

**Pregunta 9: ¿Cuándo debe sospecharse de resistencia a los AEE?**

**Resumen de la evidencia:**

Se encontró que la guía NICE (2015), que fue identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II, establecía recomendaciones para esta pregunta.

NICE considera realizar el diagnóstico de resistencia a AEE, luego de investigar otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), si: 1) No se alcanza el rango objetivo de hemoglobina a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa, o 2) Hay una necesidad continua de administrar AEE.

Esta definición sugerida por la *Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure* (81), se basa en los resultados de dos ECA:

- El primer ECA, de fase I y II, (82) (n = 25) evalúa y determina la dosis adecuada y efectiva de EPO para restaurar el hematocrito a la normalidad y eliminar la necesidad de transfusión en pacientes con anemia y ERC en hemodiálisis. El estudio determina el cambio de hematocrito al aplicar diversas dosis de EPO. Este estudio no determina ninguna medida de asociación debido al número de pacientes tan reducido, pero encuentra que:
  - Con dosis de 15 U/kg durante 22 a 29 semanas: la Hb media de base fue  $20 \pm 2$  y la Hb pico fue  $24 \pm 4$
  - Con dosis de 50 U/kg durante 18 a 27 semanas: la Hb media de base fue  $21 \pm 3$  y la Hb pico fue  $32 \pm 5$
  - Con dosis de 150 U/kg durante 18 a 23 semanas: la hemoglobina media de base fue  $22 \pm 3$  y la Hb pico fue  $39 \pm 3$
  - Con dosis de 500 U/kg, los cambios en el hematocrito hasta de 10% fueron alcanzados en 3 semanas (hematocrito base  $19 \pm 3$ , pico  $41 \pm 3$ ).
- El segundo ECA fue multicéntrico de fase III (83) (n = 333) en pacientes en hemodiálisis con anemia no complicada buscó determinar la efectividad y seguridad de la rHuEpo (Eritropoyetina Humana recombinante) endovenosa tres veces a la semana en dosis de 300 o 150 U/Kg. Se determinó que para mantener el hematocrito en los rangos de 32% a 38%, el 17% de los pacientes requieren dosis mayores a 150 U/Kg tres veces por semana. Esos pacientes tuvieron un hematocrito relativamente estable y no desarrollaron resistencia. Las transfusiones de eritrocitos se eliminaron en todos los pacientes dentro de los 2 meses posteriores a la terapia. La dosis mediana de mantenimiento de rHuEpo fue de 75 U/kg, tres veces por semana (rango: 12.5 a 525 U/kg). Los efectos adversos incluyeron: mialgias (5%), deficiencia de hierro (43%), aumento de la presión arterial (35%) y convulsiones (5.4%).

Respecto a las condiciones que conducen a resistencia de AEE, NICE recomienda descartar condiciones que generen anemia como desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada. Además, identifica dos factores relacionados con la resistencia a AEE: aplasia pura de células rojas y la toxicidad al

aluminio en dos estudios incluidos por la calidad de la evidencia demostrada. NICE basa esta recomendación en:

- Una serie de casos, que identifica la aplasia pura de células rojas como la presencia de conteo de reticulocitos bajo junto a anemia y anticuerpos anti-eritropoyetina y ausencia de progenitores pro-eritroides en la médula ósea (84).
- Una cohorte (85) de 39 pacientes en hemodiálisis regular con tratamiento de mantenimiento de rHuEPO por al menos 6 meses con hematocrito estable por al menos 3 meses. Se evaluaron dos grupos: buenos respondedores y pobres respondedores:
  - Las dosis rHuEPO semanales medias en los respondedores pobres fueron aproximadamente 3 veces las de los respondieron buenos ( $146.4 \pm 6.7$  frente a  $69.5 \pm 3.6$  U/kg,  $p < 0.001$ ).
  - Los niveles medios de hemoglobina y hematocrito fueron marcadamente más bajos en los que respondieron mal (hemoglobina  $8.8 \pm 0.2$  vs.  $10.6 \pm 0.1$  g/dL y hematocrito  $26.1 \pm 0.6$  vs.  $31.2 \pm 0.4\%$ ,  $p < 0.001$ ).
  - Se observó una diferencia en los niveles de aluminio basal y posterior a la inyección de desferrioxamina, así los pobres respondedores tuvieron marcadamente mayor la diferencia de niveles de aluminio ( $46.3 \pm 6.2$  vs.  $31.4 \pm 3.1$  ug/l,  $p < 0.01$ ), por lo que se concluyó que la toxicidad subclínica al aluminio puede causar un efecto inhibitorio a la eritropoyesis.

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía NICE, a partir del 01 de agosto del 2014, usando el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que evaluaran factores que conduzcan a resistencia a AEE. Se identificaron dos estudios: una cohorte (86), y un caso-control (87).

- Una cohorte de pacientes con ERC en hemodiálisis (86) ( $n = 2956$ ) evaluó la incidencia de hiporeactividad a AEE en pacientes con ERC ( $n = 186$ ) (definida como un fracaso para alcanzar el nivel de hemoglobina  $\geq 10$  g/dL a pesar de recibir dosis de AEE  $\geq 9,000$  U / semana de epoetina humana recombinante [rHuEPO] - $\alpha$  o rHuEPO- $\beta$  y  $\geq 60$   $\mu$ g / semana de darbepoetin- $\alpha$  durante 12 meses de seguimiento). Los pacientes con ERC co una PCR (proteína C reactiva)  $\geq 10$  mg/l tuvieron mayor incidencia de hiporeactividad en comparación que los pacientes con una PCR  $< 10$  mg/l (RR ajustado = 1.6; IC 95% = 1.1- 2.4), por edad, Índice de masa corporal , antecedente de fumar, duración de la diálisis por semana y presencia de comorbilidades.
- El estudio de caso-control (87) evaluó en 84 pacientes (42 pacientes con ERC en hemodiálisis y terapia con AEE y 42 pacientes en el grupo control) los niveles séricos de hepcidina. Se encontraron niveles más altos de hepcidina en pacientes en tratamiento con AEE no respondedores ( $19.6 \pm 2.4$  ng / mL) en comparación con el grupo en tratamiento con AEE respondedores ( $16.9 \pm 2.5$  ng / mL) ( $p = 0.001$ ).

El GEG-Local valoro la evidencia con la que fue formulada la recomendación de NICE, considerando que la dosis de AEE establecida para valorar la resistencia provenía de un ensayo clínico muy antiguo y pequeño ( $n < 50$ ), asimismo la actualización de la evidencia no mostró resultados respecto a fijar una nueva dosis de resistencia y los estudios encontrados fueron muy heterogéneos al evaluar distintos aspectos de la resistencia de AEE.

Sin embargo, el GEG-Local consideró importante tener una dosis de AEE como parámetro y considerar algunas situaciones clínicas mencionadas por la guía NICE que son acorde a nuestro contexto, por lo cual se decidió adoptar las recomendaciones de la guía NICE como puntos de buena práctica clínica.

**Puntos de buena práctica clínica:**

**Puntos de buena práctica clínica:**

- En personas con ERC y anemia en tratamiento con AEE, sospechar de resistencia a los AEE si:
  - Se han investigado otras causas de anemia (desnutrición, hiperparatiroidismo, inflamación crónica, infección, pérdida sanguínea, neoplasia, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio), y
  - No se alcanza el nivel objetivo de Hb a pesar del tratamiento con 300 UI/Kg/semana o más de epoetina subcutánea, o 450 UI/Kg/semana o más de epoetina endovenosa; o existe una necesidad continua de administrar AEE