, se describe la distribución por género de los tipos de anemia, deficiencia de hierro y meta terapéutica recomendada por la KDOQI (11 a 12 g/dL). Del total de pacientes que fueron incluidos en este estudio, encontramos que menos del 4% recibieron más de 300UI de EPO α /kg/sem, de los cuales el 67% corresponden al sexo masculino (Cuadro IX).

Cuadro IX. Distribución de la población de estudio por tipo de anemia, deficiencia de hierro y meta terapéutica.

Distribución por tipo de anemia	n=550	Mujeres	Hombres
Anemia normocítica normocrómica	368(66.9%)	133(36.1%)	235(63.9%)
Anemia microcítica hipocrómica	72(13.1%)	27(37.5%)	45(62.5%)
Anemia macrocítica	52(9.5%)	21(40.4%)	32(59.6%)
Otras	58(10.5%)	24(41.4%)	34(58.6%)
Distribución por tipo de deficiencia de hierro	n=253		
Deficiencia funcional	189(64.3%)	79(41.8%)	110(58.2%)
Deficiencia absoluta	105(35.7%)	33(31.4%)	72(68.5%)
Meta terapéutica de Hb	n=550		

En meta	165(30.0%)	42(25.4%)	123(74.6%)
Por debajo de la meta	385(70.0%)	168(43.6%)	217(56.4%)

Hb: Hemoglobina

En la figura 3, se observan los valores promedios de la Hb en las diferentes causas de ERC estudiadas en nuestro trabajo, sin encontrar diferencia significativa entre los mismos (P=0128, Kruskal Wallis).

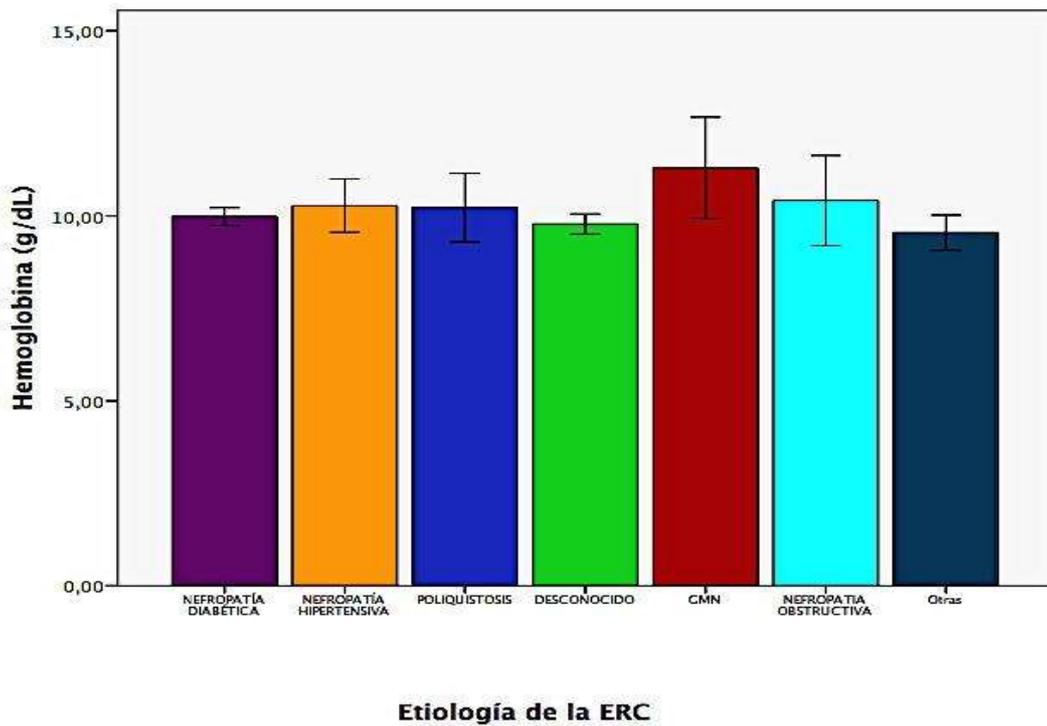
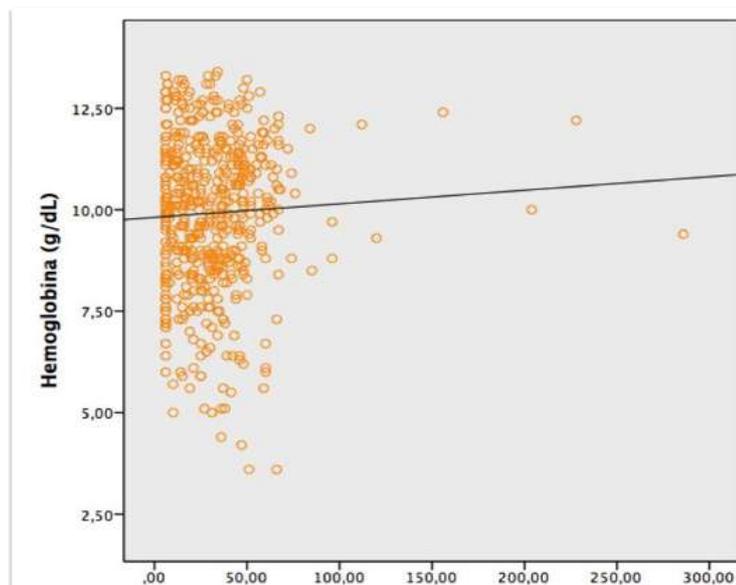


Figura 3. Valor promedio de Hb en las diferentes causas de ERC.

En la figura 4, se puede observar que no existe una asociación entre las concentraciones de Hb y los meses de HD en los 550 pacientes que incluimos en nuestro trabajo (P=0.244, Correlación de Spearman).



Coeficiente de determinación: 0.002
Coeficiente de correlación: 0.051
P=0.244

Figura 4. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y meses de hemodiálisis. Coeficiente de correlación de Spearman (Bivariado)

En la figura 5, se puede apreciar una significativa correlación negativa entre las concentraciones de Hb y la dosis de EPO α administrada por kilogramo de peso de manera semanal (P=0.000, Correlación de Spearman).

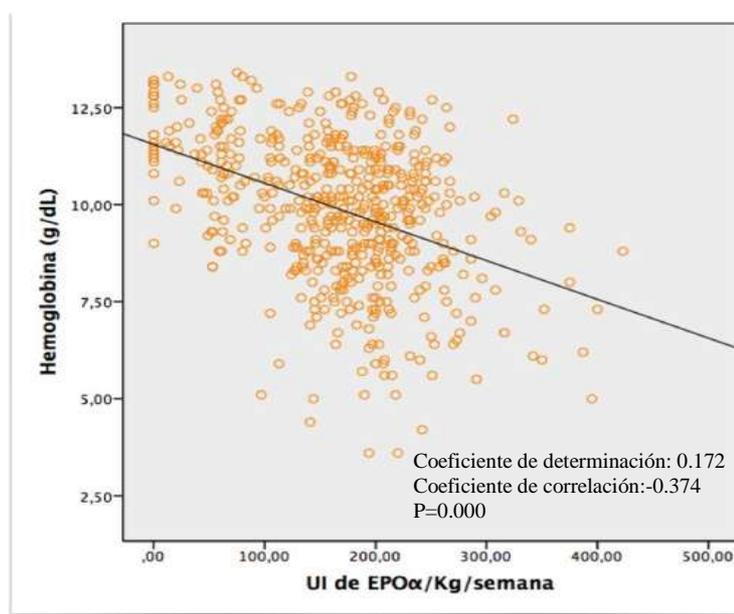
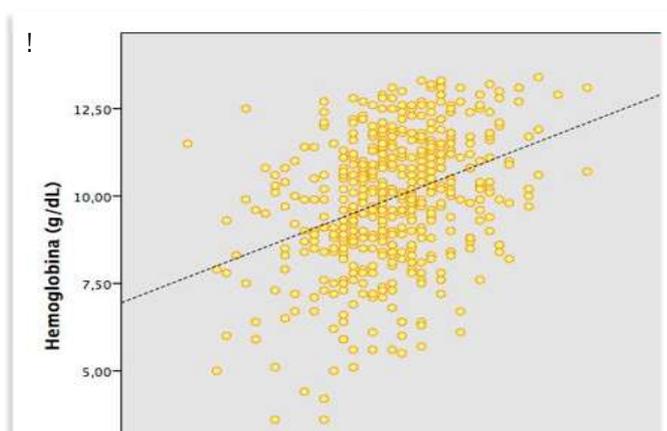


Figura 5. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y UI de EPO α /Kg/semana. Coeficiente de correlación de Spearman (Bivariado)

Otros estudios de

laboratorios realizados a los pacientes incluidos en el estudio fueron, albúmina con un promedio de 3.50 ± 0.62 g/dL, PTH con una media de 582.61 ± 522.57 pg/mL, fósforo 5.3 ± 2.01 mg/dL y calcio 8.58 ± 1.02 mg/dL

Del análisis de los resultados se destaca la correlación positiva (P=0.0001, Correlación de Pearson) existente entre las concentraciones de Hb y albúmina (Figura 6).



N=550
Coeficiente de correlación R=0.362
Coeficiente de determinación R²=0.131
P=<0.0001

Figura 6. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y de albúmina. Coeficiente de correlación de Pearson (Bivariado)

En la figura 7 se observa una asociación negativa no significativa entre las concentraciones de Hb y las de PTH (P= 0.227, Correlación de Spearman)

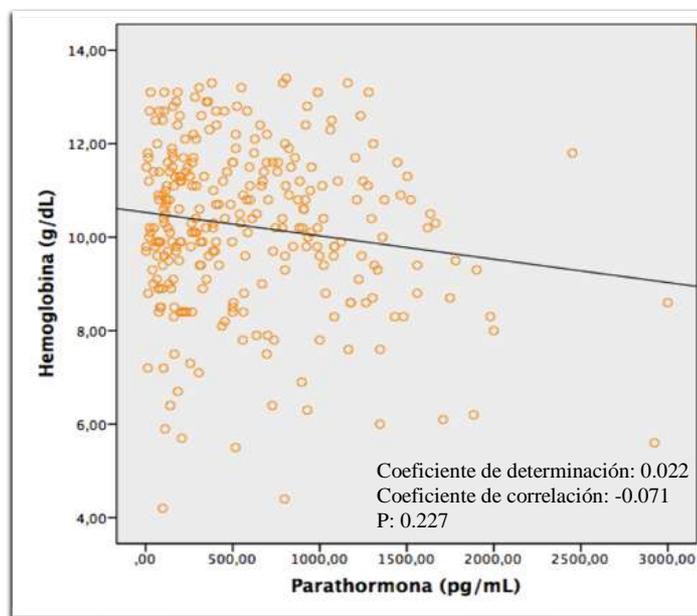


Figura 7. Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y de albúmina. Coeficiente de correlación de Spearman (Bivariado)

SELECCIÓN DE PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS
BASALES DEL ESTUDIO "EFECTO DE PTX Y VITAMINA
C EN PACIENTES CON ANEMIA RENAL".

Selección de pacientes

De un total de 635 pacientes entrevistados adscritos al servicio de HD en el HGR1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Morelia Michoacán. Se identificaron a 192 pacientes que cumplieron los siguientes criterios de selección: anemia ($Hb < 11.5$ g/dL) en los últimos 3 meses y una dosis de $EPO\alpha \geq 200$ UI/Kg/semana. De los cuales 54.7% fueron hombres y 45.3% fueron mujeres. Posteriormente, se procedió a realizarles una historia clínica donde se interrogó los criterios de selección restantes. De los 192 pacientes, sólo 36 cumplieron la totalidad de los criterios de selección, mismos que se aleatorizaron en dos grupos de 18 pacientes cada uno. Del grupo 1 (grupo de intervención) sólo concluyeron el estudio 14 pacientes, debido a que 2 de ellos fallecieron por enfermedad cardiovascular y 2 más fueron hospitalizados por infecciones sistémicas durante el estudio. Del grupo 2 (grupo placebo) sólo concluyeron el estudio 15 pacientes, debido a que 2 de ellos

fallecieron por enfermedad cardiovascular y 1 fue hospitalizado por infección sistémica durante el trabajo de campo.

Características basales de las variables clínico demográficas.

Dentro de las características clínico demográficas de los 29 pacientes que concluyeron nuestro estudio tenemos que el promedio de edad fue de 42.06 ± 19.86 años, del peso seco fue de 51.16 ± 7.11 kg, del IMC fue de 20.86 ± 2.38 kg/T², del tiempo en HD fue de 57.65 ± 43.0 meses y de la dosis de EPO α fue de 274.66 ± 38.86 UI/kg/semana.

De los 29 pacientes que completaron nuestro estudio, 14 de ellos pertenecieron al grupo de intervención (PTX y Vitamina C) y 15 de ellos al grupo control (placebo). En el cuadro X, se describe la comparación de las principales variables demográficas entre ambos grupos, observándose una diferencia no significativa de estas variables. Por lo tanto, podemos afirmar que ambos grupos fueron homogéneos al iniciar el estudio.

Cuadro X. Comparación de las variables clínico demográficas basales entre ambos grupos (intervención y control).

VARIABLE	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)	PLACEBO (n=15) (Media±DE)	P
Sexo (M/F)	7/7	6/9	0.588
Edad (años)	40.21±20.84	43.80±19.48	0.743
Peso seco(Kg)	49.10±6.65	53.09±7.20	0.196
IMC (Kg/T ²)	20.24±1.76	21.43±2.79	0.404*
Tiempo en HD (meses)	69.28±54.42	46.80±26.18	0.359
Dosis EPO α (UI/Kg/semana)	283.37±51.76	266.54±19.64	0.965

*t Student. M: masculino, F: femenino. Kg: kilogramos. T: talla. EPO: Eritropoyetina. UI: unidades.

Características basales de las variables bioquímicas.

En lo que respecta a las variables bioquímicas de los 29 pacientes que concluyeron nuestro estudio se observaron los siguientes promedios: Hb 9.57 ± 1.05 g/dL, ferritina 518.69 ± 585.8 ng/dL, hierro 50.17 ± 17.73 μ g/dL, de TSAT $25.65 \pm 15.22\%$, PTH 868.27 ± 789.52 ng/mL, albúmina 3.70 ± 0.52 g/dL, fósforo 5.06 ± 1.8 mg/dL, calcio 8.81 ± 1.0 mg/dL. En el cuadro XI, se describe la comparación de las principales variables bioquímicas entre ambos grupos, observándose una diferencia no significativa de estas variables. Por lo tanto, podemos afirmar que ambos grupos fueron homogéneos al iniciar el estudio.

Cuadro XI. Comparación de las variables bioquímicas basales entre ambos grupos.

VARIABLE	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)	PLACEBO (n=15) (Media±DE)	P
Hb(g/dL)	9.22±1.24	9.90±0.75	0.084
Hto (%)	28.48±3.88	30.60±3.01	0.111
VGM (fL)	86.4±17.15	89.78±7.71	0.948†
HCM(g/dL)	29.74±3.33	28.97±2.74	0.502
Transferrina (mg/dL)	168.88±60.36	176.24±48.06	0.718
Ferritina (µg/mL)	436.03±455.51	595.84±693.25	0.760†
TSAT (%)	23.63±10.04	27.52±19.02	0.743†
Fe (µg/dL)	52.35±20.07	48.14±15.65	0.533
TIBC (µg/L)	217.07±61.65	221.49±46.89	0.502
Albúmina (g/dL)	3.65±0.44	3.74±0.59	0.654
Fosforo (mg/dL)	5.20±1.71	4.92±1.93	0.683
Calcio (mg/dL)	8.85±1.28	8.76±0.69	0.813
PTH (ng/mL)	663.41±661.17	1059.48±871.57	0.222†

† U de Mann-Whitney. DE: Desviación estándar.

Características basales de las variables de composición corporal, BIA.

En lo que concierne a las variables de composición corporal tenemos que los promedios de los 29 pacientes incluidos en nuestro estudio fueron: kg de grasa 9.48±3.46, % de grasa 18.25±5.57, kg de músculo 7.93±3.91 y % de músculo 15.81±7.66. En el cuadro XII, se describe la comparación de las principales variables de composición corporal entre ambos grupos, observándose una diferencia no significativa de estas variables. Por lo tanto, podemos afirmar que ambos grupos fueron homogéneos al iniciar el estudio.

Cuadro XII. Comparación de las variables de composición corporal basales entre ambos grupos.

VARIABLE	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)	PLACEBO (n=15) (Media±DE)	P
Grasa (Kg)	9.11±2.95	9.84±3.94	0.662†
Grasa (%)	18.75±5.59	17.80±5.70	0.513†
Masa libre de grasa (Kg)	39.7±6.38	43.58±4.86	0.076
Masa libre de grasa (%)	81.27±5.57	82.00±5.78	0.600†
Masa Muscular (Kg)	7.64±3.77	8.20±4.16	0.733
Masa Muscular(%)	16.28±8.36	15.24±7.20	0.709
Agua Corporal Total (Kg)	32.00±8.59	35.38±5.81	0.223

Agua Corporal Total (%)	64.96±10.98	66.76±10.54	0.656
Agua Intracelular (Kg)	17.58±4.82	19.18±3.41	0.309
Agua Intracelular (%)	35.71±6.72	36.1±6.41	0.854
Agua Extracelular (Kg)	14.45±4.09	16.18±3.05	0.204
Agua Extracelular (%)	29.25±5.79	30.22±5.47	0.557

† U de Mann-Whitney. DE: Desviación estándar.

Características basales de las variables del Test de Calidad de Vida, SF-36.

Dentro del puntaje obtenido en cada uno de los ocho dominios, que incluye el Test de Calidad de Vida SF-36 de los 29 pacientes con anemia en HD, tenemos los siguientes promedios: Función Física 62.2±29.08, Rol Físico 43.10±42.72, Dolor Corporal 63.68±26.71, Salud General 53.89±17.79, Vitalidad 58.27±25.81, Función Social 66.81±28.79 y Rol Emocional 71.26±40.55. En el cuadro XIII, se describe la comparación de los puntajes de cada uno de los dominios que incluye el Test SF-36 entre ambos grupos, observándose una diferencia no significativa de estas variables. Por lo tanto, podemos afirmar que ambos grupos fueron homogéneos al iniciar el estudio.

Cuadro XIII. Comparación basal de los dominios del Test SF-36 entre ambos grupos.

Variable	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)	PLACEBO (n=15) (Media±DE)	P
Función Física	71.78±19.17	53.33±34.26	0.189*
Rol Físico	48.21±42.13	38.33±44.18	0.543
Dolor Corporal	60.78±27.81	66.40±26.32	0.581
Salud General	57.42±15.50	50.60±19.65	0.310
Vitalidad	66.07±21.40	51.00±28.10	0.120*
Función Social	73.21±26.33	60.83±30.56	0.259*
Rol Emocional	83.33±33.96	66.66±22.76	0.156*

* t de Student. DE: Desviación estándar.

Características basales de los biomarcadores de inflamación, hepcidina y HIF-2 α .

El promedio del TNF α fue de 13.23 \pm 4.27 pg/mL, de la IL-6 fue de 8.93 \pm 1.55 pg/mL, de la IL-10 fue de 36.01 \pm 39.53 pg/mL, de hepcidina 52.77 \pm 12.93 pg/mL y el del HIF-2 α 131.46 \pm 24 pg/mL. En el cuadro XIV, se describe la comparación de los promedios de las citocinas proinflamatorias, hepcidina y HIF-2 α entre ambos grupos, observándose una diferencia no significativa de estas variables. Por lo tanto, podemos afirmar que ambos grupos fueron homogéneos al iniciar el estudio.

Cuadro XIV. Comparación basal de las concentraciones séricas de biomarcadores de inflamación, hepcidina y HIF-2 α entre ambos grupos.

Variable	PTX/VIT C (n=14) (Media\pmDE)	PLACEBO (n=15) (Media\pmDE)	P
TNF alfa (pg/mL)	14.83 \pm 4.49	11.73 \pm 3.58	0.063*
IL-6 (pg/mL)	9.55 \pm 1.87	8.39 \pm 0.99	0.052
IL-10 (pg/mL)	41.83 \pm 38.59	30.58 \pm 40.95	0.354
Hepcidina (pg/mL)	53.16 \pm 16.49	52.42 \pm 9.04	0.747
HIF (pg/mL)	132.57 \pm 21.94	130.42 \pm 27.53	0.747

* t de Student. DE: Desviación Estándar. TNF: Factor de Necrosis Tumoral. IL: Interleucina. HIF Factor Inducido por Hipoxia

2. Determinar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la dosis de EPO α

Características de la dosis de EPO α por kilogramo de peso administrado semanalmente.

Para evaluar si la asociación de PTX y Vitamina C disminuyó la dosis de EPO α /kg/semana en los pacientes con IRCT y anemia en HD, se utilizó un análisis de varianza no paramétrico para muestras relacionadas (prueba de Friedman). No se observó diferencias significativas en los promedios de la dosis de EPO α /kg/semana al inicio, a los 2 meses y al final del estudio, tanto en el grupo de intervención (P=0.368) como en el grupo control (P=0.549), tal como se puede observar en la figura 8.



P= 0.368

P=0.549

Figura 8. Comparación de las dosis de eritropoyetina α entre ambos grupos: al inicio, a los 2 meses y al final del estudio.

3. Determinar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la Hb.

Características de la Hb al inicio, a los 2 meses y al final de la intervención.

Los promedios de las tres mediciones de Hb en el grupo de intervención fueron: al inicio 9.22 ± 1.24 g/dL, a los 2 meses 10.39 ± 1.55 g/dL y al final del estudio 11.13 ± 1.25 g/dL. Los promedios de las tres mediciones de Hb en el grupo control fueron: al inicio 9.90 ± 0.75 g/dL, a los 2 meses 9.62 ± 0.71 g/dL y al final del estudio 9.28 ± 1.02 g/dL. Para evaluar si la asociación de PTX y Vitamina C mejoró las concentraciones plasmáticas de Hb en contraste con el grupo control en los pacientes con IRCT y anemia en HD, se utilizó un análisis de varianza paramétrico para muestras relacionadas (prueba de ANOVA y prueba de Bonferroni como Post hoc). En el grupo de intervención se observó una mejoría significativa de las concentraciones plasmáticas de Hb ($P=0.005$) en contraste con el grupo control ($P=0.071$). Cabe mencionar, que en el grupo control se observó una disminución de Hb no significativa pero con tendencia a la misma ($P=0.071$), tal como se muestra en la figura 9.

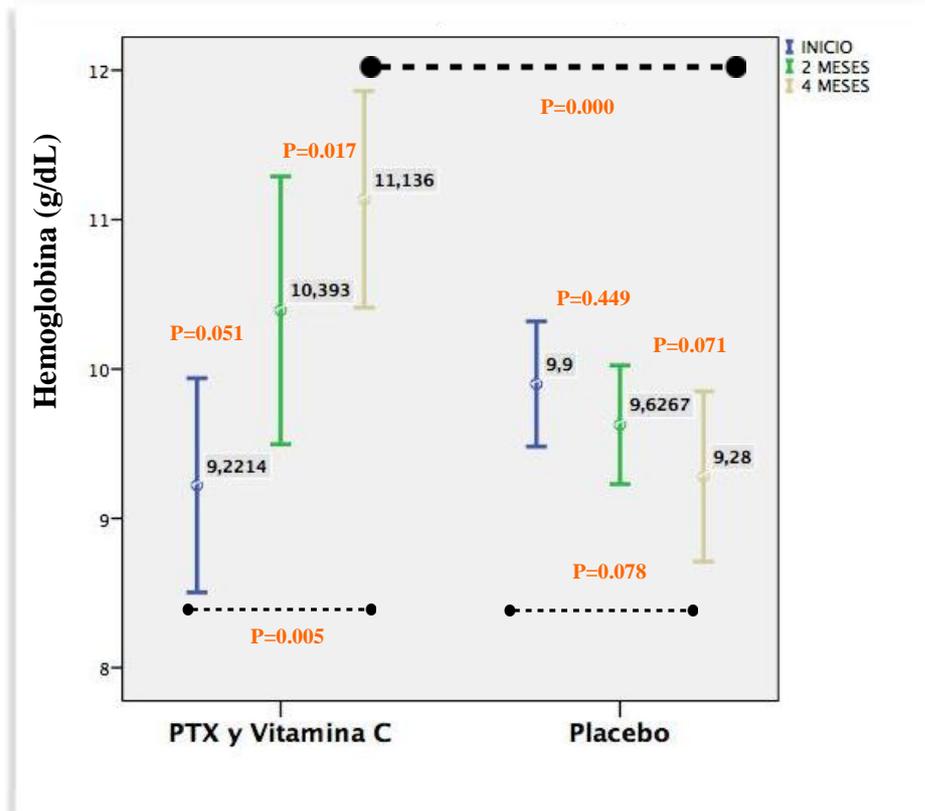
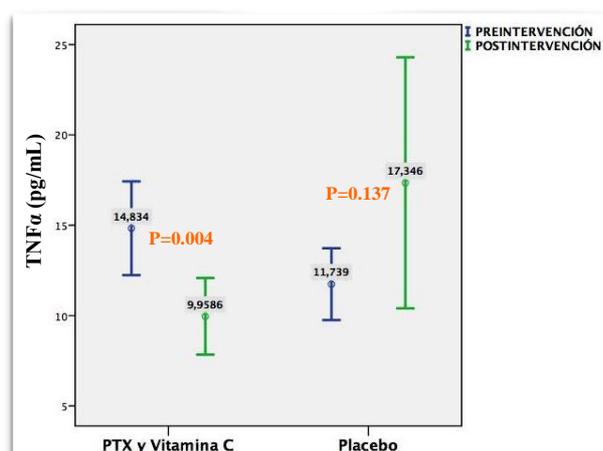


Figura 9. Comparación de la Hb entre ambos grupos: al inicio, a los 2 meses y al final del estudio.

4. Determinar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre los niveles de TNF α , IL-6, IL-10, hepcidina, HIF 2 α , hierro sérico, TSAT y ferritina.

Comparación de los biomarcadores de inflamación.

En nuestro estudio se analizó el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con IRCT y anemia en HD sobre el TNF α , IL-6 e IL-10. Los promedios de las dos mediciones del TNF α en el grupo de intervención fueron: al inicio de 14.83 \pm 4.49 pg/mL y al final del estudio de 9.95 \pm 3.67 pg/mL (P=0.004, t Student). En el grupo control, los promedios del TNF α fueron: al inicio de 11.73 \pm 3.58 pg/mL y al final del estudio de 17.34 pg/mL (P=0.137, t Student), ver figura 10.



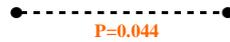


Figura 10. Comparación del TNF α entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.

Por otro lado, las medias de las dos determinaciones de la IL-6 en el grupo de intervención fueron: al inicio de 9.55 ± 12.61 pg/mL y al final del estudio de 8.58 ± 1.92 pg/mL ($P=0.221$, U de Mann Whitney). En el grupo control, los promedios fueron: al inicio 8.39 ± 0.99 pg/mL y al final del estudio 12.76 ± 4.57 pg/mL ($P=0.001$, U de Mann Whitney), ver figura 11.

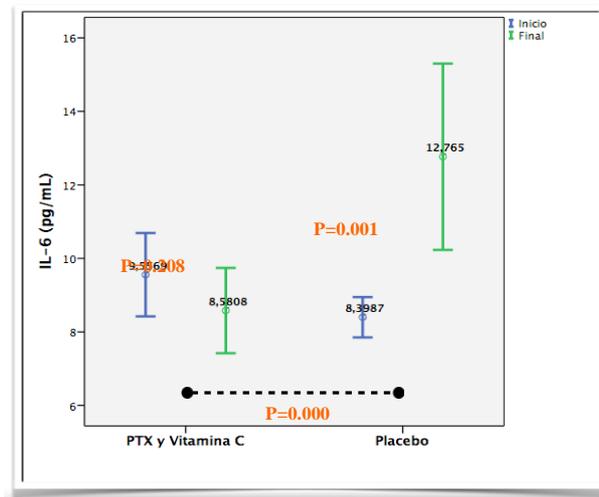
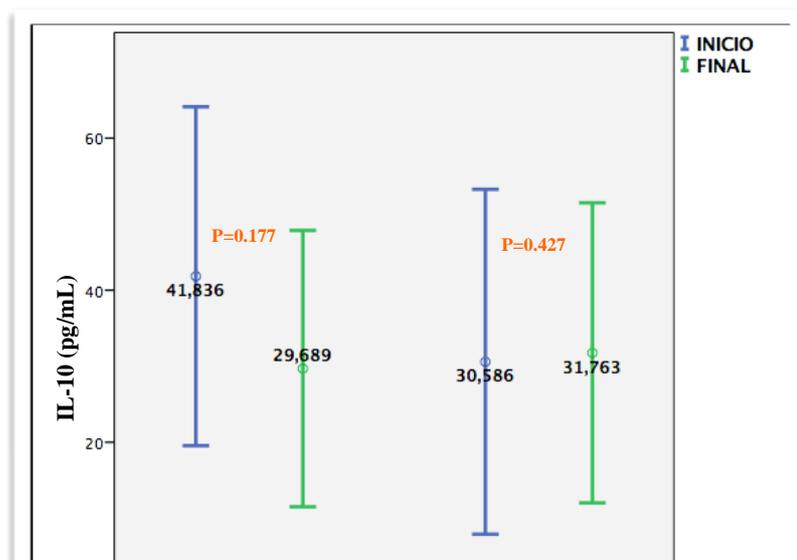


Figura 11. Comparación de la IL-6 entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.

En la figura 12, se muestra que el promedio de las dos determinaciones de la IL-10 en el grupo de intervención fueron: al inicio de 41.83 ± 38.59 pg/mL y al final del estudio de 29.68 ± 62.96 pg/mL ($P=0.177$, U de Mann Whitney). En el grupo control, los promedios fueron: al inicio 30.58 ± 40.95 pg/mL y al final del estudio 31.76 ± 35.63 pg/mL ($P=0.427$, U de Mann Whitney), no encontrado diferencia significativa entre los grupos de estudio.



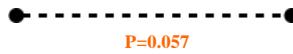


Figura 12. Comparación de la IL-10 entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.

Comparación de Hepcidina-25 y HIF-2 α .

Al analizar las concentraciones promedio de la Hepcidina-25 en el grupo de intervención (inicio: 53.16 \pm 16.49 pg/mL; final del estudio: 47.75 \pm 12.86 pg/mL) en contraste con el grupo control (inicio: 52.42 \pm 9.04 pg/mL; final del estudio: 42.95 \pm 11.15 pg/mL), encontramos que no se observó diferencia significativa en el grupo de intervención (P=0.117, U de Mann Whitney). Sin embargo, en el grupo control si se observó diferencia significativa con una P=0.036 (prueba U de Mann Whitney), tal como se muestra en la figura 13.

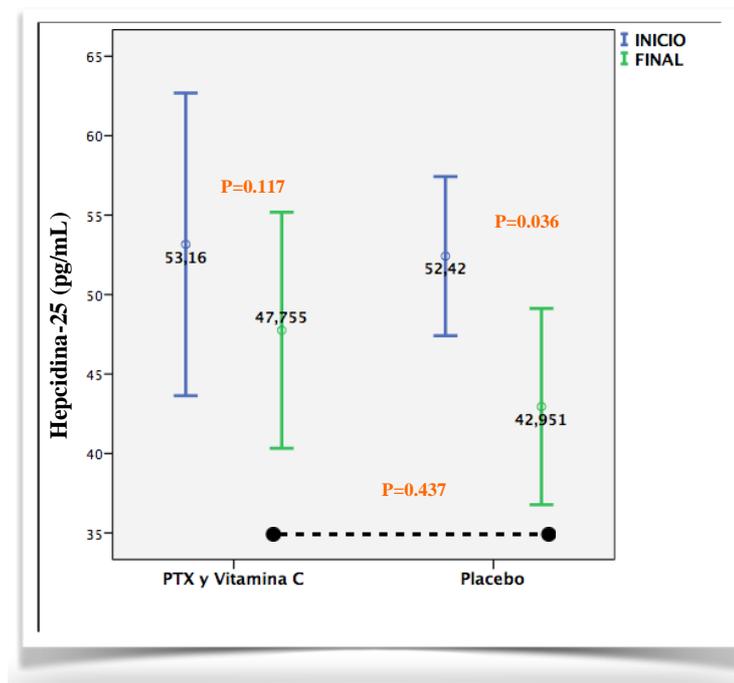


Figura 13. Comparación de la Hepsidina-25 entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.

El HIF-2 α por otra parte, en el grupo de intervención sus determinaciones séricas promedio fueron: al inicio de 133.19 \pm 17.53 pg/mL y al final del estudio de 0.43 \pm 0.06 pg/mL, no encontrando diferencia significativa (P=0.875, U de Mann Whitney). En el grupo control, las determinaciones séricas observadas fueron: al inicio de 130.42 \pm 27.52 pg/mL y al final del estudio fue de 237.14 \pm 281.67 pg/mL con una P=0.649 (U de Mann Whitney), ver figura 14.

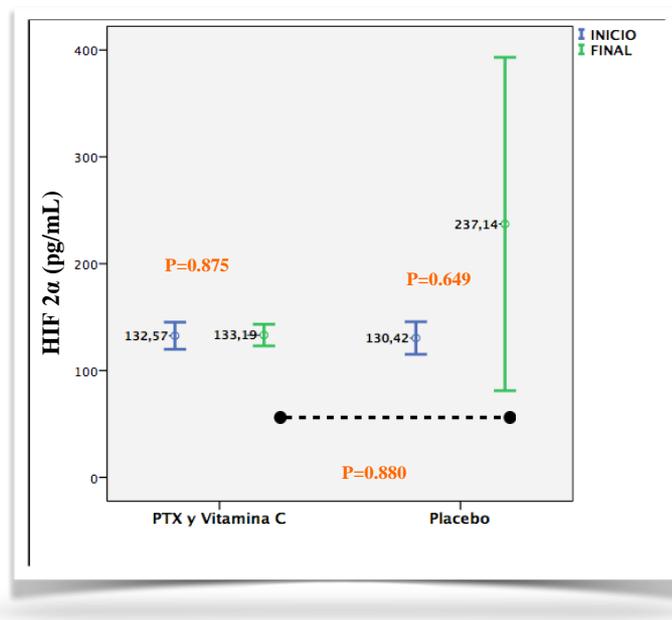


Figura 14. Comparación de la HIF 2 α entre ambos grupos: al inicio y al final del estudio.

En nuestro estudio se evaluó el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con IRCT y anemia en HD sobre el Hierro, la TSAT y la Ferritina, en tres momentos diferentes (inicio, 2 meses y 4 meses).

Los promedios de las tres mediciones de Hierro en el grupo de intervención fueron: al inicio 52.35 \pm 20.07 μ g/dL, a los 2 meses 71.69 \pm 39.51 μ g/dL y al final del estudio 71.73 \pm 30.71 μ g/dL. Por otro lado, los promedios de las tres mediciones de Hierro en el grupo control fueron: al inicio 48.14 \pm 15.65 μ g/dL, a los 2 meses 66.83 \pm 48.07 μ g/dL y al final del estudio 66.79 \pm 37.03 μ g/dL. Para evaluar si la asociación de PTX y Vitamina C mejoró las concentraciones de Hierro en comparación con el grupo control, se utilizó un análisis de varianza paramétrico para muestras relacionadas (prueba de ANOVA y prueba de Bonferroni como Post hoc). En el grupo de intervención, se observó una mejoría

significativa de las concentraciones séricas de Hierro ($P=0.035$) en contraste con el grupo control ($P=0.314$), ver figura 15.

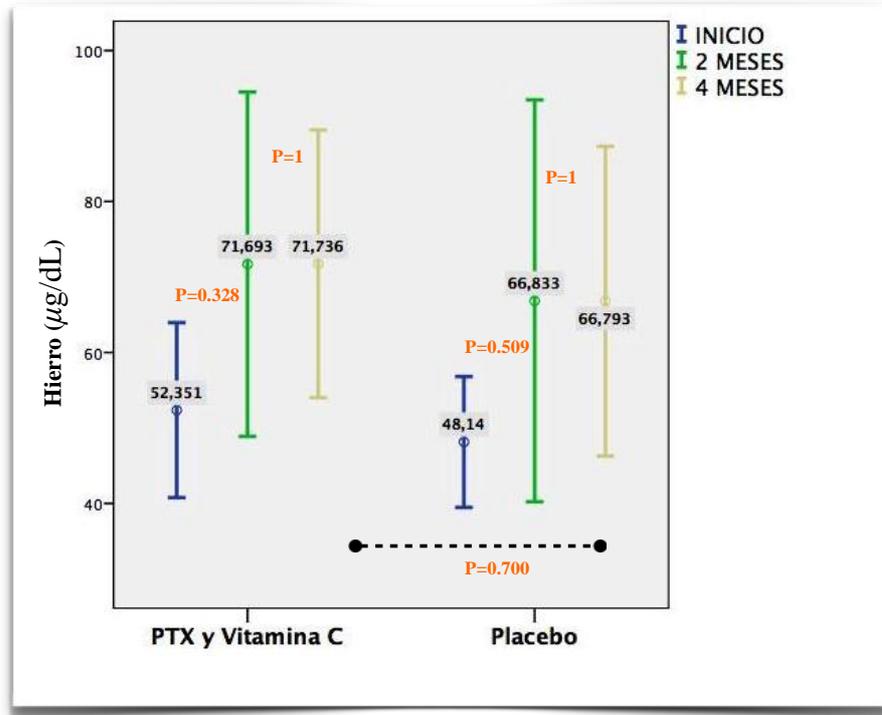


Figura 15. Comparación del Hierro entre ambos grupos: al inicio, 2 meses y al final del estudio.

Las medias de las tres determinaciones de TSAT en el grupo de intervención fueron: al inicio $23.63\pm 10.04\%$, a los 2 meses $33.30\pm 18.37\%$ y al final del estudio $38.10\pm 11.87\%$. Por otro lado, los promedios de las tres mediciones de Hierro en el grupo control fueron: al inicio $27.52\pm 19.02\%$, a los 2 meses $27.57\pm 18.49\%$ y al final del estudio $25.51\pm 19.34\%$. Para determinar si la asociación de PTX y Vitamina C mejoró las concentraciones plasmáticas de TSAT en comparación con el grupo control, se utilizó un análisis de varianza paramétrico para muestras relacionadas (prueba de ANOVA y prueba de Bonferroni como Post hoc). En el grupo de intervención, se observó una mejoría significativa de las concentraciones séricas de TSAT ($P=0.000$) en contraste con el grupo control ($P=0.292$), ver figura 16.

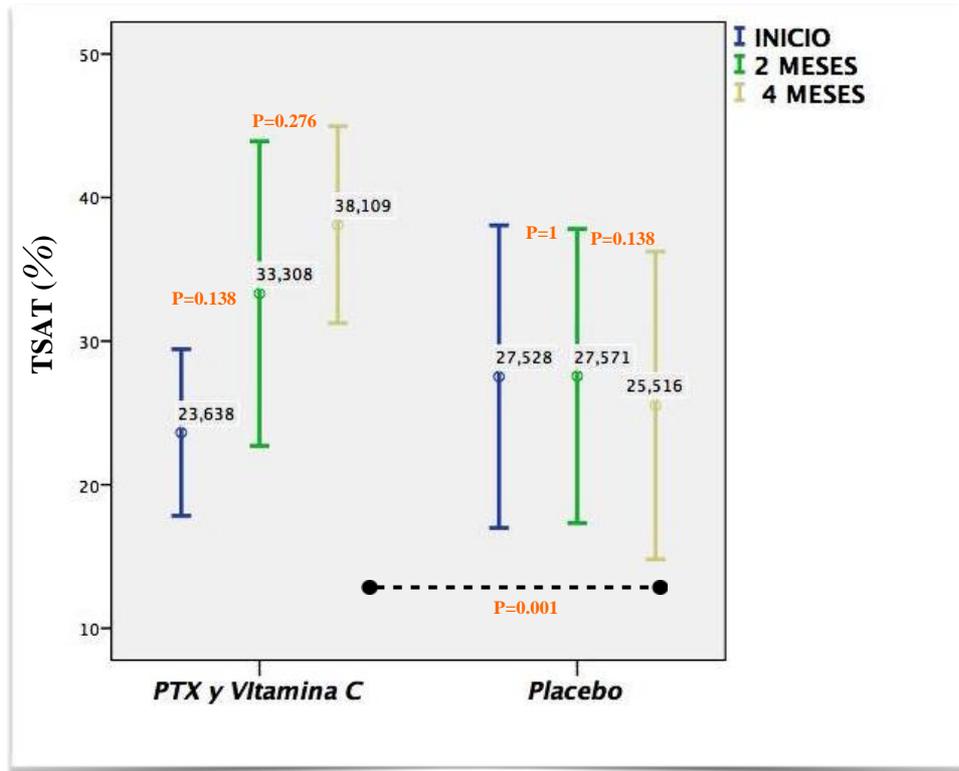
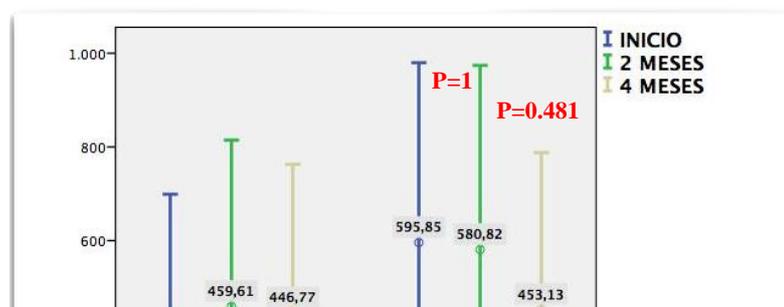


Figura 16. Comparación del TSAT entre ambos grupos: al inicio, 2 meses y al final del estudio.

El valor promedio de la ferritina sérica observado en el grupo de intervención fue: al inicio de 436.03 ± 455.51 pg/mL, a los 2 meses 459.60 ± 614.74 pg/mL y al final del estudio 446.76 ± 547.65 pg/mL. En contraste con el grupo control, el valor promedio fue: al inicio 595.84 ± 693.25 pg/mL, a los 2 meses 580.82 ± 710.19 pg/mL y al final de estudio de 453.13 ± 604.43 . Para conocer el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre las concentraciones séricas de ferritina en comparación con el grupo control, se utilizó un análisis de varianza paramétrico para muestras relacionadas (prueba de ANOVA y prueba de Bonferroni como Post hoc). En el grupo de intervención, no se observó una mejoría significativa de las concentraciones séricas de TSAT ($P=0.932$) al igual que con el grupo control ($P=0.107$), ver figura 17.



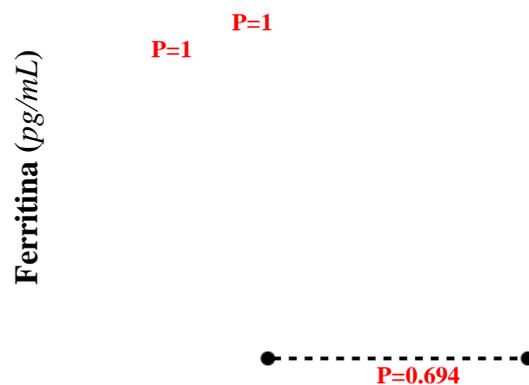


Figura 17. Comparación de la Ferritina entre ambos grupos: al inicio, 2 meses y al final del estudio.

Comparación de otros biomarcadores.

Dentro del objetivo número 4, no se encuentra contemplado el análisis de PTH, fósforo, calcio y albúmina. Sin embargo, fue de nuestro interés analizarlos, debido a que son biomarcadores que también pueden afectar la variable de Hb. En el cuadro XV podemos observar que la PTH aumento significativamente en el grupo de intervención (P=0.002, U de Mann-Whitney) en comparación al grupo control.

Cuadro XV. Comparación de albúmina, fósforo, calcio y PTH en el grupo de intervención y el grupo control

VARIABLE	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)		P	PLACEBO (n=15) (Media±DE)		P
	Inicio	Final		Inicio	Final	
Albúmina (g/dL)	3.65±0.44	4.12±0.71	0.045	3.74±0.59	3.59±0.43	0.337
Fósforo (mg/dL)	5.20±1.71	5.46±1.52	0.617	4.92±1.93	5.83±2.07	0.055

Calcio (mg/dL)	8.85±1.28	8.90±1.33	0.803	8.76±0.69	8.02±0.95	0.008
PTH (pg/mL)	663.41±661.17	1034±865.74	0.002	1059.4±871.5	1167.57±885.5	0.256t

tU de Mann-Whitney

5. Determinar el efecto de la combinación de PTX y Vitamina C sobre la calidad de vida (Test SF-36).

Para conocer el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con IRCT y anemia en HD sobre los diferentes dominios que constituyen el test de Calidad de Vida SF-36, se utilizó una t de Student para dos muestras relacionadas en los dominios con distribución paramétrica. Para los dominios con distribución no paramétrica se utilizó la de Wilcoxon. En el cuadro XVI, se puede observar el efecto que tuvo la asociación de los fármacos en cuestión sobre cada uno de los grupos (intervención y control) en los dos momentos del estudio (inicio y final). No se observó diferencias significativas en el grupo de intervención en contraste con el control. Sin embargo, en el dominio que corresponde a la evaluación del Rol Físico mostró una tendencia a la mejoría cercana a la significancia estadística con una $P= 0.045$

Cuadro XVI. Comparación de los diferentes dominios del test de Calidad de Vida SF-36, al inicio y al final de la intervención.

Dominio	PTX y Vit C Media±D.E		P	Placebo Media±D.E		P
	Inicio	Final		Inicio	Final	
Función Física	71.7±19.7	78.9±20.5	0.169	53.3±34.2	50.3±28.8	0.385
Vitalidad	66.0±21.4	65.71±18.4	0.952	51.0±28.1	52.6±20.7	0.665*
Rol Físico	48.2±42.3	75.0±36.6	0.045	38.3±44.1	23.3±37.1	0.129
Función Social	73.2±26.3	79.46±28.8	0.233	62.5±23.6	62.5±23.6	0.608
Dolor Corporal	60.7±27.8	62.0±24.2	0.733	66.4±26.3	58.1±24.4	0.124*
Rol Emocional	83.3±33.9	71.42±36.6	0.416	60.0±44.0	68.88±40.7	0.336
Salud General	57.4±15.5	65.21±9.5	0.121	50.6±19.6	52.26±15.9	0.701*
Salud Mental	71.7±24.5	70.8±20.5	0.634	66.6±22.7	65.8±16.0	0.623

***t Student**

* t de Student. DE: Desviación Estándar. P: Valor de significancia <0.05

Por otro lado, para evaluar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con IRCT y anemia en HD sobre los dominios que conforman el test de Calidad de Vida SF-36, se utilizó una t de Student para dos muestras independientes en los dominios con distribución paramétrica. Para los dominios con distribución no paramétrica se utilizó la U de Mann Whitney. En el cuadro XVII, se muestra el efecto que tuvo la asociación de los fármacos en cuestión sobre cada uno de los grupos (intervención y control) al final de la intervención. Los dominios que se modificaron significativamente en el grupo de intervención en contraste con el control fueron: Función Física (P=0.006), Rol Físico (P=0.002) y Salud General (P=0.014). Los dominios que mostraron una tendencia a la mejoría cercana a la significancia estadística fueron: Vitalidad (P=0.086) y Función Social (P=0.053)

Cuadro XVII. Comparación de los diferentes dominios del test de Calidad de vida SF-36 al final de la intervención

Dominio	PTX y Vit C Media±D.E	Placebo Media±D.E	P
Función Física	78.9±20.5	50.33±28.8	0.006
Vitalidad	65.71±18.4	52.66±20.7	0.086*
Rol Físico	75.0±36.6	23.33±37.1	0.002
Función Social	79.46±28.8	62.5±23.6	0.053
Dolor Corporal	62.0±24.2	24.28±6.4	0.673*
Rol Emocional	71.42±36.6	68.88±40.7	0.983

Salud General	65.21±9.5	52.26±15.9	0.014*
Salud Mental	70.8±20.5	65.8±16.0	0.539
* t Student			

* t de Student. DE: Desviación Estándar. P: Valor de significancia <0.05

6. Determinar el efecto de la combinación de PTX y Vitamina C sobre la grasa y masa muscular corporal.

Comparación de la grasa y masa muscular corporal (BIA).

Para estimar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con IRCT y anemia en HD sobre los diferentes componentes de la composición corporal (BIA), se utilizó un análisis de varianza paramétrico (prueba Anova, medidas repetidas) y no paramétrico (prueba de Friedman) para muestras relacionadas. En el cuadro XVIII, se analizó el efecto que tuvo la asociación de los fármacos en cuestión sobre cada uno de los grupos (intervención y control) en los tres momentos (inicio, 2 meses y final de la intervención). La variable que se modificó significativamente fue la masa muscular en el grupo de intervención tanto en su porcentaje ($P=0.014$) como su valor expresados en kilogramos ($P=0.006$), Ver cuadro XVIII.

Cuadro XVIII. Comparación de los componentes más importantes de la evaluación de composición corporal (BIA), al inicio, 2 meses y final de la intervención.

VARIABLE	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)			P	PLACEBO (n=15) (Media±DE)			P
	Inicio	2 meses	Final		Inicio	2 meses	Final	
Grasa(Kg)	9.11±2.9	9.46±3.1	9.55±3.1	0.495	9.84±3.9	9.81±3.9	9.89±3.8	0.897*
Grasa (%)	18.7±5.5	19.2±4.9	19.2±5.0	0.803	17.8±5.7	21.9±16.4	25.2±24.6	0.277
MLG (Kg)	39.7±6.3	39.1±5.1	39.8±5.6	0.450	43.5±4.8	43.1±5.5	42.8±6.4	0.532
MLG (%)	81.2±5.5	80.7±4.9	80.7±5.5	0.786	82.0±4.1	81.7±5.8	78.8±8.9	0.539*
MM(Kg)	7.64±3.7	8.93±3.8	9.61±3.7	0.006	8.20±4.1	8.07±4.2	7.05±3.69	0.531*
MM (%)	16.2±8.3	18.6±7.7	19.6±7.2	0.014	15.2±7.2	15.0±7.4	13.4±6.8	0.591*

* Anova. DE: desviación estándar. MLG: masa libre de grasa. MM: masa muscular.

Para delimitar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con IRCT y anemia en HD sobre los diferentes componentes de la composición corporal (BIA), al final de la intervención de ambos grupos, se utilizó un contrastes de medias para paramétrico (prueba t de Student) y no paramétrico (prueba de U de Mann Whitney) para muestras independientes. En el cuadro XVI, se observa una diferencia significancia en el porcentaje de masa muscular y una tendencia cercana a la significancia en los kg de masa muscular.

Cuadro XIX. Comparación de los componentes más importantes de la evaluación de composición corporal (BIA) al final de la intervención.

VARIABLE	PTX/VIT C (n=14) (Media±DE)	PLACEBO (n=15) (Media±DE)	P
----------	--------------------------------	------------------------------	---

Grasa (Kg)	9.55±3.14	9.89±3.89	0.801*
Grasa (%)	19.22±5.02	25.25±24.6	0.715
Masa libre de grasa (Kg)	39.8±6.38	42.86±6.45	0.201
Masa libre de grasa (%)	80.79±5.02	78.80±8.93	0.470*
Masa Muscular (Kg)	9.61±3.75	7.05±3.69	0.075*
Masa Muscular(%)	19.67±7.20	13.46±6.8	0.024*
* t Student. DE: desviación estándar. Kg: kilogramos			

11. DISCUSIÓN

La anemia es una de las complicaciones más importantes que acompañan a los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) en Hemodiálisis (HD). Sin embargo, en nuestro país la prevalencia de la anemia en este tipo de pacientes es desconocida. En el presente estudio, se observó una alta prevalencia de anemia en la población de pacientes que reciben HD crónica, adscritos al Hospital General Regional 1 (HGR1) en Morelia, Michoacán. La prevalencia de la anemia en esta población fue del 86.6%. Sin embargo, el 60.6% de los pacientes entrevistados presentaron una Hemoglobina (Hb) <11 g/dL. Lo anterior se puede explicar, por el hecho de que al deteriorarse la función renal, la prevalencia de esta complicación aumenta, de tal manera que el pico más alto se encuentra en el estadio 5, independientemente del tratamiento de sustitución renal.^{88,89} Sin embargo, existen otros factores presentes en los pacientes con IRCT, que pueden participar en la aparición o agravamiento de la anemia como son: la reducción en la producción de eritropoyetina, la inflamación y el estrés oxidativo.⁹⁰ Dentro de las características morfológicas eritrocitarias más frecuentes en nuestro estudio, encontramos a la anemia normocítica normocrómica en un 66.9%, seguida de la anemia microcítica hipocrómica. Lo anterior, se puede asociar a la alteración en la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, a las pérdidas sanguíneas en las sesiones de HD, al hiperparatiroidismo secundario, al estado nutricional y a la presencia de citocinas proinflamatorias, que con frecuencia están aumentadas en ésta población.^{91,92} En nuestro estudio se observó que las causas más frecuentes de IRCT fueron: la nefropatía diabética(38.9%) y de etiología desconocida(31.3%). Lo anterior, puede ser explicado a la ya conocida alta prevalencia de Diabetes mellitus 2 (DM2) en nuestro país. De hecho, existen estudios donde se ha documentado la implicación de algunos genes como factores de riesgo comunes y particulares para DM2 en la población mexicana.⁹³ Además, existe evidencia de que la anemia puede ser más frecuente y severa en población con Enfermedad Renal Crónica (ERC) diabética en contraste con la no diabética.^{94,95} En base a la clasificación en función de la severidad de la anemia propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), nosotros encontramos en nuestro trabajo que la anemia moderada fue la más frecuentes(39.1%) y la anemia severa ocupó el 29.6%.

En el estudio realizado en pacientes en HD crónica por Kraze y col⁹⁶ se observó una prevalencia de anemia (Hb <11 g/dL) del 79%, cifra por arriba de lo observado en nuestro estudio (60.6%), encontrando a la anemia microcítica hipocrómica como la más

prevalente. Lo anterior, puede ser explicado por el hecho de que el Sector de Salud de Camerún, no tiene disponible para toda su población a los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) y el pilar en el tratamiento sigue siendo la transfusión sanguínea, además de factores como hemoglobinopatías, enfermedades parasitarias y deficiencias nutricionales. En el estudio MICENA⁹⁷ encontraron una prevalencia de la anemia en pacientes con estadio 5 sin diálisis del 97.5%, cifra por arriba a la observada en nuestro estudio. Sin embargo, el promedio de Hb de sus pacientes fue de 11.4 g/dL, cifra muy por arriba de lo observado en nuestro trabajo (9.89 g/dL). Lo anterior, tal vez podría ser explicado debido a que dentro del sistema de salud español, tienen acceso a quelantes del fósforo y calcio mucho más potentes que en nuestro medio, por lo que el control del hiperparatiroidismo es superior y esto repercute en la anemia asociada al estado inflamatorio e hiperparatiroidismo secundario.^{98,99} Por su parte, Stauffer y col⁸⁸ encontraron una prevalencia del 53.4% (hombres Hb <13 g/dL y en mujeres Hb <12 g/dL) en pacientes con IRCT cifra inferior a lo observado en nuestro trabajo. Suega y col¹⁰⁰, observaron en su población una prevalencia del 96.2%, donde la anemia normocítica normocrómica fue la más frecuente; en cuanto a la severidad de la anemia su distribución porcentual fue similar a la encontrada en nuestro trabajo, donde la anemia moderada fue la más frecuente. Afshar y col⁸⁹, realizaron un estudio donde determinaron el perfil hematológico en pacientes con ERC en HD (n=54), encontrando una prevalencia de la anemia del 85%. Cabe mencionar, que el promedio de Hb en su población estudiada fue de 10.27 g/dL, muy similar a la encontrada en nuestra población. Las causas más frecuentes que reportaron fueron DM2, hipertensión y enfermedad glomerular; las características morfológicas de la anemia fueron: normocítica normocrómica, hipocrómica microcítica y macrocítica (80%, 15%, 5% respectivamente), datos muy parecidos a lo que encontramos en nuestro trabajo.

En el presente estudio, de un total de 550 pacientes diagnosticado con anemia, sólo 253 pacientes se les realizó ferritina sérica y Saturación de Transferrina (TSAT), encontrando que el 37.5% presentó deficiencia absoluta de hierro y el resto deficiencia funcional. La explicación de lo anterior podría ser que los pacientes con IRCT en HD tienen pérdidas sanguíneas frecuentes asociadas al secuestro en las líneas de los aparatos de HD, se les toma frecuentemente muestras hematológicas periféricas, tienen mal apego nutricional incluyendo baja ingesta de hierro y se ha observado una alta prevalencia de desnutrición o desgaste energético proteico.⁵ Sin embargo, la deficiencia funcional podría hablar no sólo del aporte adecuado de hierro de manera parenteral, si no que existe evidencia científica de

que más del 60% de los pacientes con deficiencia funcional tienen depletados los almacenes de hierro.³⁰

Dentro de los resultados obtenidos en nuestro trabajo, se observó una correlación positiva entre las concentraciones de albúmina sérica y de Hb. Existe evidencia de que al mejorar las concentraciones de albúmina, también mejora la inflamación, el estrés oxidativo, el estado nutricional y la respuesta a los AEE.^{101 y 102} Por lo anterior, la correlación positiva y significativa, que observamos en nuestro trabajo apoya a la basta evidencia de que la albúmina, es un excelente biomarcador del pronóstico de los pacientes con IRCT en HD, la cual además es barata y de fácil acceso en nuestro sistema de salud.

El hiperparatiroidismo secundario, es uno de los factores etiológicos que participan en la aparición de la anemia en los pacientes con ERC. El mecanismo fisiopatológico más aceptado, es el posible efecto que tiene la Parathormona (PTH) sobre las células progenitoras tempranas eritroides. Además, se le ha asociado con la probable capacidad de inducir fibrosis a nivel de la médula ósea.⁹⁹ Por lo anterior, fue de interés evaluar la asociación que existe entre las concentraciones de Hb y PTH en los pacientes que se incluyeron en el presente estudio. Sin embargo, no encontramos significancia estadística por lo que podríamos inferir que en nuestros pacientes las concentraciones de PTH no tienen efecto sobre las concentraciones de Hb.

Como se pudo observar anteriormente, la anemia es una complicación clínica común en los pacientes con ERC. Su prevalencia aumenta conforme disminuye la tasa de Filtración glomerular (FG). De hecho, se estima que más de la mitad de los pacientes con IRCT padecen anemia.⁸⁸ Dentro de los factores etiológicos que la originan, tenemos como principal causa la disminución en la producción de EPO.¹⁹ Sin embargo, existen otros factores importantes que participan en su aparición como son: la deficiencia de hierro y la inflamación.¹⁶ Los AEE revolucionaron de manera importante el manejo de la anemia en la ERC. Por otro lado, la dosis alta de los AEE se le ha asociado con un incremento en el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares no fatales que agravan el mal pronóstico de éste tipo de pacientes.¹⁰³ La investigación de tratamientos alternativos para mejorar la anemia renal que sean de fácil acceso, bien tolerados y con pocos efectos secundarios, son de gran importancia.

La PTX desde hace varias décadas, es ampliamente utilizada para el tratamiento de enfermedades vasculares crónicas.³⁵ Por otro lado, también ha demostrado tener

propiedades antiinflamatorias,⁵⁵ antiapoptóticas¹⁰⁴ y antioxidantes.¹⁰⁵ Sin embargo, su efecto adyuvante a los AEE en el tratamiento de la anemia, no está del todo claro.

La Vitamina C, además de su efecto antioxidante, se le ha asociado con un aumento en la absorción intestinal de hierro y su liberación por parte del sistema retículo endotelial, incrementando su biodisponibilidad a nivel de la médula ósea. No obstante, la mayoría de estos efectos se les relaciona con su administración parenteral y existen muy pocos reportes de su efecto oral sobre la anemia asociada a hiporrespuesta a los AEE pacientes con IRCT en HD.⁶⁰⁻⁶⁴

No existen estudios donde se asocie el efecto de la PTX y Vitamina C en pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a los AEE en HD crónica. Sin embargo, contrastaremos nuestros resultados con los trabajos que de manera separada, ha evaluado el efecto de la PTX y Vitamina C sobre la anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α en pacientes con IRCT en HD.

En nuestro estudio pudimos demostrar que la asociación de PTX y Vitamina C mejoró significativamente las concentraciones de Hb de 9.22 ± 1.24 g/dL a 11.13 ± 1.25 g/dL ($P=0.005$) en contraste con el grupo control. Estos resultados son similares a lo observado por Ángela Cooper y col(52) quienes demostraron en 12 pacientes un incremento significativo tras administrar por 4 meses PTX a pacientes con ERC avanzada con o sin diálisis. Amir Mohammadpuor y col,⁵⁷ encontraron que la administración de PTX aumentó las concentraciones de Hb de 9.053 ± 0.9 g/dL a 9.98 ± 1.9 g/dL con una significancia estadística menor a la nuestra ($P=0.02$). La limitante de los dos estudios anteriores fue que en su diseño metodológico no realizaron aleatorización y no incluyeron grupo control como en nuestro trabajo. Al contrastar nuestros resultados con estudios que, al igual que el nuestro, incluyeron la aleatorización y grupo control (placebo) dentro de su diseño metodológico, tenemos lo siguiente: Juan Navarro y col,⁵¹ encontraron tras administrar 400mg de PTX por 6 meses, un aumento significativo de las concentraciones de Hb (9.9 ± 0.5 g/dL a 10.6 ± 0.6 g/dL) en contraste al grupo control, con una significancia estadística menor que la nuestra ($P<0.01$). Por su parte, David Johnson y col,¹⁰⁶ incluyeron a pacientes con ERC en estadio 4 y 5 (incluso en HD) con resistencia a la AEE a los cuales por espacio de 4 meses les administraron 400mg de PTX diariamente, observándose una diferencia significativa ($P=0.01$) en las concentraciones de Hb (10.6 g/dL a 11.0 g/dL). Por otro lado, se ha observado que la Vitamina C administrada oralmente,⁸⁹ mejora las concentraciones de Hb ($P=0.05$), Hematocrito ($P=0.05$), los requerimientos de AEE ($P=0.03$) y la Ferritina ($P=0.004$). A pesar de que el mecanismo de

acción de la Vitamina C en el metabolismo del hierro no se conoce por completo, estudios recientes demuestran que estimula la captación de hierro dependiente de transferrina. La Vitamina C actúa intra-celularmente a través de un mecanismo reductor en el ciclo endosomal de la transferrina. Aparentemente, la Vitamina C mantiene el ambiente reductor dentro de los endosomas donde el hierro es liberado de la transferrina, para luego ser transportado al depósito de ferritina.¹⁰⁷ La transferrina libre de hierro regresa a la membrana celular donde la Apo-transferrina es liberada para iniciar un nuevo ciclo. Este mecanismo de acción de la Vitamina C podría explicar el defecto metabólico que conduce a la anemia dependiente de deficiencia de la misma.¹⁰⁸

En nuestro estudio encontramos un incremento total de las concentraciones Hb de 1.9g/dL en el grupo de intervención, cifra mayor a lo reportado en cada uno de los estudios antes mencionados. Lo anterior, tal vez podría ser explicado por el efecto adicional que tiene la Vitamina C al asociarse con la PTX. Por otro lado, existen estudios que no demostraron el efecto de la PTX sobre las concentraciones de Hb. Mortazavi y col,¹⁰⁹ al estudiar el efecto de la PTX en pacientes con anemia en HD crónica, no encontraron diferencia significativa, esto podría ser explicado por que los pacientes incluidos en su trabajo, no se seleccionaron en base a la respuesta a los AEE y por lo tanto, el promedio de la dosis administrada fue inferior a la de nuestros pacientes. Además, no se evaluaron citocinas de inflamación y por lo tanto, no se determinó las condiciones inflamatorias de sus pacientes, por lo que la causa de la anemia de los pacientes estudiados, tal vez haya sido diferente a la inflamación crónica.

En nuestro trabajo, también estimamos el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre los biomarcadores que evalúan la cinética del hierro: Hierro, TSAT, Ferritina y Hefcidina en los pacientes con IRCT en HD y anemia asociada a la hiporrespuesta a la EPO- α . Nosotros observamos, un incremento significativo en las concentraciones séricas de Hierro en el grupo de intervención (P=0.035). Situación similar a la observada en el estudio de Mortazavi y col,¹⁰⁹ quienes evaluaron el efecto de la PTX sobre las concentraciones de hierro, encontrando una mejoría significativa superior a la nuestra (P=0.005).

En nuestro trabajo demostramos que la asociación de PTX y Vitamina C mejoró significativamente la TSAT de 23.63 ± 10.04 a $38.10 \pm 11.87\%$ con una P= <0.0001. Sin embargo, no se observó diferencia significativa en las concentraciones de Ferritina sérica en el grupo de intervención. Ferrari y col,⁵³ evidenciaron un incremento significativo de la

TSAT de 13 ± 3 a $20\pm 5\%$ en pacientes con ERC avanzada sin tratamiento sustitutivo renal, cuya significancia estadística fue inferior a la observada en nuestro trabajo ($P=0.003$) No obstante, al igual que en nuestro estudio no encontraron diferencia significativa de las concentraciones de Ferritina sérica. Por su parte, Manoch Rattanasompattiku y col,¹¹⁰ no observaron diferencias significativas en la TSAT ni en las concentraciones séricas de la Ferritina en el grupo al que se le administró PTX en pacientes con HD e hipoalbuminemia. En el estudio HERO,¹⁰⁶ no encontraron diferencia significativa en la TSAT ni en el Hierro sérico en pacientes con ERC (incluyendo en HD) con hiporrespuesta a la EPO.

La Hecpídina-25 evaluada en nuestro estudio, no se modificó en el grupo de intervención. Sin embargo, si disminuyó significativamente en el grupo control. El único trabajo que evalúa el efecto de la PTX sobre las concentraciones de Hecpídina-25 reportado en la literatura es el de Antunes y col,¹¹¹ quienes no encontraron diferencia significativa en los dos grupos incluidos en su trabajo en pacientes con IRCT y anemia en HD, a los que se le administró tres veces por semana 400mg de PTX. Situación diferente a la de nuestro estudio, en donde ésta misma dosis fue administrada diariamente. La disminución de la Hecpídina-25 en nuestro grupo control, podría ser explicada de la siguiente manera: la hecpídina es una hormona que tiene tamaño pequeño (2.8kD), su estructura es herméticamente plegada y posee pocos epitopes antigénicos.¹¹² Debido a lo anterior, no se ha establecido un método de análisis estandarizado para su evaluación clínica rutinaria. Pese a ello, el método que ha demostrado mayor sensibilidad es la espectrometría de masa; método que no estuvo al alcance de nosotros para su determinación. Por otro lado, el paciente con IRCT en HD tiene características clínicas y terapéuticas que condicionan una gran variabilidad (inflamación y la administración de AEE) y que pudieron interferir con la evaluación del inmuno-ensayo que nosotros utilizamos para su medición.¹¹³

En el presente trabajo también evaluamos el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre los biomarcadores de inflamación ($TNF\alpha$, IL-6 e IL-10) en los pacientes con IRCT en HD y anemia asociada a la hiporrespuesta a la $EPO\alpha$, donde encontramos los siguiente: Nosotros pudimos observar en nuestro trabajo el efecto anti- $TNF\alpha$ que tiene la asociación de PTX y Vitamina C. En el grupo de intervención se demostró una disminución significativa ($P=0.004$) de las concentraciones de $TNF\alpha$, en contraste con el grupo control. Similar a nuestros hallazgos, González-Espinoza y col,⁵⁵ encontraron que la PTX disminuye significativamente las concentraciones séricas del $TNF\alpha$ ($P=0.006$). Sin embargo, las concentraciones medias reportadas en su trabajo están muy por debajo a las

observadas en nuestros pacientes. Esto podría deberse a que en sus criterios de selección, a diferencia de los nuestros, no contemplaron a pacientes con IRCT y anemia con hiporrespuesta a la AEE, que con frecuencia el factor causal es la inflamación. Existen otros reportes donde se ha observado el efecto que tiene la PTX sobre las concentraciones séricas del TNF α similar a lo antes comentado.^{52 y 53} La disminución significativa de TNF α encontrada en nuestros pacientes posterior a la intervención farmacológica, puede explicar el incremento significativo de las concentraciones de Hb observadas. Existe evidencia de que las citocinas proinflamatorias (TNF α e IL-6) pueden afectar negativamente la eritropoyesis mediante la inhibición, tanto de la proliferación de las células progenitoras eritroides como del efecto anti-apoptótico de la EPO.^{31, 114}

En nuestro estudio encontramos que la asociación de PTX y Vitamina C no modificó las concentraciones séricas de la IL-6. En cambio, en el grupo control si se observó un incremento significativo de sus concentraciones, lo que podría explicar la tendencia a la significancia estadística en el agravamiento de la anemia que se observó en éste grupo. Dentro de los trabajos donde no se observa un cambio significativo en las concentraciones séricas de IL-6 en el grupo de intervención (PTX), tenemos al estudio AIONID¹¹⁰ donde reportan un aumento con tendencia cercana a la significancia (P=0.09) en el grupo donde se le administro PTX en pacientes en HD. Paolo Ferrari y col,⁵³ por su parte, demostraron que la PTX se asoció a la disminución de las concentraciones séricas de IL-6 de manera significativa. La IL-6 participa en el aumento de la transcripción de la hepcidina, hormona de reciente descubrimiento que orquesta la homeostasis del hierro. Su incremento transcripcional y por ende su elevación en las concentraciones sanguíneas, provoca la degradación lisosómica de la única proteína exportadora de hierro (ferroportina) conocida, lo que se traduce en el secuestro de hierro dentro del sistema retículo endotelial, dando como resultado a una disminución en la biodisponibilidad del mismo para la eritropoyesis.¹¹² El mecanismo fisiopatológico por medio del cual la IL-6 induce la transcripción de hepcidina en los pacientes con IRCT es por su facultad de activar la proteína transductora de señales y activadora de la transcripción tipo 3 (STAT3), vía principal que asocia el efecto de la inflamación con la regulación de la transcripción de hepcidina en el hepatocito.¹¹⁵ En nuestro trabajo pudimos determinar que la asociación de PTX y Vitamina C no tiene efecto sobre la IL-6. Sin embargo, su administración pudiera evitar el incremento de las concentraciones de ésta lo cual pudiera traducirse en una mayor

alteración en la cinética del hierro lo que podría afectar la eritropoyesis agravando el estado de anemia.

En este trabajo se evaluó el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre las concentraciones de la IL-10 en pacientes con IRCT en HD y anemia asociada a la hiporrespuesta a la EPO α , no encontrando diferencia significativa en el grupo de intervención. La IL-10 es una citocina inmunorreguladora que tiene la función de inactivar el sistema que produce citocinas proinflamatorias, además se le ha encontrado propiedades antitrombóticas y antiescleróticas.¹¹⁶ Nuestros resultados sugieren que el efecto antiinflamatorio de la PTX y Vitamina C, no modifica las concentraciones de IL-10 en pacientes con IRCT en HD con anemia asociada a la hiporrespuesta a la EPO α .

EL Factor Inducido por Hipoxia (HIF), es una proteína heterodimérica que pertenece un grupo de factores de transcripción sensibles a hipoxia. Participa en la activación de diferentes factores proangiogénicos, lo que da como resultado la formación de vasos sanguíneos y el restablecimiento del suministro de oxígeno y nutrientes a nivel tisular.¹¹⁷ Existe evidencia reciente de que las concentraciones del HIF-2 α están aumentadas en los pacientes con HD crónica y que este incremento correlaciona con biomarcadores de estrés oxidativo.¹¹⁸ En nuestro trabajo, al evaluar el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre el HIF-2 α , no se encontró diferencia significativa en contraste con el grupo control.

La evaluación de la Calidad de Vida ha surgido como una herramienta útil al estudiar la eficacia de una terapia médica. También se ha mostrado como un componente importante en la toma de decisión costo-beneficio. La aplicación práctica del componente de Calidad de Vida se observa frecuentemente en estudios sobre enfermedades crónicas como la DM2 y la ERC. El resultado de un tratamiento médico puede tener resultados tanto positivos como negativos y un incremento en la expectativa de vida puede perder sentido, si no viene acompañado de un incremento en la Calidad de Vida. Actualmente existen numerosos mecanismos para evaluar la Calidad de Vida, los denominados genéricos o no específicos y los específicos para una determinada enfermedad.¹¹⁹ Nosotros evaluamos el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C sobre la Calidad de Vida a través de la encuesta corta de salud, Short-Form Health Survey 36 items (SF-36). No existen estudios donde determinen el efecto de la PTX y Vitamina C sobre la calidad de vida de los pacientes con anemia asociada a la hiporrespuesta a los AEE e IRCT en HD. Se sabe, que el deterioro de la calidad de vida en los pacientes con HD crónica está asociada con un incremento en la mortalidad y complicaciones. Se conocen actualmente, factores que

deterioran aún más la calidad de vida en los pacientes con IRCT. Tal es el caso de la edad, el género, el tiempo en HD y la anemia.^{119 Y 120} En nuestro estudio, determinamos los puntajes promedio de cada dominio que conforma el Test SF-36 en nuestros pacientes, los cuales son más altos que lo reportado por Bayoumi y col,¹²⁰ en el 2013. Posterior a la administración de PTX y Vitamina C observamos que el dominio que se modificó significativamente fue el Rol Físico(P=0.05). Al final del estudio, encontramos que en el grupo de intervención se obtuvieron mayores puntajes en diferentes dominios en contraste con el grupo control, tal es el caso de la Función Física (P=0.006), el Rol Físico (P=0.002) y Salud General (P=0.014). Dentro de los dominios que mostraron una tendencia a la mejoría significativa fueron: Vitalidad (P=0.086) y Función Social (P=0.053). DeOreo y col,¹²¹ evidenciaron que la disminución de los dominios que evalúan el componente físico se asocia con el incremento de la tasa de hospitalizaciones y mortalidad. Cleallan y col,¹²² reportaron que la calidad de vida es un factor de riesgo para muerte subsecuente en pacientes con diálisis de reciente inicio. Con lo anterior, se demuestra que la asociación de PTX y Vitamina C podría ser una opción para mejorar los dominios de Rol Físico, Función Física y Salud General que componen el Test de Calidad de Vida SF-36, lo que podría traducirse en un impacto positivo en la tasa de mortalidad y hospitalizaciones en los pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α en pacientes con IRCT en HD. Esta mejoría podría estar dada, por el efecto que tiene la misma asociación farmacológica por nosotros propuesta, en el incremento significativo de la Hb y la disminución significativa del TNF α . Hasta este momento, la Hb es un elemento crítico para el mantenimiento de la Calidad de Vida en los pacientes en diálisis que cursan con anemia. En el presente estudio al igual que otros similares se ha podido establecer un incremento en las concentraciones de hemoglobina, asociada a los cambios en algunos dominios del Test SF-36. Sin embargo, existe controversia sobre los niveles blanco de hemoglobina o bien la dosis de AEE que se deben alcanzar para mejoran sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, esto debido a que se han reportado incrementos en la morbilidad y la mortalidad en pacientes con ERC tratados con AEE que alcanzaron niveles altos de Hb.^{123 y 124} Más aún, reportes sugieren que niveles altos de Hb en pacientes en tratamiento con AEE no están asociados a una mejora en su Calidad de Vida.¹²⁴ Sin embargo, prevalece el concepto que sugiere que existe una relación positiva entre los niveles de Hb alcanzados y varios componentes o dominios de calidad de vida, y que los mas altos niveles en los dominios del test se cumplen cuando se alcanza una Hb de entre 11 y 12%, que coincide con las recomendaciones establecidas en las principales guías para el manejo de pacientes

que cursan con anemia en HD.² Aparentemente existen también factores adicionales como la percepción de la enfermedad por parte de los pacientes en HD que puede variar con respecto al tiempo de duración y tipo de tratamiento, principalmente en aquellos pacientes con IRCT.¹²⁵

Por último, nosotros evaluamos el efecto de la asociación de PTX y Vitamina C en pacientes con anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α sobre la grasa y masa muscular corporal. En nuestro trabajo pudimos observar que los pacientes seleccionados, presentaron cifras bajas tanto de grasa corporal como de masa muscular en ambos grupos. Esto se debe a que los pacientes con IRCT en HD, con frecuencia tienen una ingesta baja calórica que los conduce a la desnutrición. Dentro de los factores que con mayor frecuencia participan en esta condición es la anorexia. Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que explican su presencia, donde podemos destacar a la inflamación crónica. La inflamación en el paciente con IRCT conduce al incremento del gasto energético basal, a la pérdida de masa muscular y al estrés oxidativo celular.¹²⁵ En el presente estudio se observó que posterior a la intervención farmacológica (PTX y Vitamina C), aumentó significativamente la masa muscular. Esto lo podríamos explicar debido a que la asociación de PTX y Vitamina C mejoró parámetros claves que probablemente influyeron contundentemente sobre el aumento de la masa muscular como el incremento de las concentraciones de Hb y la disminución del TNF α . En el grupo control, se observaron factores que participaron negativamente como la tendencia al deterioro de las concentraciones de Hb y el aumento significativo de las concentraciones de IL-6. El incremento significativo de la masa muscular observado en el grupo de intervención se podría disminuir la tasa de mortalidad.¹²⁶

12. CONCLUSIONES

Este estudio corrobora la prevalencia alta de anemia en pacientes con HD crónica y la deficiencia funcional de hierro fue la más frecuente. Dentro de las causas más importantes de ERC, tenemos a la DM2 y las de causa desconocida. La característica morfológica de anemia en nuestra población estudiada fue anemia normocítica normocrómica. Menos del 4% de los pacientes que reciben EPO α presentan resistencia a la misma.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar el efecto de la PTX a dosis de 400 mg y Vitamina C a dosis de 300 mg administrados por espacio de 4 meses sobre la anemia asociada a hiporrespuesta a la EPO α en pacientes que sufren IRCT en HD. Partiendo de lo anterior, se necesitó evaluar el efecto de la asociación de los fármacos propuestos en diferentes variables que nos ayudaron a explicar el fenómeno hipotetizado.

- ❖ El efecto de la asociación de PTX y Vitamina C no incidió en la dosis de EPO α por kilogramo de peso administrado semanalmente.
- ❖ La asociación de PTX y Vitamina C mejoró significativamente las concentraciones de Hemoglobina a los 4 meses de tratamiento.
- ❖ La asociación de PTX y Vitamina C disminuyó significativamente las concentraciones séricas del TNF α , y aumentó significativamente las concentraciones séricas del Hierro y TSAT. Sin embargo, no se observó modificación significativa sobre las concentraciones de IL-10, IL-6, Ferritina, HIF2 α y Hepsidina.
- ❖ La asociación de PTX y Vitamina C mejoró significativamente algunos dominios del Test de Calidad de Vida SF-36 como el Rol Físico, Salud Física y Salud General.
- ❖ La asociación de PTX y Vitamina C incrementó significativamente la Masa Muscular Corporal. No se observó modificación significativa en la Grasa Corporal.

13. PERSPECTIVAS

La anemia es una complicación muy frecuentes en los pacientes en HD crónica (la prevalencia actual en nuestro medio fue del 86.6%). La necesidad de encontrar opciones terapéuticas que coadyuven en el tratamiento de la anemia en pacientes con hiporrespuesta a los AEE es de suma importancia, debido a que los pacientes con esta condición están expuestos a una tasa más alta de morbimortalidad que la población de pacientes con IRCT en HD sin anemia.

Nosotros propusimos en nuestro estudio la asociación de PTX y Vitamina C como una opción en el tratamiento de la anemia asociada a la hiporrespuesta a la EPO α en el paciente con HD crónica. Sin embargo, sería de utilidad poder discernir si el efecto de los fármacos propuestos por separado, se comporta de la misma manera que el observado en nuestro trabajo o si la asociación mejora los resultados que de manera separada.

Este estudio, además, abre las puertas para que se diseñen nuevos protocolos que tengan como objetivo evaluar nuevos biomarcadores que tengan menor variabilidad en los pacientes con IRCT en HD.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;3 (1):1-150.
2. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Update of hemoglobin target. *Am J kidney Dis* 2007;50(3):471-530.
3. Locatelli F, Nissenson A, Barrett B. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2008;74: 1237-1240.
4. Guía de Práctica Clínica Evaluación, diagnóstico y tratamiento de anemia secundaria a Enfermedad Renal Crónica, México; Secretaria de Salud, 2010.
5. Mayani H, Flores-Figueroa E, Pelayo R, et al. Hematopoyesis. *Cancerología* 2007;2:95-107.
6. Dunn A, Donnelly S. The role of the kidney in blood volume regulation: the kidney as a regulator of the hematocrit. *Am J Med Sci.* 2007 Jul;334(1):65-71.
7. Bachmann S, Le Hir M, Eckardt KU, et al. Colocalization of erythropoietin mRNA and ecto-5'-nucleotidase immunoreactivity in peritubular cells of rat renal cortex indicates that fibroblasts produce erythropoietin. *J Histochem Cytochem* 1993; 41:335-341.
8. Pan X, Suzuki N, Hirano I, et al. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *Plos One* 2011;6(10):1-11.
9. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992;12:5447-5454.
10. Wang GL, Semenza GL. Characterization of hypoxia-inducible factor 1 and regulation of DNA binding activity by hypoxia. *J Biol Chem* 1993;268:213-215.
11. Beck I, Weinmann R, Caro J. Characterization of hypoxia-responsive enhancer in the human erythropoietin gene shows presence of hypoxia-inducible 120-kD nuclear DNA-binding protein in erythropoietin-producing and nonproducing cells. *Blood* 1993;82:704-711.
12. Rankin EB, Biju MP, Liu Q, et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. *J Clin Invest* 2007;117:1068-1077.
13. Rolfs A, Kvietikova I, Gassmann M, et al. Oxygen-regulated transferrin expression is mediated by hypoxia-inducible factor-1 *J Biol Chem* 1997 272: 20055-20062.

14. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117:1926-1932.
15. Martin KJ, González EA. Vitamin D supplementation in CKD. *Clin Nephrol* 2011;75(4):286-293.
16. Gaweda AE, Goldsmith LJ, Brier ME, et al. Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:576–581.
17. Hudson JQ. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: focus on clinical consequences and vitamin D therapies. *Ann Pharmacother* 2006;40(9):1584-1593.
18. Tsubakihara Y, Nichi S, Akiba T, et al. 2008 Japanese Society for Dialysis Therapy: guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2010;14(3):240-275.
19. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. *Semin Nephrol* 2006; 26: 261–268.
20. Davis SL, Littlewood TJ. The investigation and treatment of secondary anaemia. *Blood Rev* 2012;26:65–71.
21. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Hyporesponsiveness to erythropoietin therapy in hemodialyzed patients: potential role of prohepcidin, hepcidin, and inflammation. *Ren Fail* 2009;31:544–548.
22. Babitt JL, Lin HY. Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. *Am J Kidney Dis* 2010;55:726–741.
23. Uehata T, Tomosugi N, Shoji T, et al. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:1076–1083.
24. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA síndrome). *Nephrol Dial Trasplant* 2000;15:953-950.
25. Cheadle EJ, Sheard V, Rothwell DG, et al. Differential role of Th1 and Th2 cytokines in autotoxicity driven by CD19-specific second-generation chimeric antigen receptor T cell in mouse model. *J Immunol* 2014; 192(8):3654-3665.

26. Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, et al. Production of interleukin 6, tumor necrosis factor alfa and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995;47:559-565.
27. Costa E, Pereira BJ, Rocha-Pereira P, et al. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008;28(49):677-683.
28. Del Vecchio L, Pozzoni P, Andrulli S, et al. Inflammation and resistance to treatment with recombinant human erythropoietin. *J Ren Nutr* 2005;15:137-141.
29. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al. Effect of malnutrition inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:761–773.
30. Dmitrieva O, de Lusignan S, Macdougall IC, et al. Association of anaemia in primary care patients with chronic kidney disease: cross sectional study of quality improvement in chronic kidney disease (QICKD) trial data. *BMC Nephrology* 2013;14:24-33.
31. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, et al. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN-gamma, TNF-alpha, IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1776–1784.
32. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992;79:1987–1994.
33. Locatelli F, Covic A, Eckardt K, et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:348-354.
34. Cabrera-Garcia L, Ruíz Antoran B, Sancho-López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sis Nac Salud* 2009;33:3-9.
35. Schroer RH. Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug. *Angiology* 1985;36:387–398
36. Gonzales-Amaro R, Portales-Pérez D, Baranda L, et al. Pentoxifylline inhibits adhesion and activation of human T lymphocytes. *J Immunol* 1998;161:65–72.
37. Rosenthal LA, Taub DD, Moors MA, et al. Methylxanthine-induced inhibition of the antigen and superantigen specific activation of T and B lymphocytes. *Immunopharmacology* 1992;24:203–217.

38. Saez-Llorens X, Ramilo O, Mustafa MM, et al. Pentoxifylline modulates meningeal inflammation in experimental bacterial meningitis. *Antimicrob. Agent Chemother* 1990;34:837–843.
39. Modzelewski B, Czarnecki P, Market R. The influence of pentoxifylline on the course of experimental peritonitis. *Pol Merkur Lekarski* 2004;16(94):348-351.
40. Schwarz A, Krone C, Trautinger F, et al. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol* 1993;101:549–552.
41. Anaya JM and Espinoza LR. Hypothesis: is there a place for pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis? *Rev Bras Reumatol* 1993;33:195–198.
42. Rott O, Cash E, Fleischer B. Phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline, a selective suppressor of T helper type 1 but not type 2 associated lymphokine production, prevents induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats. *Eur J Immunol* 1993; 23:1745–1751.
43. Josaki K, Contrino J, Kristie J, et al. Pentoxifylline induced modulation of human leukocyte function in vitro. *Am J Pathol* 1990;136:623-630.
44. Neuner P, Klosner G, Schauer E, et al. Pentoxifylline in vivo down-regulates the release of IL-1, IL-6, IL-8 and tumour necrosis factor by human peripheral blood mononuclear cells. *Immunology* 1994;83:262-267.
45. Marcinkiewicz J, Grabowska A, Lauterbach R, et al. Differential effects of pentoxifylline, a non-specific phosphodiesterase inhibitor, on the production of IL-10, IL-12 p40 and p35 subunits by murine peritoneal macrophages. *Immunopharmacology* 2000;49:335–343
46. Fernandez JL, de Oliveira RTD, Mamoni RL, et al. Pentoxifylline reduces pro-inflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease a randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2008; 196:434–442
47. Harris E, Schulzke SM, Patole SK. Pentoxifylline in preterm neonates. A systematic review. *Pediatr Drugs* 2010;12:301–311.
48. Nieder C, Zimmermann FB, Adam M, et al. The role of pentoxifylline as a modifier of radiation therapy. *Cancer Treat Rev* 2005;31:448–455.
49. Gallardo JM, Carmen-Prado UM, Amato D, et al. Inflammation and oxidative stress markers by pentoxifylline treatment in rats with chronic renal failure and high sodium intake. *Arch Med Res* 2007;38:34-38.
50. [Leyva-Jiménez R](#), [Rodríguez-Orozco AR](#), [Ortega-Pierres LE](#), et al. Effect of pentoxifylline on the evolution of diabetic nephropathy. *Med Clin* 2009;132:772-778.

51. Navarro J, Mora C, García J, et al. Effects of Pentoxifylline on the Haematologic Status in Anaemic Patients with Advanced Renal Failure. *Scand J Urol Nephrol* 1999;33:121–125.
52. Cooper A, Mikhail A, Lethbridge MW, et al. Pentoxifylline improves hemoglobin levels in patients with erythropoietin resistant anemia in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1877–1882.
53. Ferrari P, Mallon D, Trinder D, et al. Pentoxifylline improves haemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2010;15: 344–349.
54. Goicoechea M, García de Vinuesa S, Quiroga B, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory parameters in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *J Nephrol* 2012;25: 969-975.
55. González-Espinoza L, Rojas-Campos E, Medina-Pérez M, et al. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2023–2028
56. Mora-Gutiérrez J, Ferrer-Nadal A, García-Fernández N. Effect of pentoxifylline on anaemia control in haemodialysis patients: retrospective observational case-control study. *Nefrologia* 2013; 33 (suppl 4):524-531
57. Mohammadpour AH, Nazemian F, Khaiat MH, Tafaghodi M, Salari P, Charkazi S, et al. Evaluation of the effect of pentoxifylline on erythropoietin-resistant anemia in hemodialysis patients. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia.* 2014; 25(1):73–8.
58. Attallah N, Osman-Malik Y, Frinak S, et al. Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(suppl 4):644-654.
59. Keven K, Kutlay S, Nergizoglu G, et al. Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41(suppl 6):1233-1239
60. Sezer S, Ozdemir FN, Yakupoglu U, et al. Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients. *Artif Organs.* 2002; 26 (suppl 4):366-370.

61. Deira J, Diego J, Martinez R, et al. Comparative study of intravenous ascorbic acid versus low-dose desferrioxamine in patients on hemodialysis with hyperferritinemia. *J Nephrol*. 2003;16 (suppl 5):703-709.
62. Chan D, Irish A, Dogra G. Efficacy and safety of oral versus intravenous ascorbic acid for anaemia in haemodialysis patients. *Nephrology(Carlton)* 2005;10: 336-340.
63. Raimann JG, Levin NW, Craig RG, Sirover W, Kotanko P, Handelman G. Is vitamin C intake too low in dialysis patients? *Semin Dial*. 2013 Jan-Feb;26(1):1-5.
64. Giancaspro V, Nuzziello M, Pallotta G, et al. Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial. *J Nephrol*. 2000;13: 444-449.
65. Deved V, Poyah P, James M, et al. Ascorbic Acid for Anemia Management in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:1089-1097.
66. Bridges KR. The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin. *J Biol Chem* 1986;261:14273–14277.
67. Richter A, Kuhlmann MK, Seibert E, et al. Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2058–2063.
68. Finkelstein FO1, Juergensen P, Wang S, et al. Hemoglobin and plasma vitamin C levels in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2011;31:74–79.
69. Raimann JG, Levin NW, Craig RG, Sirover W, Kotanko P, Handelman G. Is vitamin C intake too low in dialysis patients?. *Semin Dial*. 2013 Jan-Feb;26(1):1-5.
70. Zúniga D, Genny T, Carrillo-Jiménez M, et al. Evaluación del estado de salud con la Encuesta SF-36: resultados preliminares en México. *Salud Pública de México* 1999; 41:110-118.
71. Wu AW, Fink NE, Marsh-Manzi JVR, et al. Changes in quality of life during hemodialysis and peritoneal dialysis treatment: generic and disease specific measures. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 743-753
72. Kalantar-Zadeh KK, Kopple JD, Block G, et al. Association among SF-36 quality of life measures and nutrition, hospitalization and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2797-2806
73. Yusop N, Mun C, Shariff Z, et al. Factors Associated with Quality of Life among Hemodialysis Patients in Malaysia. *PloS One* 2013; 8: 84152-84153.

74. U.S. Renal Data System: USRDS, Anual Data: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD;2009.
75. Cusumano AM, González MC. Chronic Kidney disease in Latin América: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:594-600.
76. García-García G, Monteon-Ramos JF, García-Bejarano A. Renal Replacement therapy among disadage population in México: a report from Jalisco Dialysis and transplant Registry (REDJAL). *J Kidney Int* 2005;68(suppl):S58-61.
77. Amato D, Álvarez C, Castan R, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican Population. *Kidney Int* 2005;97:11-17.
78. Informe al Ejecutivo Federal y al Congreso de la Unión sobre la Situación Financiera y los Riesgos del Instituto Mexicano del Seguro Social 2013-2014. Instituto Mexicano del Seguro Social: Informe sobre el Entorno Económico, Epidemiológico, Demográfico y Social. 1ª ed. México: Instituto Mexicano del Seguro Social 2014.
79. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCulloch PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005 67:1483-1488.
80. Robinson BE. Epidemiology of chronic kidney disease and anemia. *J Am Med Dir Assoc* 2006;7(suppl):53-56.
81. Zakai NA, Kats R, Hirsch C. A prospective study of anaemia, status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2214-2220.
82. Sirover WD1, Siddiqui AA, Benz RL. Beneficial hematologic effects of daily oral ascorbic acid therapy in ESRD patients with anemia and abnormal iron homeostasis: a preliminary study. *Ren Fail* 2008;30(9):884-889.
83. Catañedo DL. Investigación Clínica. 3rd ed. México: Nueva editorial Interamericana; 1987.
84. Martin A. Bioestadística para las Ciencias de la Salud. 4nd ed. México: Ediciones Norma; 1999.
85. ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL (AMM). Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones con seres humanos. 59a Asamblea General, Seúl, Corea; 2008.
86. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. En: Ley General de Salud. México: Porrúa; 2000.

87. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf, consultado el 25 de julio del 2015).
88. Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PloS one* 2014; 9(1):e84943.
89. Afshar R, Sanavi S, Salimi J and Ahmadzadeh M. Hematological Profile of Chronic Kidney Disease (CKD) Patients in Iran, in pre-dialysis Stages and after Initiation of Hemodialysis. *Saudi Kidney Dis Transpl* 2009; 20(1):368-371.
90. Raj DS, Dominic EA, Pai A, Osman F, Morgan M, Pickett G, Shah VO, Fernando A, Moseley P. Skeletal muscle, cytokines, and oxidative stress in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;68(5):2338-2344.
91. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(10):1631-1634.
92. Garibotto G, Sofia A, Procopio V, Villaggio B, Tarroni A, Cappelli V, Gandolfo MT, Aloisi F, De Cian F, Sala MR, Verzola D. Peripheral tissue release of interleukin-6 in patients with chronic kidney diseases: effects of end-stage renal disease and microinflammatory state. *Kidney Int* 2006;70(2):384-390.
93. [SIGMA Type 2 Diabetes Consortium](#), [Williams AL](#), [Jacobs SB](#), [Moreno-Macías H](#), [Huerta-Chagoya A](#), [Churchhouse C](#), [Márquez-Luna C](#), [García-Ortíz H](#), [Gómez-Vázquez MJ](#), [Burt NP](#), [Aguilar-Salinas CA](#), [González-Villalpando C](#), [Florez JC](#), [Orozco L](#), [Haiman CA](#), [Tusié-Luna T](#), [Altshuler D](#). Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico. *Nature* 2014;506(7486):97-101.
94. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001;24(3):495-499.
95. Al-Khoursy S, Afzale B, Shah N, Covic A, Thomas S, Goldsmith DJ. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney disease-prevalence and predictor. *Diabetologia* 2006;49(6):1183-1189
96. Kraze FF, Kengne AP, Mambap AT, Halle MP, Mbanya Dand Ashuntantang G. Anemia in patients on chronic hemodialysis in Cameroon: prevalence, characteristics and management in low resources setting. *Afr Health Sci* 2015;15(1): 253-260.

97. Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort –Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz P, Vallés-Prats M, Coll-Piera E, Galcerán-Gui J. Prevalence of anaemia and its clinical management in patients with stages 3-5 chronic kidney disease not on dialysis in Catalonia: MICENAS I study. *Nefrología* 2014;34(2): 189-198.
98. Bureo JC, Arévalo JC, Anton J, Andrados G, Jiménez Morales J and Robles NR. Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol Nutr* 2015;15: S1575.
99. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R and Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013,28(7):1672-1679.
100. Suega K, Bakta M, Dharmayudha TG, Lukman JS and Suwitra K. Profile of anemia in chronic renal failure patients: comparison between predialyzed and dialyzed patients at the Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Sanglah Hospital, Denpasar, Bali, Indonesia. *Acta Med Indones* 2005;37(4):190-194
101. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial* 2004;17(6):432-437.
102. Agarwal R, Davis JL, Smith L. Serum Albumin Is Strongly Associated with Erythropoietin Sensitivity in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Jan; 3(1): 98–104.
103. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008; 74(6):791–8.
104. Belloc F, Jaloustre C, Dumain P, Lacombe F, Lenoble M, Boisseau MR: Effect of pentoxifylline on apoptosis of cultured cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 25(supp 2):S71–S74,
105. Freitas JP, Filipe PM. Pentoxifylline: A hydroxyl radical scavenger. *Biol Trace Elem Res* 1995;47:307–311.
106. Johnson DW, Pascoe EM, Badve SV, Dalziel K, Cass A, Clarke P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pentoxifylline on erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness in anemic patients with CKD: the Handling Erythropoietin Resistance With Oxpentifylline (HERO) trial. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015; 65.
107. D.R. Richardson DR, Lane DJR, Becker EM, Huang M, Whitnall M, Rahmanto YS, Sheftel AD, and Ponka P. Mitochondrial iron trafficking and the integration of iron

- metabolism between the mitochondrion and cytosol. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107;10775–10782.
108. Lane DJ and Richardson DR. The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: much more than just enhanced iron absorption. *Free Radic Biol Med.* 2014;75:69-83.
109. Mortazavi M, Seyrafiyan S, Taheri S, Nasiri R, Dolatkah S, Naini AE, et al. Role of pentoxifylline in treatment of anemic patients suffering chronic hemodialysis: a randomized clinical trial. *Med Arh.* 2012; 66 (2):84–6.
110. Rattanasompattikul M, Molnar MZ, Lee ML, Dukkipati R, Bross R, Jing J, et al. Anti-Inflammatory and Anti-Oxidative Nutrition in Hypoalbuminemic Dialysis Patients (AIONID) study: results of the pilot-feasibility, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2013; 4(4):247–257.
111. Antunes SA, Vilela RQ, Vaz JD, Canziani MEF. Pentoxifylline does not alter the concentration of hepcidin in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis. *International journal of artificial organs* 2014; 37(7):521–528.
112. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306:2090–2093.
113. Ford BA, Eby CS, Scott MG and Coyne DW. Intra-individual variability in serum hepcidin precludes its use as a marker of iron status in hemodialysis patients. *Kidney International* 2010;78:769-773.
114. Kanbay M, Perazella MA, Kasapoglu B et al. Erythropoiesis stimulatory agent-resistant anemia in dialysis patients: review of causes and management. *Blood Purif* 2010; 29:1–12
115. Lee P, Peng H, Gelbart T et al. Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 1906–1910.
116. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal HU, Eyiletten T, Oguz Y, Sari S, Carrero JJ, Stenvinkel P, Covic A, Kanbay M. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jul;9(7):1207-1216.
117. Yee Koh M, Spivak-Kroizman TR, Powis G: HIF-1 regulation: not so easy come, easy go. *Trends Biochem Sci* 2008, 33(11):526–534.

118. Hamed EA, El-Abaseri TB, Mohamed AO, Ahmed A, El-Metwally TH: Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study. *BMC Nephrology* 2012 13:136.
119. Edgell ET, Coons SJ, Carter WB. et.al. A review of health-related quality-of-life measures used in end-stage renal disease. *Clin Ther* 1996;18:887-983
120. Bayoumi M, Al Harbi A, Suwaida A, Ghonaim M, Wakee JA and Mishkiry A. Predictors of Quality of Life in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(2):254-259.
121. DeOreo PB: Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997, 30(2):204-212.
122. McClellan WM, Anson C, Birkeli K, Tuttle E: Functional status and quality of life: Predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 44: 83–89, 1991.
123. Apostolou T, Hutchison AJ, Boulton AJ, Chak W, Vileikyte L, Uttley L, Gokal. Quality of life in CAPD transplant and chronic renal failure patients with diabetes. *Ren Fail* 2007;29:189–197.
124. Pugh-Clarke K, Naish PF, Mercer TM. Quality of life in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2006;32:167–171
125. Jansen DL1, Heijmans MJ, Rijken M, Spreeuwenberg P, Grootendorst DC, Dekker FW, Boeschoten EW, Kaptein AA, Groenewegen PP. Illness perceptions and treatment perceptions of patients with chronic kidney disease: different phases, different perceptions?. *Br J Health Psychol* 2013;18(2):244-62.
126. Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, Ikizler TA, Kalantar-Zadeh K, Kaysen G and et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *Journal of Renal Nutrition* 2013;23(2):7-90.
127. Gracia-Iguacel C, González-Parra E, Pérez-Gómez MV, Mahíllo I, Egido J, Ortíz A y Carrero JJ. Prevalence of protein-energy wasting syndrome and its association with mortality in haemodialysis patients in a centre in Spain. *Nefrologia* 2013;33(4):495-505.

15. ANEXOS 1

1.- En general, usted diría que su **salud** es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2.- ¿Cómo diría que es su **salud actual**, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5.- Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco

- 3 No, no me limita nada
7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada
12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?
- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

- 13.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 Sí
- 2 No
- 14.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
- 1 Sí
- 2 No
- 15.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 Sí
- 2 No
- 16.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- 1 Sí
- 2 No
- 17.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
- 2 No
- 18.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
- 2 No
- 19.- Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
- 2 No

20.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

21.- ¿Tuvo **dolor** en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de **vitalidad**?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy **nervioso**?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan **bajo de moral** que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **calmado y tranquilo**?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo **mucha energía**?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **desanimado y triste**?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez

- 6 Nunca
- 29.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió **agotado**?
- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca
- 30.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió **feliz**?
- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca
- 31.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió **cansado**?
- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca
- 32.- Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?
- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

- 33.- Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.
- 1 Totalmente cierta

- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34.- Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35.- Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36.- Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL GENERAL REGIONAL NÚMERO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA
EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Nombre del estudio: “EFECTO DE PENTOXIFILINA Y VITAMINA C EN PACIENTES
CON ANEMIA RENAL”**

Lugar y fecha: Morelia, Michoacán _____ de _____ del _____

YO _____
_____ de _____ años de edad, derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro
Social, con número de afiliación _____ y con domicilio en la
Calle _____ Número exterior _____ Número de
interior _____ Colonia _____ C.P. _____

Población _____ Municipio _____ Estado _____

	No acepto participar en este estudio
	Si acepto participar en este estudio

.....en forma VOLUNTARIA y sin tener presiones de ningún tipo por parte de
persona alguna o Institución, para participar en el proyecto de investigación titulado:“EFECTO DE
PENTOXIFILINA Y VITAMINA C EN PACIENTES CON ANEMIA RENAL”

Número de registro:

Justificación: La anemia es una complicación frecuente en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica. El impacto que tiene la anemia sobre los pacientes es grave y su presencia predispone a muerte, aumento en el número de hospitalizaciones y deteriora la calidad de vida. La anemia en estos pacientes se llama anemia renal y se están probando algunos medicamentos que pueden ayudar a combatir esta complicación.

Objetivos del estudio: Saber cuál es el efecto de la combinación de dos medicamentos: Pentoxifilina y Vitamina C en pacientes con anemia renal.

Procedimientos: Los medicamentos Pentoxifilina y/o la Vitamina C podrían tener la posibilidad de mejorar las concentraciones de hemoglobina y por consiguiente mejorar el estado de anemia. Todos los participantes se colocarán en cuatro grupos. Al grupo 1 se le administrará la combinación de Pentoxifilina y Vitamina C; al grupo 2 se le administrará pentoxifilina únicamente; al grupo 3 se les proporcionará vitamina C únicamente y al grupo 4 se le administrará placebo que es solo azúcar. En caso de pertenecer al grupo 4 y que el medicamento demuestre ser efectivo, se le administrará el tiempo que sea necesario al concluir el estudio. Se le ha explicado que su participación consistirá en la toma de muestra de sangre que posteriormente se enviará para analizarla al laboratorio y proceder a realizar una biometría hemática y serie roja (para medir la anemia), estudiar el estado del hierro en su organismo (transferrina, saturación de transferrina y ferritina) entre otros estudios. Estos estudios de sangre se realizarán al iniciar el tratamiento, a los dos meses de iniciar el tratamiento y al término del tratamiento.

Posibles riesgos y molestias: Se le ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación en el estudio.

Pentoxifilina	<i>POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS: Intolerancia gástrica, opresión gástrica, sensación de plenitud, náuseas, vómitos o diarreas; sofocos; dolor torácico, mareos, alergia y anafilaxia.</i> <i>CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al medicamento, hemorragia grave, infarto miocardio reciente</i>
Vitamina C	EFECTOS SECUNDARIOS: Intolerancia gástrica, pérdidas fecales, diarrea, formación de cálculos, alergia. CONTRAINDICACIONES: Embarazo (dosis > 100 mg), alergias a medicamentos, formación de cálculos; dosis altas: Insuficiencia renal.
Placebo	Efectos secundarios: Alergias.

En caso de presentar efectos secundarios mínimos se reducirá la dosis por una semana para posteriormente incrementarla a la dosis normal. En caso de persistir o de presentar efectos secundarios serios se suspenderá el tratamiento y se le enviará con el médico encargado de atender a los pacientes participantes en caso de eventos adversos o complicaciones por la anemia, que es el Nefrólogo Saúl Barajas González con teléfono móvil 4431-42-67-56 y el cual se encuentra adscrito al HGRN^o1, en el turno matutino.

Posibles beneficios que obtendrá al participar en el estudio: No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted. Los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas con anemia asociada a insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Tomar los medicamentos (pentoxifilina y vitamina C) puede mejorar la anemia en pacientes con insuficiencia renal que se están hemodializando y esto podría mantener la dosis de su medicamento (eritropoyetina) o incluso disminuirla lo que podría mejorar su calidad de vida.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Nos comprometemos a darle toda la información oportuna sobre cualquier procedimiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. En caso de no responder al tratamiento que se le ofrece en este estudio, se le canalizará al servicio de Nefrología para su manejo. Si durante el proyecto se conocen alternativas nuevas de tratamiento de su enfermedad, estamos comprometidos a informarlo a usted y brindarle las facilidades para que tenga acceso a este nuevo tratamiento, incluso si su decisión implica el abandonar el presente protocolo.

Participación o retiro: Usted tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto y sin afectar de ninguna manera sus derechos como trabajador.

Privacidad y confidencialidad: La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

En caso de colección de material biológico

	No autorizo que se tome la muestra.
	Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.
	No autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudio futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico: Ambos medicamentos (Pentoxifilina y Vitamina C se encuentran en el cuadro básico de primer nivel de atención por lo que su disponibilidad es amplia.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Rafael Medina Navarro, Tel.Cel. 4433785044

Colaboradores:

Tel. Cel. 4432731993 (Dr. Corona Candelas Itzia Ileri, investigador principal)

Tel. Cel. 4431426756 (Dr. Saúl Barajas Gonzalez, Nefrólogo)

Tel. Cel. 4431802719 (Dr. Sergio Gutierrez Castellanos)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:

Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º

piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D. F; CP 06720.

Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico:

comision.etica@imss.gob.mx

“EFECTO DE PENTOXIFILINA Y VITAMINA C EN PACIENTES CON ANEMIA RENAL”

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS:

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

FECHA DE ENTREVISTA:

NOMBRE	
EDAD CRONOLÓGICA	
GÉNERO	
NSS	
DIRECCIÓN	
TELÉFONO	
FECHA DE NACIMIENTO	
ESTADO CIVIL	
OCUPACIÓN	
RELIGIÓN	
FAMILIAR RESPONSABLE	
TELÉFONO DE FAMILIAR RESPONSABLE	

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

1. COMORBILIDADES

DIABETES MELLITUS	INICIO:
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	INICIO: TRATAMIENTO:
ENF. CORONARIA	
ARRITMIA CARDIACA	
INSUFICIENCIA CARDIACA	
EVC	
EPOC	
TABAQUISMO	POSITIVO () NEGATIVO ()
ALCOHOLISMO	POSITIVO () NEGATIVO ()
ENFERMEDADES DE LA COLÁGENA	
ENFERMEDADES RENALES MÁS FRECUENTES	GMN: NI: UROPATÍA OBSTRUCTIVA: RIÑÓN POLIQUÍSTICO
OTROS	

2. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

HD TIEMPO EVOLUCIÓN	
INICIO FECHA	
NÚMERO DE	

CATÉTERES	
No. INFECCIONES DE CATETER.	TOTAL: ÚLTIMOS TRES MESES: ÚLTIMO MES:
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:	

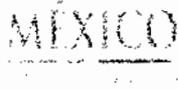
EVALUACIÓN CLÍNICA

SOMATOMETRÍA:

PESO SECO	
TALLA	
CINTURA	
IMC	
TA	
EDEMA	
ESTADO DEL ORIFICIO DE ENTRADA DEL CATETER	

EVALUACIÓN BIOQUÍMICA GRUPO

<i>PERIODO</i>	<i>INICIO</i>	<i>DOS MESES</i>	<i>FINAL ESTUDIO</i>
GLUCOSA			
UREA			
CREATININA			
PCR ALTA SENSIBILIDAD			
HIERRO SÉRICO			
TSAT			
FERRITINA			
HEPICIDINA			
TNFα			
IL-6			
BH			
HB			
HTO			



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1602
H GRAL REGIONAL NUM 1, MICHOACÁN

FECHA 28/05/2013

DR. RAFAEL MEDINA NAVARRO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EFFECTO DE LA PENTOXIFILINA Y LA VITAMINA C EN PACIENTES CON ANEMIA RENAL

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-1602-19

ATENTAMENTE

DR.(A). MARIO ALBERTO MARTÍNEZ LEMUS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

MÉXICO

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

19 de diciembre del 2014

Ref. 09-B5-61-2800/201400/3717

Dr. Medina Navarro Rafael
Centro de Investigación Biomédica de Michoacán
Michoacán

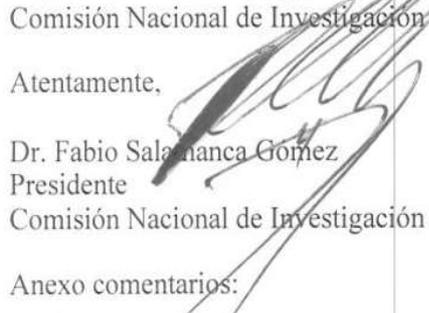
Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **EFFECTO DE PENTOXIFILINA Y VITAMINA C EN PACIENTES CON ANEMIA RENAL.**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2014-785-097.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación a la Comisión de Ética en Investigación de la Comisión Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

JMMA/ iah. F-CNIC-2014-132

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 comisa@cis.gob.mx