

**UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Medicina Interna

**Revisión sistemática sobre el uso de eritropoyetina como
tratamiento para la anemia derivada de enfermedad renal
crónica en pacientes adultos**

AUTORAS

González-Ramírez, Marilyng Concepción,
Sánchez-Balladares, María Elsa

TUTOR CIENTÍFICO

Dr. Deyvis Joacsi López Dávila
Especialista en Medicina Interna

TUTORA METODOLÓGICA

Dra. Fernanda Pineda Gea
Docente Facultad de Ciencias Médicas UNICA
ORCID:<https://orcid.org/0000-0003-0927-3585>

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISOR DE CONTENIDO
René Alfonso Gutiérrez- Aburto, MD, MSc.
Epidemiólogo, Salubrista Publico

CORRECTOR DE ESTILO
Carlos Manuel Téllez, MSc
Docente Facultad de Ciencias Médicas, UNICA

**Managua, Nicaragua
26 de noviembre de 2020**

Dedicatoria

Este trabajo se lo dedicamos a Dios

A nuestros padres, por trasmitirnos el deseo de superación y amor día a día, por habernos guiado en nuestras vidas por el sendero de la verdad, la honestidad.

A nuestras familias, que nos trasmitieron comprensión en los momentos más difíciles de la carrera.

A todas las personas que de una u otra forma contribuyeron a que el día de hoy alcancemos esta meta.

María Elsa Sánchez Balladares
Marilyng Concepción González Ramírez

Agradecimiento

Agradecemos a Dios quien nos da la vida y es creador del universo y nos dota de conocimientos.

En segundo lugar, agradecemos a nuestros padres por apoyarnos incondicionalmente en nuestras vidas estudiantiles, porque sin ellos no tuviéramos valor para seguir adelante. También a todos los maestros, a nuestra decana Dra. Martha Galo, Dra. Azucena Membreño, Dr. René Gutiérrez, al máster Carlos Manuel Téllez, Dra. Fernanda Pineda Gea y a la licenciada Judith Briones, por la paciencia de orientarnos y compartir sus conocimientos sin ánimo de lucro con nosotros.

Estamos seguras de que las metas que hoy alcanzamos darán frutos en un futuro, y es por eso que los sacrificios a los que nos enfrentamos, nunca fueron en vano.

María Elsa Sánchez Balladares
Marilyng Concepción González Ramírez

OPINION DEL TUTOR

Tengo a bien presentar el trabajo monográfico *Revisión sistemática del uso de Eritropoyetina para la anemia derivada de enfermedad renal crónica en pacientes adultos*.

Las bachilleras María Elsa Sánchez Balladares y Marilyng Concepción González Ramírez desde que iniciaron el proceso de investigación demostraron interés, responsabilidad, creatividad, ética y sensibilidad para tratar el tema.

Entre los resultados se destacan:

La Enfermedad Renal Crónica en Nicaragua es un problema creciente y grave de salud global, y mucho se hace uso de la terapéutica con Eritropoyetina, tanto así que en los sistemas de salud del país se prioriza la entrega a pacientes con ERC en seguimiento. Sin embargo, no existe documentación escrita realizada en el sistema de salud que demuestre el beneficio de usarla.

No se evidencia realmente un control y seguimiento que demuestre que los pacientes han mejorado como una terapéutica paliativa. Por otro lado, es importante mencionar que no hay criterios nacionales que refieran el tiempo de uso y en qué momento es necesario su aplicación.

Las autoras del trabajo tienen el compromiso de dar a conocer los resultados a las autoridades del SILAIS y al personal de salud para brindar mayor conocimiento sobre estas terapéuticas.

Felicito a las bachilleras por su compromiso con el trabajo y las insto a seguir preparándose para dar un mejor servicio a la población que les demanda.

Dr. Deyvis Joacsi López Dávila
Especialista en Medicina Interna
Especialista en Medicina Familiar

Resumen

Objetivo: Sistematizar la literatura científica disponible y accesible acerca de los beneficios y efectos del uso de la eritropoyetina en pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica.

Diseño metodológico: Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el uso de eritropoyetina para la anemia derivada de enfermedad renal crónica en pacientes adultos. Se incluyeron nueve artículos científicos. Se realizó la búsqueda en MEDLINE a través del metabuscador PUBMED, Scielo, utilizando los siguientes tesauros en la estrategia de búsqueda “Erythropoietin” AND “chronic kidney disease in Adulth “OR “chronic renal failure”. Se emplearon como criterios de inclusión: con diseño metodológico observacional, descriptivo, transversal. Se plantearon los siguientes criterios de exclusión: estudios con deficiente calidad metodológica tras aplicar la herramienta STROBE, PRISMA, CONSORT.

Resultados: Se evidenció que el principal beneficio reportado en los artículos, fue con un 55.5% (n=5) el aumento de hemoglobina y hematocrito, seguido por la necesidad de transfusión con un 22.2 (n=2). El principal efecto adverso reportado fue con un 44.4% (n=4) hipertensión arterial, seguido por el efecto trombóticos con un 33.3% (n=3).

Conclusiones: El uso de eritropoyetina es eficaz para el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica terminal.

Recomendaciones: Incluir en las actualizaciones de la normativa del manejo del paciente con enfermedad renal crónica, la evidencia científica generada en esta investigación y en las realizadas en nuestro medio (Nicaragua).

Palabras clave: Anemia, uso de eritropoyetina, enfermedad renal crónica.

Abstract

Objective: To systematize the available and accessible scientific literature about the benefits and effects of the use of erythropoietin in patients with anemia due to chronic kidney disease.

Methodological design: A systematic review of the literature on the use of erythropoietin for anemia derived from chronic kidney disease in adult patients was carried out. Nine scientific articles were included. The MEDILINE search was carried out through the PUBMED metasearch engine, Scielo, using the following thesauri in the search strategy "Erythropoietin" AND "chronic kidney disease in Adulth" OR "chronic renal failure". Inclusion criteria were used: with design observational, descriptive, cross-sectional methodological. The following exclusion criteria were proposed: studies with poor methodological quality after applying the STROBE, PRISMA, CONSORT tool.

Results: It was evidenced that the main benefit reported in the articles was with 55.5% (n = 5) the increase in hemoglobin and hematocrit followed by the need for transfusion with a 22.2 (n = 2). The main adverse effect reported was with 44.4% (n = 4) arterial hypertension, followed by thrombotic effects with 33.3% (n = 3).

Conclusions: the use of erythropoietin is effective for the treatment of anemia in patients with end-stage chronic kidney disease.

Recommendations: Include the scientific evidence generated in this research and in those carried out in our environment (Nicaragua) in the updates of the regulations for the management of patients with chronic kidney disease.

Key words: Anemia, erythropoietin use, chronic kidney disease.

Índice

Dedicatoria	
Agradecimiento	
Resumen	
Abstrac	
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	3
III. Justificación.....	5
IV. Definición de la pregunta de Investigación (PICO)	6
V. Objetivos	7
Objetivo general	7
Específicos	7
VI. Marco de referencia.....	8
VII. Diseño metodológico	19
Tipo de estudio	19
Criterios de elegibilidad:	19
1.1.1.1 Criterios de inclusión	19
1.1.1.2 Criterios de exclusión.....	19
Diagrama de flujo PRISMA	20
Fuentes de información.....	21
Técnica de búsqueda de información	21
Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	21
Paso 1:	21
Paso 2:	21
Paso 3:	22
Paso 4:	22
Periodo de búsqueda bibliográfica.....	23
Método de revisión bibliográfica	23
Tabla de resumen de hallazgos 1:	24
Tabla de resumen de hallazgos 2:	25
Procesamiento estadístico.....	27
VIII. Control de sesgo entre los estudios	28
IX. Consideraciones éticas.....	29
X. Resultados: Análisis y discusión	30
XI. Conclusiones:.....	38
XII. Recomendaciones	39
XIII. Referencias bibliográficas.	40
Anexos.....	43

I. Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública en todos los países. Se la define clínicamente por la presencia durante al menos tres meses de filtrado glomerular estimado inferior a 60 mL/min.

La anemia, es definida como la concentración de hemoglobina por debajo de dos desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general, corregida para edad y sexo: <13 g/dL en hombres y <12 g/dL en mujeres. Peralta et al., (2019) describe que en la ERC, la incidencia de anemia se incrementa a medida que la tasa de filtración glomerular disminuye. Así, la incidencia de la anemia es <10% en los estadios 1 y 2 de la ERC, de 20 a 40% en el estadio 3, de 50 a 60% en el estadio 4 y >70% en el estadio 5.

La introducción y aprobación de empleo clínico de la Eritropoyetina recombinante humana (EPOrHu) y otros agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), a partir de 1989 se considera un avance mayor en el tratamiento de los pacientes en diálisis de suplencia, cuya única alternativa terapéutica para evitarla era el empleo de transfusiones sanguíneas, con los riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas, sobrecarga de hierro, y de hipersensibilización inmunológica de cara a un trasplante entre otros (Guerrero-Riscos et al., 2012).

La eritropoyetina humana recombinante se usa comúnmente para el tratamiento de la anemia. Nuestro objetivo con la presente investigación es sistematizar la evidencia científica disponible sobre el uso de eritropoyetina para la anemia derivada de enfermedad renal crónica en pacientes adultos.

II. Antecedentes

A nivel internacional

Escudero (2014) analizó el perfil de utilización de los Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) en el tratamiento de la anemia secundaria a Enfermedad Renal Crónica (ERC) en la práctica clínica habitual, a través de estudio descriptivo, transversal, en el que se incluyeron 333 pacientes adultos a los que se les dispensó (23,4% epoetina α/β , 41,5% darbepoetina α y 35,1%) durante marzo de 2011. Demostrando que los pacientes tratados con Continuous Erythropoiesis Receptor Activatorcera (CERA) tenían mejores valores de creatinina sérica, proteína C reactiva, albúmina y paratohormona, y el 94% de ellos no estaban sometidos a diálisis. La mayor necesidad de dosis y, por tanto, el costo varía según el tipo de paciente: prediálisis, en trasplante renal funcionando o diálisis. Un menor Índice de Saturación de la Transferrina (IST) se correlacionó con una mayor dosis de AEE.

Cody et al. (2016) realizaron búsquedas en el registro especializado del Grupo Cochrane de Riñón (Cochrane Renal Group), mediante una revisión sistemática en la que se incluyeron Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) o ensayos controlados cuasialeatorios que compararon el uso de la Eritropoyetina recombinante Humana (EPOrHu) con ningún tratamiento o placebo en pacientes en prediálisis. Incluyeron 15 ensayos (461 participantes). Hubo una mejoría significativa en la hemoglobina (DM 1,82 g/dl; IC del 95%: 1,35 a 2,28) y el hematocrito (DM 9,85%, IC del 95%: 8,35 a 11,34) con el tratamiento y una disminución del número de pacientes que necesitaron transfusiones de sangre (CR 0,32; IC del 95%: 0,12 a 0,83). Los datos de los estudios que informaron la calidad de vida o la capacidad para realizar ejercicios demostraron una mejoría en el grupo de tratamiento. La mayoría de las medidas de progresión de la enfermedad renal, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. No hubo un aumento significativo en los efectos adversos. El tratamiento con EPO rHu en pacientes en prediálisis corrige la anemia, evita la necesidad de transfusiones de sangre y también mejora la calidad de vida y la capacidad para realizar ejercicios.

A nivel nacional

Corea (2014) realizó un estudio experimental analítico controlado abierto en el programa de hemodiálisis del Hospital Militar Escuela Dr. Alejandro Davila Bolaños, titulado metoxipolietilenglicol epoetina beta (MIRCERA) en comparación con Eritropoyetina Recombinante Humana (EPOrH) alfa; el universo fue constituido por 114 pacientes, se seleccionó un total de 26 pacientes a través de muestreo probabilístico por cuotas. Se incluyeron un grupo MIRCERA y/o EPOrH un total de 13 pacientes en cada grupo. Se administró al grupo MIRCERA, 150ug subcutánea cada 4 semanas y al grupo EPO beta 12,000ui, dividida tres veces a la semana en cada sesión de diálisis y se realizó controles de hemoglobina mensuales por tres meses. Concluyendo que tanto eritropoyetina convencional como la MIRCERA, lograron incrementar la hemoglobina en ambos grupos, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, los ascensos no correlacionan con la literatura internacional, donde el incremento debe estar cercano a 3 gr en tres meses, presentando déficit de 2.2 y 2.5 gr respectivamente, lo que sugiere que el incremento inadecuado de hemoglobina está en relación con resistencia a dichas hormonas. Además, se considera que las dosis son insuficientes para obtener resultados aceptables de acuerdo con las guías. La eficacia de MIRCERA en pacientes con anemia, presentó menor resistencia de eritropoyetina y mayores parámetros de hemoglobina. El efecto secundario severo para ambos grupos fue trombosis de FAV con 7.7%.

III. Justificación

Conveniencia y relevancia social e implicaciones prácticas

Las tasas nacionales de mortalidad en El Salvador y Nicaragua son de 66 y 64 x 100.000hab, Guatemala 16 x 100.000hab, en Panamá 15 x 100.000hab y en Costa Rica es de 8 x 100.000hab. Los dos primeros países a nivel centroamericano, tienen una mayor carga de personas con este padecimiento, por eso las tasas más altas a nivel regional de mortalidad. (Lozier et al., 2016). Las personas con ERC, en los últimos años de vida, presentan un importante acúmulo de síntomas y limitaciones funcionales y el manejo terapéutico, es complejo por los cuidados que requiere y los costos derivados de su atención. Uno de los pilares para el manejo conservador de estos pacientes, es el control de la anemia con hierro y estimulantes de la eritropoyesis que puede ayudar a tratar la disnea, la astenia y la anorexia. (Sánchez et al., 2018).

Lo antes mencionado confiere una vital importancia a esta investigación, ya que permitirá esclarecer el uso el beneficio que trae consigo la realización de esta investigación.

Valor teórico, utilidad metodológica

La realización de esta investigación permitirá evidenciar los beneficios reportados en la literatura, sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica, lo cual permitirá que el personal médico y la población que sufre esta condición clínica, se beneficie con los resultados de esta investigación, porque sentaran las pautas para lograr un manejo acertado y fundamentado por la evidencia científica, lo cual permitirá enriquecer la normativa de manejo del paciente con enfermedad crónica, facilitando a todos los trabajadores de la salud, los médicos en formación, conocer los pro y los contra que trae consigo esta terapia.

IV. Definición de la pregunta de Investigación (PICO)

¿Cuál es la evidencia científica disponible acerca del efecto de uso de la eritropoyetina en pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica?

De la interrogante clínica planteada anteriormente, se desglosan las variables PICO que regirán el curso de esta revisión y que se muestran a continuación:

P-OBLECIÓN: Pacientes con anemia debido a Enfermedad Renal Crónica (ERC)

I-INTERVENCIÓN: Uso terapéutico de eritropoyetina.

C-OMPARACIÓN: -----

O-UTOCOME/RESULTADOS: Efectos del uso de eritropoyetina

V. Objetivos

Objetivo general

Sistematizar la literatura científica disponible acerca del efecto del uso de la eritropoyetina en pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica.

Objetivos específicos

1. Identificar la información científica disponible en nuestro medio que aborde los efectos del uso de la eritropoyetina en pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica.
2. Evidenciar los efectos del uso de la eritropoyetina en pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica.

VI. Marco de referencia

La eritropoyetina es una hormona producida primariamente a nivel renal que participa en la regulación de la eritropoyesis, por medio de su interacción específica con un receptor presente en las células progenitoras eritroides de la médula ósea. La producción de eritropoyetina endógena está afectada en pacientes con ERC, y la causa primaria de su anemia es una deficiencia de esta hormona (García et al., 2009).

Definición y estadio de la ERC

La ERC en el adulto según define Bravo (2016) es la presencia de una alteración estructural o funcional del riñón (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función; o un filtrado glomerular (FG) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sin otros signos de enfermedad renal. La organización internacional Kidney Disease Global Outcomes (KDIGO) aconseja una clasificación pronostica de la ERC basada en los diferentes estadios del filtrado glomerular esencial (FGe) y la albuminuria.

Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FGe;

G1 = Función renal normal o casi normal, (FG $\text{ml/min/1,73 m}^2 = >90$)

G2 = Ligera pérdida de la función renal, (60-89)

G3a = Pérdida de ligera a moderada de la función renal, (45-59)

G3b = Pérdida de moderada a grave de la función renal, (30-44)

G4 = Grave pérdida de la función renal, (15-29)

G5 = Insuficiencia renal, (<15 o diálisis)

Y otras 3 categoría según los niveles del cociente albúmina/creatinina (CAC) valores normales (A1; $<30 \text{ mg/g}$) ligeramente (30 - 300 mg/g) y gravemente aumentados ($\geq 300 \text{ mg/g}$) creatinina.

Anemia en la ERC

La anemia normocítica normocrómica es según lo menciona Cheng et al., (2015) “el tipo de anemia más frecuente en pacientes con afectación renal, convirtiéndose en una complicación común en la enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia con muchas consecuencias clínicas adversas”. Agregando a lo antes mencionado Cases et al., (2018) expresan que “la anemia aumenta conforme disminuye el filtrado glomerular, precisando tratamiento en muchos casos desde los estadios 2 y 4. Suele ser de tipo normocítico y normocrómico, con un recuento normal de reticulocitos, y bien tolerada hasta fases avanzadas de la ERC”.

En principio debería estudiarse en cuanto se confirma el diagnóstico de anemia (Hb <13g/dl en varones o <12g/dl en mujeres), cuyo diagnóstico abarca según Cases et al., (2018) las siguientes cifras:

- Cuando la cifra de Hb sea <11g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes.
- Cuando la cifra de Hb sea <12g/dl en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas.

Fisiopatología de la anemia renal

Geddes (2018) describe y explica la fisiopatología de la anemia en pacientes con ERC:

Los riñones tienen un papel principal en la homeostasis de la eritrocitosis para garantizar el suministro óptimo de oxígeno en los tejidos. La arquitectura capilar única de la nefrona significa que fibroblastos intersticiales pericapilares en la corteza y la médula externa existen en un ambiente relativamente carente de oxígeno y por lo tanto son ideales para responder a las reducciones sutiles en el suministro de oxígeno.

La entrega reducida de oxígeno activa factores inducibles por hipoxia (HIF) que conducen a una mayor transcripción de genes, que a su vez conducen a la síntesis de Eritropoyetina (Epo). Esta se une al receptor Epo expresado en células

progenitoras eritroides, inhibiendo la apoptosis y, por lo tanto, mejoran la población de glóbulos rojos circulantes en sangre. A medida que la función renal disminuye, la mayoría de los pacientes desarrollan anemia.

Esto generalmente se vuelve clínicamente significativo cuando la tasa estimada de filtración glomerular cae a $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, pero hay una amplia variabilidad interindividual. Las concentraciones circulantes de Epo son generalmente normales en la anemia de ERC, pero inapropiadamente bajas para el nivel de anemia.

Los pacientes con ERC son propensos a la deficiencia absoluta de hierro y la llamada deficiencia funcional de hierro. La hormona hepcidina derivada del hígado, juega un papel importante. La deficiencia absoluta de hierro ocurre debido a una combinación de:

1. **Tendencia a la ingesta pobre de hierro** en la dieta cuando la uremia causa anorexia.
2. **Deterioro de la absorción de hierro.** Esto se relaciona principalmente con niveles elevados de hepcidina. La hepcidina fue descubierta a principios de este siglo Nemeth et al., (2004) mencionan que es producida por el hígado en respuesta a una serie de factores que incluyen el estado del hierro corporal y las citoquinas inflamatorias, y se une a la ferroportina en la superficie basolateral de los enterocitos intestinales, inhibiendo de ese modo la absorción de hierro de la luz intestinal.

Babitt y Lin (2010) expresan que la inflamación crónica es una característica de la ERC. La hepcidina también es eliminada por los riñones. Estos dos factores, por lo tanto, contribuyen aún aumento de los niveles de hepcidina en ERC que a su vez conduce a una reducción de la absorción de hierro.

3. El **sangrado gastrointestinal** es más común en pacientes con ERC, Rosenblatt et al. (1982) expresan que es “debido a una combinación de lesiones gastrointestinales como la angiodisplasia de la mucosa y la disfunción plaquetaria urémica”.

La deficiencia funcional de hierro se refiere a la observación de que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una mejoría en la anemia con administración exógena de hierro cuando las medidas convencionales de depósitos de hierro (ferritina sérica, saturación de transferrina y tinción de hierro en la médula ósea) son normales. (Babitt y Lin ,2010)

Esto es probable principalmente mediado por niveles elevados de hepcidina que eliminan el hierro unido a la transferrina de la circulación al atrapar el hierro en los macrófagos, el efecto de atrapar hierro en los macrófagos niega el acceso de las bacterias patógenas al hierro para la proliferación. (Babitt y Lin ,2010)

Prevalencia de anemia por ERC

En la Argentina, un reporte en sujeto adulto con ERC detectó una frecuencia de 71% de anemia. Un estudio similar en España halló una prevalencia de 58% de anemia en ERC, siendo la ferropenia la causa en 53% de todos los casos. En Brasil se encontró que la ferropenia está presente en 78% de los pacientes adultos con ERC (Peralta et al., 2018).

Pautas de tratamiento:

Cases et al. (2018) mencionan que “el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana se considerará cuando la concentración de hemoglobina descienda a menos de 10g/dL en análisis repetidos y cuando se han excluido otras causas de anemia”, Así mismo expresan que se debe tomar una decisión individual para cada usuario, de acuerdo con la repercusión clínica de la anemia. Esto es aplicable tanto a usuarios en diálisis como en prediálisis. Próximos a iniciar el tratamiento sustitutivo con diálisis, la anemia se agrava bastante, siendo habitual que el 85-90% de los pacientes en hemodiálisis precisen tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE).

Aunque en los últimos años se han reconocido otros factores que contribuyen a la anemia en la ERC, como una respuesta eritropoyética disminuida de la médula ósea debido a las toxinas urémicas y al estado inflamatorio, la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis y el aumento de los niveles de Hecpídina, una vida media de los hematíes acortadas o déficit vitamínicos (vitamina B12 o ácido fólico), entre otros (Cases et al., 2018).

La EPO es una glicoproteína, que se produce en las células endoteliales de los capilares peritubulares, en respuesta a la hipoxia. En la médula ósea, Cases et al.(2018) expresa que “estimula la serie hematopoyética a distintos niveles del proceso de maduración del eritrocito. Además del déficit de EPO, en la ERC existen otras causas potenciales de anemia”. Es importante destacar la ferropenia como un frecuente factor asociado a la disminución de la EPO, especialmente en casos con tratamiento antiagregante o anticoagulante.

La presencia de anemia sin tratamiento se asocia en algunos casos a alteraciones cardiovasculares tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca, que pueden asociarse a mayor mortalidad y tasa de hospitalización, aunque no se puede establecer una clara relación causa-efecto. Otros posibles síntomas asociados son la debilidad, fatiga, letargia, alteraciones del sueño, anorexia y disminución de la capacidad cognitiva, junto con una peor percepción de la calidad de vida (López y Abad, 2018).

El tratamiento específico de la anemia renal es el empleo de Agente Estimulante de la Eritropoyesis (AEE) en asociación con ferroterapia adecuada, sin olvidar compensar posibles deficiencias nutricionales que pueden aparecer como resultado de las restricciones dietéticas, anorexia y pérdidas en diálisis.

Entre los beneficios de un tratamiento adecuado de la anemia destacan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, disminución del número de transfusiones de glóbulos rojos, efectos cardiovasculares (regresión de hipertrofia ventricular izquierda) y mejoría de la capacidad funcional e intelectual.

Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (AEE) Características

La introducción de la EPO recombinante (epoetina) hace ya tres décadas, la llegada de otros AEE y su uso generalizado en pacientes con ERC han convertido la anemia renal en un problema de menor importancia.

En la actualidad se disponen de cuatro AEE, que se diferencian básicamente por su vida media. Todos los AEE son seguros e igual de eficaces cuando se emplean con arreglo a la ficha técnica. En el caso de la epoetina, la vía subcutánea es más eficaz que la intravenosa. La darbepoetina- α es un AEE similar a la EPO a la que se incorporan 22 moléculas de ácido siálico, lo que modifica su farmacocinética, multiplicando por tres su vida media cuando se administra por vía intravenosa.

Estas características hacen posible su administración semanal o quincenal con eficacia. El AEE más recientemente incorporado al mercado es el CERA (activador continuo del receptor de la eritropoyetina), que es una epoetina- β a la que se añade un grupo polietilenglicol, que le confiere la vida media más larga y permite su empleo en dosis única mensual.

Las principales ventajas de los AEE de larga duración están en los pacientes en domicilio, que incluyen la ERC no en diálisis, la hemodiálisis domiciliaria, la diálisis peritoneal y los pacientes anémicos portadores de un trasplante renal funcionando y en todos ellos, la vía de administración es habitualmente subcutánea.

Estudios recientes muestran equivalencia en seguridad y eficacia con respecto a las moléculas originales, mientras que, en otros estudios, el empleo de biosimilares requiere aumentar la dosis hasta un 40%. En la actualidad, están en diferentes fases de ensayo clínico otros tipos de AEE con diferentes mecanismos de acción.

Actualmente García et al. (2009) menciona que se encuentran disponibles distintos “Agentes estimulantes de la eritropoyesis”, que pertenecen al subgrupo terapéutico ATC de los “Antianémicos (B03XA)”: el Eprex®, Epopen® (epoetina alfa), el Neorecormon® (epoetina beta), Aranesp® (darbepoetina), Dynepo® (epoetina delta) (a) y Mircera® (metoxi-polietilenglicol epoetina beta). Además de los agentes anteriores en

los últimos se han autorizado mediante procedimiento centralizado en la Unión Europea varias eritropoyetinas “bioequivalentes” lo que significa que son biosimilares a un agente biológico, siendo en todos los casos la eritropoyetina alfa el agente de referencia: Binocrit®, Abseamed®1(b), Epoetina alfa Hexal® (b) y Retacrit®, esta última presenta como principio activo la epoetina zeta.

Pautas del tratamiento con AEE.

El Ministerio de Salud de Nicaragua–MINSAL (2009) en su Norma y Protocolo para el abordaje de la Enfermedad Renal Crónica estipula que el tratamiento de la anemia de origen renal comprende dos fases, las cuales se describen a continuación:

- a) **Fase de corrección** que puede efectuarse mediante la administración subcutánea (SC) o intravenosa (IV) de la eritropoyetina
- b) **Fase de mantenimiento** que tiene por objeto mantener la hemoglobina entre 10-12 g/dl, posteriormente se ajustará la dosis de forma individual de acuerdo con la respuesta. En adulto; la dosis inicial es de 50-100 unidades (UI)/kg de peso corporal, 2 – 3 veces por semana. La dosis de sostén de acuerdo con la respuesta del paciente.

Otras pautas reconocidas y citadas por López y Abad (2018) se mencionan a continuación:

- En pacientes en diálisis, una vez rellenos los depósitos de hierro, se iniciará tratamiento con AEE, cuando los niveles de hemoglobina estén entre 10 y 11g/dl. No obstante, cada vez es más frecuente que el paciente en diálisis tenga tratamiento para su anemia desde fases avanzadas de la ERC, por lo que solo habrá que ajustar dosis. En hemodiálisis, es preferible la administración IV, mientras que la vía subcutánea es de elección en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo, en diálisis peritoneal o en pacientes con trasplante renal.

- En hemodiálisis, la dosis media inicial puede estimarse en 4000-6000 UI/semana de EPO- α o EPO β , administradas en una, dos o tres veces. En la ERC avanzada, en diálisis peritoneal o en trasplantados renales, las dosis necesarias suelen ser inferiores.
- El hematocrito/hemoglobina deben ser controlados al menos mensualmente. En casos de infección o de estados inflamatorios agudos, los controles se realizarán más frecuentemente. Los depósitos de hierro deberán mantenerse en todo momento por encima de los valores recomendados.
 - Si la respuesta es insuficiente, se aumentará la dosis en un 25-50% hasta alcanzar la hemoglobina diana y en caso de que la Hb > 12g/dl, se reducirán las dosis un 25%
 - Investigar posibles causas de cambios repentinos en los niveles de hemoglobina sin que se hayan modificado las dosis de AEE, que con frecuencia se deben a procesos inflamatorios intercurrentes o hemorragias, a veces subclínicas
 - Una vez alcanzada la hemoglobina diana, las dosis se ajustarán “por tanteo” según la evolución de la anemia.
 - Es deseable mantener niveles estables de hemoglobina. Su variabilidad se ha relacionado con mayores tasas de mortalidad y hospitalización. Sin embargo, la relación entre variabilidad y mortalidad no está clara, ya que puede ser una consecuencia subrogada de la comorbilidad subyacente, y otros autores no la encuentran.

Figura 1.

Posología de las eritropoyetinas usada en el tratamiento de anemia renal

Tabla III. Posología de las eritropoyetinas en el tratamiento de la anemia renal	
Fármaco	Posología
<i>TT^o de la anemia en pacientes adultos con IRC</i>	
EPREX® / EOPEN® (epoetina alfa)	<ul style="list-style-type: none"> • Corrección = HD/pre-diálisis 50 UI/kg 3v/sem. En DP 50 UI/kg 2v/sem • Mantenimiento = HD dosis semanal total 75-300 UI/kg. Pre-diálisis 17-33 UI/kg 3v/sem, dosis máxima 200 UI/kg 3v/sem. En DP, 25-50 UI/kg 2v/sem
NEORECORMON® (epoetina beta)	<ul style="list-style-type: none"> • Corrección = 3 x 20UI/kg /sem (SC) o 3 x 40UI/kg/sem (IV). Dosis máxima es 720 UI/kg/sem • Mantenimiento = de inicio la mitad de la anterior. Ajustes post, cuando esté estable admón. cada 2 sem
ARANESP® (darbepoetina)	<ul style="list-style-type: none"> • Corrección = HD/DP, 0.45 mcg/kg/sem. En pre-diálisis 0.75 mcg/kg 1v/2sem. • Mantenimiento = HD/DP, admón. 1v/sem o 1v/ 2sem. En pre-diálisis: 1v/mes
MIRCERA® (metoxi-polietilenglicol epoetina beta)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes no tratados: Dosis inicial 0.6 mcg/kg 1v/2sem IV-SC. Tras Hb<11, 1v/4sem • Pacientes tratados: administración 1v/4sem. (dosis calculada en función de la epoetina que estuvieran utilizando)

SC: subcutánea; IV: intravenosa. HD: hemodilísis; DP: diálisis peritoneal

Fuente: Tomado de García et al. (2009)

Efectos adversos del tratamiento con AEE: La experiencia clínica acumulada en el uso de los AEE ha dado lugar a que los efectos indeseables sean muy escasos. Los más relevantes mencionados por López y Abad (2018) se describen a continuación:

Aumento del hematocrito:

El aumento del hematocrito da lugar a una disminución del agua plasmática y ello ocasiona una disminución de la eficacia depurativa de la hemodiálisis. Por otro lado, ocasiona un aumento de la viscosidad sanguínea, lo que puede contribuir a incrementar la coagulación de los dializadores, especialmente cuando se emplean técnicas de hemodiafiltración en postdilución.

Incremento de presión arterial:

En casos aislados, se ha descrito un incremento de la presión arterial en relación con un incremento rápido de los niveles de hemoglobina. Los mecanismos implicados no están claros, aunque se han sugerido diferentes posibilidades. En casos de hipertensión arterial incontrolada no estaría indicado el empleo de AEE.

En la actualidad, la aplasia pura de células rojas es una complicación excepcional, que se produce por la aparición de anticuerpos tipo IgG específicos frente a los AEE. El resultado es una anemia severa hiporregenerativa, con niveles muy bajos de reticulocitos y una ausencia casi completa de precursores de glóbulos rojos en la médula ósea. A finales de la década de los 90', se produjo un aumento brusco de su incidencia, que fue relacionado con algunos de los cambios efectuados en el proceso de fabricación de una epoetina- α , y que fue especialmente llamativo cuando se administraba por vía subcutánea.

Baja respuesta a los AEE

Se observó que menos de un 5% de los pacientes tratados mostraban una resistencia total o parcial al tratamiento. En general, la respuesta a los distintos AEE es muy variable de unos pacientes a otros, pero cuando la hemoglobina no aumenta con arreglo a lo esperado tras el tratamiento con un AEE, debe sospecharse un proceso intercurrente o alguna deficiencia nutricional que esté alterando la respuesta eritropoyética.

Hiporrespuesta a los AEE

En la actualidad, no existe una definición precisa de hiporrespuesta a los AEE. Sin embargo, con el fin de establecer un criterio objetivo de dosis/respuesta, se ha venido empleando el cociente entre la dosis de epoetina en UI/Kg/semana (o el equivalente para otros AEE) y la concentración de Hb en g/dl, conocido como índice de resistencia eritropoyético. Esta relación permite identificar aquellos pacientes con pobre respuesta cuando, de forma orientativa, el índice es superior a 25-30 UI semanales de epoetina/Kg de peso/g/dl o dosis equivalentes de otros AEE. La hiporrespuesta a los AEE se asocia a mayor mortalidad y tasa de eventos cardiovasculares, probablemente como consecuencia de la comorbilidad subyacente. En ocasiones, la causa de la hiporrespuesta puede ser totalmente asintomática y es preciso investigar posibles factores de comorbilidad asociada que la puedan estar condicionando.

VII. Diseño metodológico

Tipo de estudio

La presente investigación, tiene un enfoque de tipo cualitativo siendo su diseño una revisión sistemática tipo pronóstica, porque se pretende identificar como el uso de eritropoyetina, interfiere en la evolución clínica de los pacientes con anemia debido a enfermedad renal crónica.

Criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión

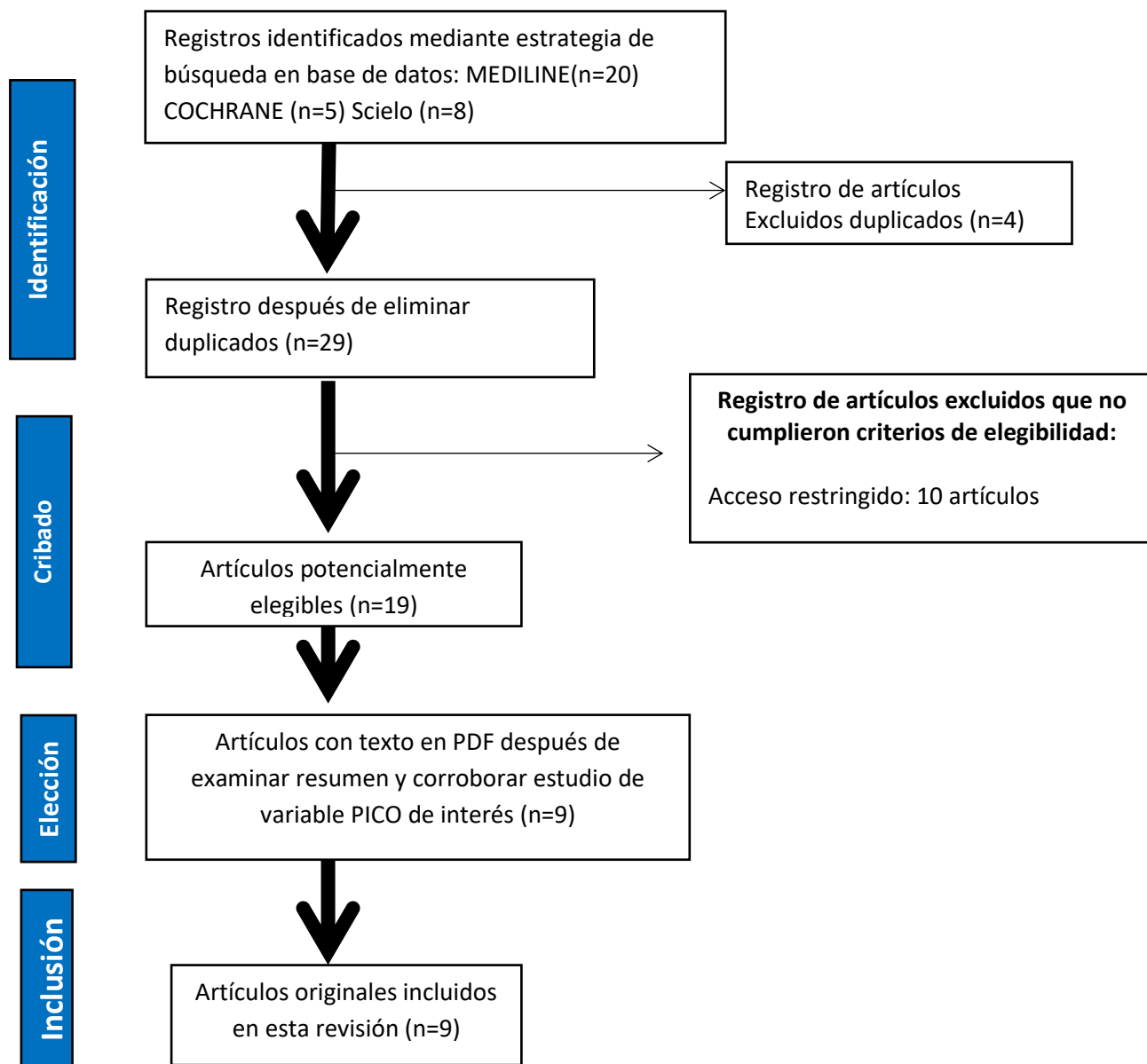
- Artículos científicos que abordan los efectos sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Artículos científicos con diseño metodológico observacional, descriptivo, transversal (transversales, caso control, cohorte), ensayos clínicos y revisiones sistemáticas
- Artículos científicos con buena calidad metodológica según cumplimiento de ítems de las herramientas STROBE, CONSORT y PRISMA.
- No se restringió la inclusión de artículos teniendo en cuenta el año e idioma de publicación.

Criterios de exclusión

- Estudios duplicados.
- Estudios publicados fuera del periodo de estudio y periodo de búsqueda.
- Estudios que no abordaran los efectos sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica.
- Estudios con deficiente calidad metodológica, es decir aquellos estudios que tras ser evaluados con las herramientas STROBE, CONSORT y PRISMA obtuvieron una puntuación menor de 10 puntos.

Diagrama de flujo PRISMA

Proceso de selección y exclusión de los estudios incluidos en esta revisión sistemática



Fuente: Adaptado y tomado de la guía de aspectos metodológicos a evaluar en una revisión sistemática, proporcionada por la universidad.

Fuentes de información

Artículos científicos primarios incluidos en la revisión.

Técnica de búsqueda de información

El procedimiento para acceder a los artículos, se realizó a través del uso de búsquedas manuales haciendo uso de Google Académico y las base de dato con acceso libre en línea, donde se buscaron cada variable PICO, descrita en la pregunta clínica y convertida en tesauros de cada artículo científico, los cuales correspondieron en términos prácticos a las palabras claves que contiene los artículos, con base a las cuales fueron indexados en la base de datos de los descriptores.

Se utilizaron las siguientes bases de datos:

MEDLINE a través del motor de búsqueda de
PUBMED: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

COCHRANE: <https://www.cochranelibrary.com/search>

SCIELO: <https://scielo.org/>

Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para ello se siguieron los siguientes pasos:

Paso 1:

Identificación de términos de búsquedas (tesauros):

Haciendo uso del buscador de google se procedió a identificar la página web de los DeSC (Descriptores en Ciencias De la Salud) LINK: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm> en donde se introdujeron las variables PICO para identificar los tesauros utilizados en esta investigación.

Paso 2:

Comprobación de similitudes de descriptores DeSC y MeSH

Se ingresó al metabuscador de PubMed: Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> se comprobó las similitudes de los descriptores, verificando el número o ID identificador de ambos descriptores con el objetivo de definir los términos de búsquedas utilizados, para dejar constancia de este procedimiento se diseñó el siguiente cuadro comparativo.

Variables PICO	Resultado de Descriptores DeSH	Resultado Descriptores MeSH
Adultos con ERC y anemia	“chronic kidney disease in Adulth” AND “Anemia”	“chronic kidney disease in Adulth” “chronic renal failure”
Uso terapéutico de eritropoyetina	Therapeutic use and adverse effects” “erythropoietin”	“erythropoiesis-stimulating agents”
efectos del uso de eritropoyetina	“efficacy of erythropoietin”	“erythropoietin” AND “adverse reaction “

Paso 3:

Construcción y definición de cadena de búsqueda

Para hacer más específica la búsqueda en las bases de datos, se utilizó los operadores booleanos (AND, OR) de la siguiente forma en nuestra estrategia de búsqueda

Ejemplo:

“Erythropoietin” AND “chronic kidney disease in Adulth “OR “chronic renal failure”
“Efficacy of erythropoietin” AND “chronic kidney disease in Adulth“

Paso 4:

Aplicación de estrategias de búsqueda

Para esta revisión sistemática se utilizó los descriptores MeSH y DeSC, especificados en el segundo paso. La búsqueda de los artículos se realizó en primera instancia, en forma independiente para cada uno de los términos MeSH, luego con ellos combinados haciendo uso del operador booleano AND.

Se definieron límites o filtros dentro de las bases de datos, los cuales se mencionan a continuación:

- Estudios realizados en humanos
- Sin restricción del sexo
- Pacientes adultos
- Sin restricción del fecha, idioma y lugar de publicación
- Artículos científicos de acceso gratuito.

Periodo de búsqueda bibliográfica

Periodo de estudio: No se estableció un intervalo específico, ya que se incluyeron todos los artículos científicos relevantes a nuestra investigación sin restricción de fecha de publicación.

Fecha de búsqueda: 1 de julio - 24 de noviembre del 2020.

Método de revisión bibliográfica

Tras la búsqueda inicial en las bases de datos elegidas, se identificó el número final de referencias que pasaron a la segunda fase de revisión, la cual consistió en hacer un cribado con la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos. Se procedió a eliminar aquellos artículos, que no dieran salida al objetivo de nuestra investigación.

La valoración del grado de evidencia científica se realizó con la metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) tomando como referente el tipo de estudio. Es decir, se adjudicó un nivel de evidencia científica leve aquellos estudios descriptivos de corte transversal, moderada a estudios de caso-control y cohorte, alta a estudios de tipo revisión sistemática o ensayos clínicos.

Se evaluó la calidad metodológica de cada artículo basándonos en los ítems pre establecidos, en las herramientas STROBE, PRISMA, CONSORT (Ver anexo 1,2,3). Para ello se leyó críticamente los artículos identificando los ítems contemplados en cada herramienta según el tipo de estudio, adjudicando un punto aquellos ítems identificados y restando un punto aquellos que no se identificaron en los artículos, se seleccionó aquellos artículos que obtuvieron una puntuación mayor de 10 puntos tras aplicar estas herramientas.

Proceso de extracción de datos: Análisis de los datos

La técnica de análisis para esta revisión sistemática fue a través de la preparación de tablas resumen, donde se consignó la información más relevante de cada uno de los artículos, para ello, se evaluó uno por uno cada artículo extrayendo la información relevante asociada a las variables PICO.

Tabla de resumen de hallazgos 1:

Datos de publicación						
(ID)	Autores	Año de Publicación	Título de publicación	País de publicación	Idioma de publicación	Publicado en
1	García et al	2019	Características clínicas de la anemia en la enfermedad renal crónica de pacientes del Hospital Nacional en 2018	Paraguay	Español - Ingles	Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. marzo 2019; 6 (1):11-20
2	Pérez- Olivas et al	2013	Tratamiento con eritropoyetina recombinante humana, hipertrofia ventricular izquierda y balance beneficio riesgo en la ERC-3b	Cuba	Español - Ingles	Revista Habanera de Ciencias Médicas 2013;12(3):472-486
3	Pérez et al	2020	Adherencia al tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis	España	Español – Ingles	Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 43(1), 81-85.
4	Guerrero-Riscos et al	2012	Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca	España	Español – Ingles	Nefrología 2012;32(3):343-52
5	Vargas et al	2016	Efectividad y seguridad del uso de ior® EPOCIM en pacientes en prediálisis Ensayo clínico	Cuba	Español-Ingles	Revista Habanera de Ciencias Médicas 2016; 15(6):1029-1041
6	Cody et al	2016	Eritropoyetina humana recombinante para la anemia de la insuficiencia renal crónica en pacientes en prediálisis, Revisión sistemática	No especificado	Inglés-Español	Cochrane Database of Systematic Reviews
7	Vinhas et al	2012	El tratamiento de la anemia con agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con enfermedad renal crónica no reduce la mortalidad y puede aumentar el riesgo cardiovascular: un metaanálisis	Portugal	Inglés-Portugués	Nephron Clin Pract . 2012; 121 (3-4): c95-101
8	Phrommintikul et al	2007	Mortalidad y concentraciones de hemoglobina objetivo en pacientes anémicos con enfermedad renal crónica tratados con eritropoyetina: un metaanálisis	Australia	Inglés-Francés	Lancet (London, England), 369(9559), 381–388.
9	Koulouridis, et al	2013	Dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis y resultados adversos en la ERC: un análisis de metarregresión	Estados Unidos de América	Inglés – Español	American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 61(1), 44–56.

Fuente: Información extraída de artículos científicos que forman parte de esta investigación.

Tabla de resumen de hallazgos 2:

Contenido de la publicación							
ID	Diseño de investigación	Periodo, muestra	Variables estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Calidad Metodológica	Calidad de evidencia (GRADE)
1	Observacional, prospectivo, transversal	Agosto y octubre 2018 83 pacientes	Edad Sexo Comorbilidades	Edad: media 50±16 años Sexo: 53 varones (60%) y 35 mujeres (40%) Comorbilidades: Hipertensión arterial (n=72) DM (n=40) Uso de eritropoyetina: 100% pacientes ERC Efectos: Mejora los niveles de hemoglobina	La eritropoyetina es el tratamiento más utilizado en pacientes con ERC y anemia	STROBE 22 puntos	LEVE
2	Ensayo clínico No controlado No aleatorizado	Periodo No descrito 27 pacientes.	Edad Sexo Tipo de eritropoyetina Dosis Efectos	Edad media: 54 ± 18 años. Sexo: masculino 54.4% y femenino el 45.5% Comorbilidades: Diabetes Mellitus (39,4%) Hipertensión arterial (33,3%) Tipo de eritropoyetina: Heberitro® Dosis: 30 UI/Kg/3 veces por semana, con dosis máximas de 50 UI/Kg/3 veces por semana Efectos Beneficiosos •Aumentan niveles de hemoglobina •Disminuir la creatinina y la urea Efectos Adversos: •hipertensión arterial 9.1% (n=3) •dolor en el sitio de inyección con 6.1% (n=2)	Los resultados anteriores demuestran que existió buena tolerabilidad al uso de la eritropoyetina	CONSORT 24 ítems	ALTO
3	Observacional, de cohortes, retrospectivo	1 enero 2014 - 31 diciembre 2015 198 pacientes	Edad Sexo Comorbilidad Estadio ERC Tipo de eritropoyetina Dosis Efectos	Edad: 75,3 años Sexo: Varones 59,1% (n=117) Mujer: 40,9% (n=81) Comorbilidades: HTA 85,9 % (n=170) Dislipemia 50% (n=99) Estadio de ERC: Grado 4, 60,5% (n=107) Tipo de Eriropoyetina: Darbepoetina cada 15 día α versus Epoetina β una vez por semana Efectos: Ambos fármacos son efectivos para aumentar los niveles de hemoglobina No se reportaron efectos adversos graves	Tanto la Darbepoetina α versus Epoetina β tiene buena adherencia y poseen efectos similares en pacientes con ERC y anemia	STROBE 22 puntos	MODERADO
4	Tranversal-Longitudinal	Febrero 2008 – febrero 2012 97 pacientes	Edad Sexo Comorbilidad Estadio ERC Dosis de ertropoyetina Efecto	Edad: 69 ± 12 años Sexo: 51% mujeres/49% hombres Comorbilidad DM II 29, 4 % (n=40) Hipertrofia del VI 45,5% (n=61) Estadio ERC: 4 -5 Dosis de eritropoyetina 20 UI/semana vía subcutánea Efectos Beneficiosos Mayor supervivencia en pacientes tratados con eritropoyetina Mayor dosis en pacientes con Afectaciones cardiacas.	. La coexistencia de ERC e IC aumenta las necesidades de EPO	STROBE 20 puntos	LEVE

5	Ensayo Clínico	19 marzo 2011 - 31 julio 2014. 242 pacientes	Edad Sexo Estadio ERC Tipo de eritropoyetina Dosis Efectos	<p>Edad Media: 61,3 años Sexo: Mujeres: 52,1 % (n=157) Masculino 47,9% (n=116) Comorbilidades: Diabetes Mellitus (40,5 %); Enfermedad quística Renal (7,9 %) Tipo de eritropoyetina: EPOCIM Dosis: 30-150 U/Kg/dosis vía subcutánea Estadio ERC: Estadio 4, 64,9 % (n=157) Efectos Beneficiosos: No se observó progresión de la disminución de la TFG Mejor calidad de vida Incremento del hemoglobina y hematocrito Discusión de la necesidad de transfusión Efecto adverso: Hipertensión arterial en el 44,9% (n=66). Efecto local (Ardor, Dolor, Equimosis) en sitio de inyección. Síndrome Anafiláctico (1 paciente) Edema agudo de pulmón (2 pacientes)</p>	EPOCIM en pacientes en prediálisis favorece la respuesta hematológica, con corrección de la Hb entre el primer mes y segundo de iniciado el tratamiento, propicia menor frecuencia de requerimientos transfusionales y mejora la calidad de vida.	CONSORT 25 ítems	ALTO
6	Revisión sistemática + metaanálisis	15 ensayos (461 participantes)	Efectos	<ul style="list-style-type: none"> Mejoría significativa en la hemoglobina y el hematocrito Disminución del número de pacientes que necesitarán transfusiones de sangre Los datos de los estudios que informaron la calidad de vida o la capacidad para realizar ejercicios demostraron una mejoría en el grupo de tratamiento. 	El tratamiento con EPO rHu en pacientes en prediálisis corrige la anemia, evita la necesidad de transfusiones de sangre y también mejora la calidad de vida y la capacidad para realizar ejercicios	PRISMA 27 ítems	ALTO
7	Revisión sistemática + metaanálisis	5 ensayos 7,902 participantes	Efectos	<p>El uso de Agentes Estimulantes De la Eritropoyesis se asoció con el objetivo de hemoglobina más alto suponiendo un mayor riesgo de:</p> <p>Trombosis del acceso vascular (RR 1,343; IC del 95%: 1,162-1,554; p = 0,0005) Accidente cerebrovascular (RR 1,735; IC del 95%: 1,323-2,275; p = 0,0005),</p> <p>Ningún efecto sobre riesgo de ERT (RR 1,089; IC 95% 0,986-1,203; p = 0,094) o mortalidad por todas las causas (RR 1,148; IC 95% 0,977-1,350; p = 0,093).</p>	En los pacientes con ERC, el tratamiento de la anemia con AEE dirigido a un valor de hemoglobina más alto no reduce la mortalidad ni reduce el riesgo de ERT y puede aumentar el riesgo cardiovascular.	PRISMA 27 ítems	ALTO

8	Revisión sistemática + metaanálisis	9 ensayos clínicos controlados 5143 pacientes.	Efectos	<p>Hubo un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas (cociente de riesgo 1,17; IC del 95%: 1,01-1,35; p = 0,031) y trombosis del acceso arteriovenoso (1,34; 1,16-1,54; p = 0,0001) en el grupo objetivo de mayor hemoglobina que en el grupo objetivo de hemoglobina más baja en el modelo de efectos fijos sin heterogeneidad entre los estudios. Hubo un riesgo significativamente mayor de presión arterial mal controlada (1,27, 1,08-1,50; p = 0,004) en el grupo objetivo de hemoglobina más alta que en el grupo de hemoglobina objetivo más bajo con el modelo de efectos fijos; sin embargo, esto no fue significativo en el modelo de efectos aleatorios (1,31, 0,97-1,78; p = 0,075). La incidencia de infarto de miocardio fue muy similar en los dos grupos.</p>	Al tratar a pacientes con anemia causada por enfermedad renal crónica con eritropoyetina humana recombinante como objetivo concentraciones más altas de hemoglobina, estos pacientes corren un mayor riesgo de muerte	PRISMA 27 ítems	ALTO
9	Revisión Sistemática + Meta análisis	31 ensayos clínicos 12,956 pacientes.	Efectos	<p>La mortalidad por todas las causas se asoció con una dosis media de AEE en los primeros 3 meses más alta (por incremento equivalente a 10.000 U / semana de epoetina alfa) (índice de tasa de incidencia [TIR], 1,42; IC del 95%, 1,10-1,83) y una dosis total superior -Dosis media de AEE durante el período de estudio (TIR, 1,09; IC del 95%, 1,02-1,18). La dosis de ESA en los primeros 3 meses siguió siendo significativa después de ajustar por el nivel medio de hemoglobina de los primeros 3 meses (TIR, 1,48; IC del 95%, 1,02-2,14), al igual que la dosis media de ESA durante el período total del estudio ajustando el nivel de hemoglobina objetivo (TIR, 1,41; IC del 95%, 1,08-1,82). Las estimaciones de los parámetros entre la dosis de ESA y la mortalidad cardiovascular fueron similares en magnitud y dirección, pero no estadísticamente significativas. La dosis media más alta de AEE durante el período total del estudio también se asoció con una mayor tasa de hipertensión, accidente cerebrovascular y eventos trombóticos.</p>	En pacientes con ERC, dosis más altas de AEE pueden estar asociadas con mortalidad por todas las causas y complicaciones cardiovasculares independientemente del nivel de hemoglobina.	PRISMA 27 ítems	ALTO

Procesamiento estadístico

El tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante un análisis cualitativo (descriptivo) de síntesis y análisis de tablas de frecuencia simple y porcentaje de los artículos extraídos.

VIII. Control de sesgo entre los estudios

Sesgo de publicación

Para evitar sesgo de publicación, los estudio a incluir fueron) los que tienen resultados tanto positivos como negativos, también que no haya sido el estudio un interés particularizado en grupos poblacionales o se hayan excluidos grupos poblacionales por ocultar resultados.

Sesgo de selección

Para evitar sesgo de selección se hizo lectura crítica y exhaustiva de los artículos seleccionados, inicialmente donde se valoraron los criterios de elegibilidad se establecieron los límites de búsqueda. Tomado en cuenta también los criterios de elegibilidad y criterios de inclusión y exclusión.

IX. Consideraciones éticas

Es de suma importancia recalcar que esta investigación no genera ningún conflicto de intereses y los hallazgos presentados solo representan las afirmaciones de las investigadoras y no de la Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA), así mismo en esta investigación se siguieron los principios bioéticos expuestos por Piura (2012), los cuales se detallan a continuación:

Principio respeto por las personas:

Este tipo estudio no expone a poblaciones o persona a daño a la salud, porque la unidad de análisis, no es el individuo en sí mismo sino la evidencia científica disponible.

Principio de justicia:

Todos los artículos incluidos en esta revisión pasarán por el mismo proceso de revisión inclusión y exclusión.

Principio de no maleficencia:

No se exponen a nadie a recibir beneficio en ventaja de otros o el riesgo de daño por la implementación del estudio

X. Resultados: Análisis y discusión

Se identificaron 200 artículos tras aplicar la estrategia de búsqueda en la base de datos MEDILINE(n=20), COCHRANE (n=5), Scielo (n=8) se utilizaron los metabuscadores PUBMED y google académico.

Al evaluar los artículos, se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios de elegibilidad y se encontraban duplicados, quedando 19 artículos potencialmente elegibles, los cuales tras ser sometidos a una lectura crítica del resumen y contenido de los mismo y aplicando las herramientas para evaluar la calidad metodológica, se seleccionaron 9 artículos, para formar parte de esta revisión artículos, los cuales, tras haber pasado la fase de cribado, no se excluyó ningún.

Cabe mencionar que los nueve artículos incluidos en esta revisión obtuvieron la máxima puntuación, tras haber sido evaluados con las herramientas STROBE, obteniendo un total de 22 puntos y PRISMA, obteniendo un total de 27 puntos, solo un artículo no obtuvo la máxima puntuación, obteniendo 24 puntos tras ser evaluado con la herramienta CONSORT, porque no se especificó el lugar de publicación, demostrándose en esta revisión sistemática, que los artículos incluidos poseen excelente calidad metodológica, así mismo tras evaluar la calidad de la evidencia científica tomando como referencia el tipo de estudio incluido en esta revisión, la calidad de evidencia generada era moderada – alta debido a la predominancia de los artículos incluidos.

Presentamos en tablas de frecuencia y porcentajes los resultados obtenidos en esta investigación.

Tabla 1

Distribución de país donde se realizó la investigación incluida en esta revisión

País donde se realizó la investigación	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Estados Unidos de América (EUA)	1	11.1
Paraguay	1	11.11
No especificado	1	11.11
Australia	1	11.11
Portugal	1	11.11
Cuba	2	22.2
España	2	22.2
Total	9	100

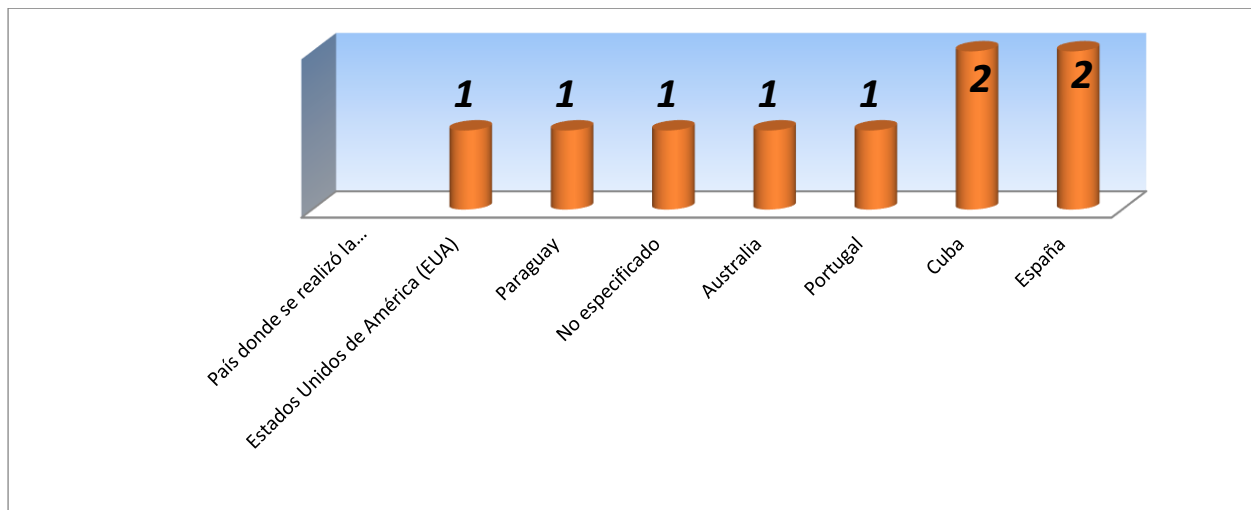
Fuente: Artículos incluidos en esta revisión.

Resultados:

El país donde se realizaron mayores publicaciones científicas disponibles y accesibles en nuestro medio, fue Cuba, España representado el 22.2% (n=2) respectivamente, seguido por el 11.1% (n=1) que corresponde a Portugal, Estados Unidos de América, Paraguay, Australia y No especificado, respectivamente.

Gráfico 1.

Distribución de país donde se realizó la investigación incluida en esta revisión



Fuente: tabla 1.

Análisis y discusión de resultados:

Se evidenció que España y Cuba fueron los países con mayor publicaciones científicas que aborden esta temática, esto podría explicarse por la actividad investigativa en estos países, además de la cultura de publicación es más evidente que en nuestro país, por lo que reiteramos la necesidad de que en nuestro medio, no solo se facilite la oportunidad de investigar sino de publicar los resultados, por lo que proponemos que las universidades exijan como requisito para graduarse que las investigaciones sean publicadas.

Tabla 2.

Año de publicación de los artículos incluidos

Año de publicación de estudio	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
2007	1	11.1
2012	2	22.2
2013	2	22.2
2016	2	22.2
2019	1	11.1
2020	1	11.1
Total	9	100

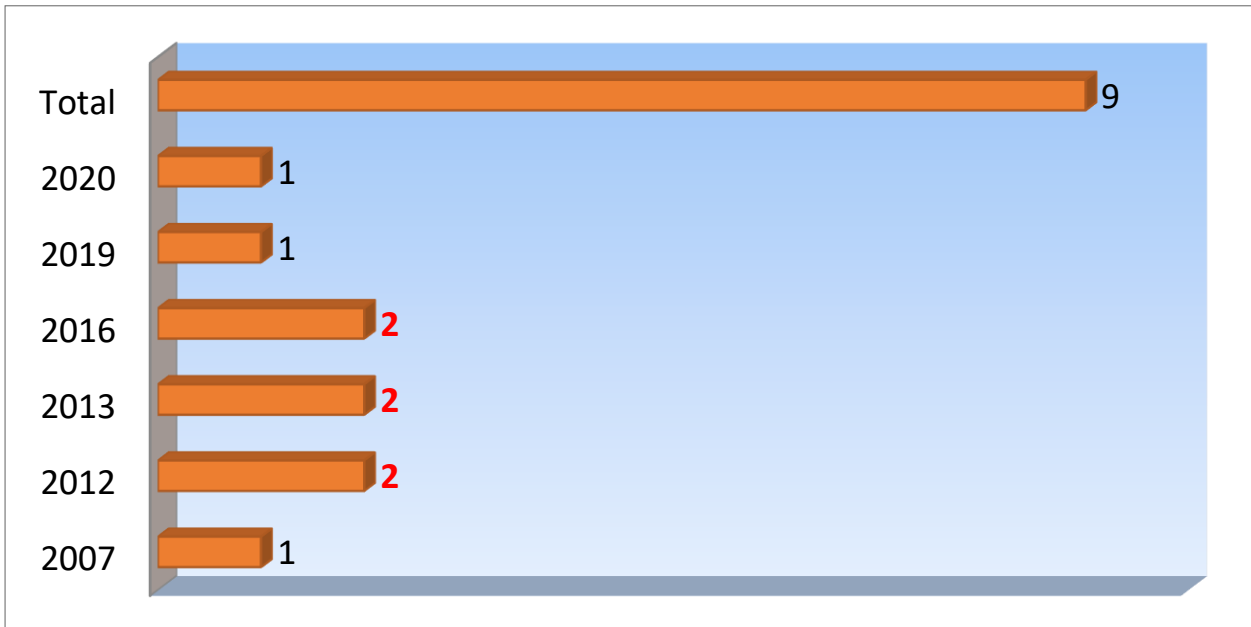
Fuente: Artículos incluidos en esta revisión.

Resultados:

El año 2012,2013 y 2016 con un 22.2%(n=2) respectivamente, fueron los años en que se publicó con mayor frecuencia las investigaciones que abordaron el uso de eritropoyetina, en pacientes con enfermedad renal crónica que presentaron anemia, seguido por el año 2007, 2019, 2020, con el 11.1% (n=1) respectivamente.

Gráfico 2.

Año de publicación de los artículos incluidos



Fuente: tabla 2.

Análisis y Discusión de resultados:

Se evidenció que en 2012,2013 y 2016, fueron los años en los que se publicó la mayor parte de la literatura científica, representando el 88.8% de la evidencia científica incluida en esta revisión sistemática, por lo que consideramos que la evidencia científica analizada es reciente.

Tabla 3.

Idioma de publicación de los artículos incluidos

Año de publicación de estudio	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Español - Ingles	7	77.7
Inglés -Francés	1	11.1
Inglés - Portugués	1	11.1
Total	9	100

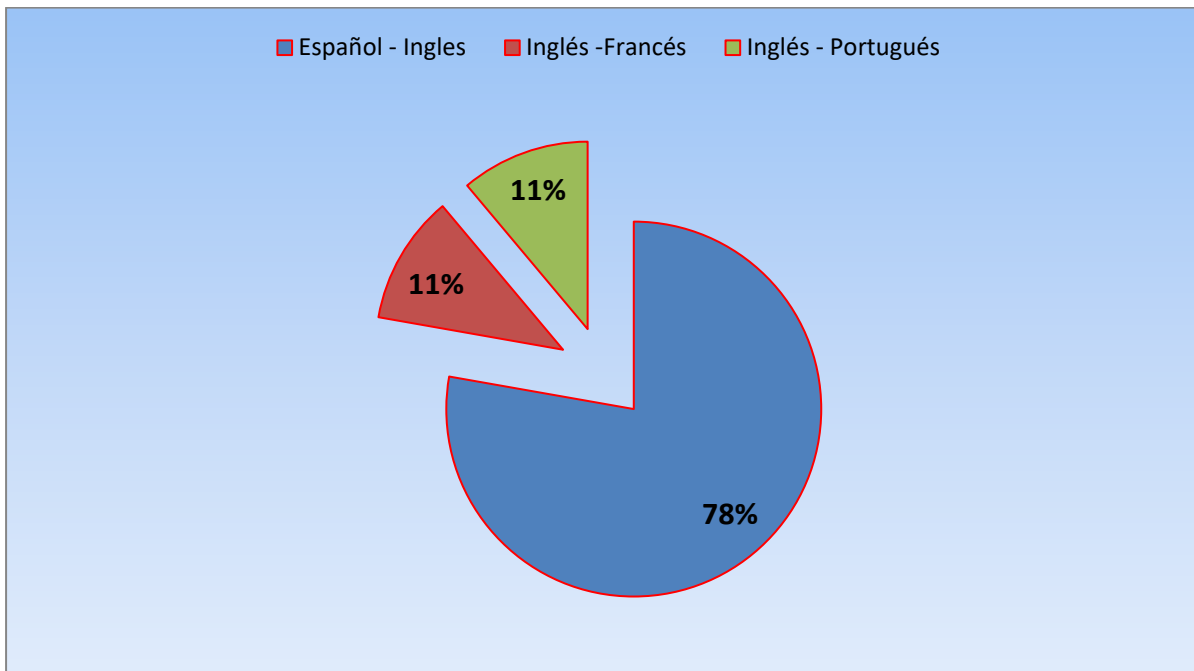
Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

El 77.7% (n=7) de los artículos, se publicó en idioma inglés con la traducción del resumen en idioma español, seguido por el idioma inglés-chino e idioma inglés-portugués un 11.1% (n=1), respectivamente.

Gráfico 3.

Idioma de publicación de los artículos incluidos



Fuente: tabla 3.

Análisis y discusión de resultados:

El idioma de publicación científica divulgado en las revistas, es el idioma inglés, en nuestra revisión supuso el 78% de los artículos (7 artículos) incluidos, por lo que evidenciamos la importancia saber y entender el idioma inglés por parte de los médicos y estudiantes de medicina, debido a que más del 90% de la evidencia científica se encuentra publicada en este idioma, cabe mencionar que para las autoras de esta revisión, supuso una gran limitación por no dominaban al 100% este idioma, lo cual retardo el análisis y la extracción de la información.

Tabla 4.

Características relevantes identificadas en los artículos referentes a nuestras variables

PICO

Características	Autores								
	García et al 2019	Pérez-Olivas et al 2013	Pérez et al 2020	Guerrero-Riscos et al 2012	Vargas et al 2016	Cody et al 2016	Vinhas et al 2012	Phrommintikul et al 2007	Koulouridis et al 2013
Edad	45±16 años	54 ± 18 años.	75,3 años	69 ± 12 años	61,3 años	N/D	N/D	N/D	N/D
Sexo	Varones 60% Mujeres 40%	Masculino 54,4% Femenino 45,5%	Varones 59,1% Mujer 40,9%	51% mujeres 49% hombres	Mujeres: 52,1% Masculino 47,9%	N/D	N/D	N/D	N/D
Comorbilidades	HTA (n=72) DM II (n=40)	HTA 33,3% DM II 39,4%	HTA 85,9% Dislipemia 50%	DM II 29,4 % Hipertrofia del VI 45,5%	DM II 40,5 % Enfermedad quística Renal 7,9%	N/D	N/D	N/D	N/D
Estadio de ERC	N/D	N/D	Grado 4	Grado 4 -5	Estadio 4	N/D	N/D	N/D	N/D
Tipo de Eritropoyetina	No especificado	Heberitro®	Darbeopoyetina Epoetina β	No especificado	EPOCIM	N/D	N/D	N/D	N/D
Dosis de Eritropoyetina	N/D	30- 50 UI/Kg/3 veces por semana	Darbeopoyetina c/15 día Epoetina β una vez por semana	20 UI/semana	30-150 U/Kg/	N/D	N/D	N/D	N/D
Efectos adversos del uso de eritropoyetina	N/D	HTA 9.1% Dolor en sitio de inyección 6.1% Dolor en el sitio de inyección 6.1% (n=2)	No se reportaron efectos graves	Necesidad de aumentar dosis en paciente cardiopata	HTA 44,9% Efecto local. Síndrome Anafiláctico (n=1) Edema agudo de pulmón (n=2)	N/D	Trombosis del acceso vascular ACV	Trombosis del acceso arterio venoso PA mal controlada IAM	Mortalidad cardiovascular HTA ACV Eventos trombóticos.
Efectos Beneficiosos del uso de Eritropoyetina	Mejora los niveles de Hg	Aumentan niveles de Hg Disminuir creatinina y urea Aumentan niveles de hemoglobina Disminuir la creatinina y la urea Disminuir la creatinina y la urea	Ambos fármacos son efectivos para aumentar los niveles de Hg	Mayor supervivencia	No se observó progresión en la disminución de TFG Mejor calidad de vida Incremento del Hg y HTC Discusión de transfusión	Mejoría Hg y HTC Disminución transfusiones de sangre Mejoría calidad de vida o capacidad para realizar ejercicios Mejoría calidad de vida o la capacidad para realizar ejercicios	N/D	N/D	N/D

Nota: N/D. No Descrito, HTC: Hematocrito, Hg: Hemoglobina, PA: Presión Arterial, IAM: Infarto Agudo al Miocardio, TFG: Tasa de Filtración Glomerular, DM II: Diabetes Mellitus tipo dos, HTA: Hipertensión Arterial.

Fuente: artículos científicos incluidos en esa revisión.

Tabla 4.1

Efectos del uso de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia, reportados en los artículos incluidos

Efectos del uso de eritropoyetina	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hipertensión Arterial	4	44.4
Efectos Tromboticos*	3	33.3
Progresión en disminución de TFG	1	11.1
Aumento de Hg y HTC	5	55.5
Dolor, ardor en sitio de inyección	2	22.2
Disminución de necesidad de transfusión	2	22.2
Mejoría calidad de vida y capacidad para hacer ejercicio	1	11.1
Síndrome anafiláctico	1	11.1
Edema Agudo de Pulmón	1	11.1
Discusión creatinina y urea	1	11.1
Mayor supervivencia	1	11.1
Necesidad de aumentar dosis en pacientes cardiópatas	1	11.1

Nota: Efectos tromboticos*: Abarca accidentes cerebrovasculares, Mortalidad cardiovascular, Trombosis del acceso arterio venoso o vascular. En esta tabla no se muestran totales, en un mismo artículo, se identificaron más de un efecto adverso o beneficioso. Los porcentajes fueron calculados basándonos en la muestra (9 artículos).

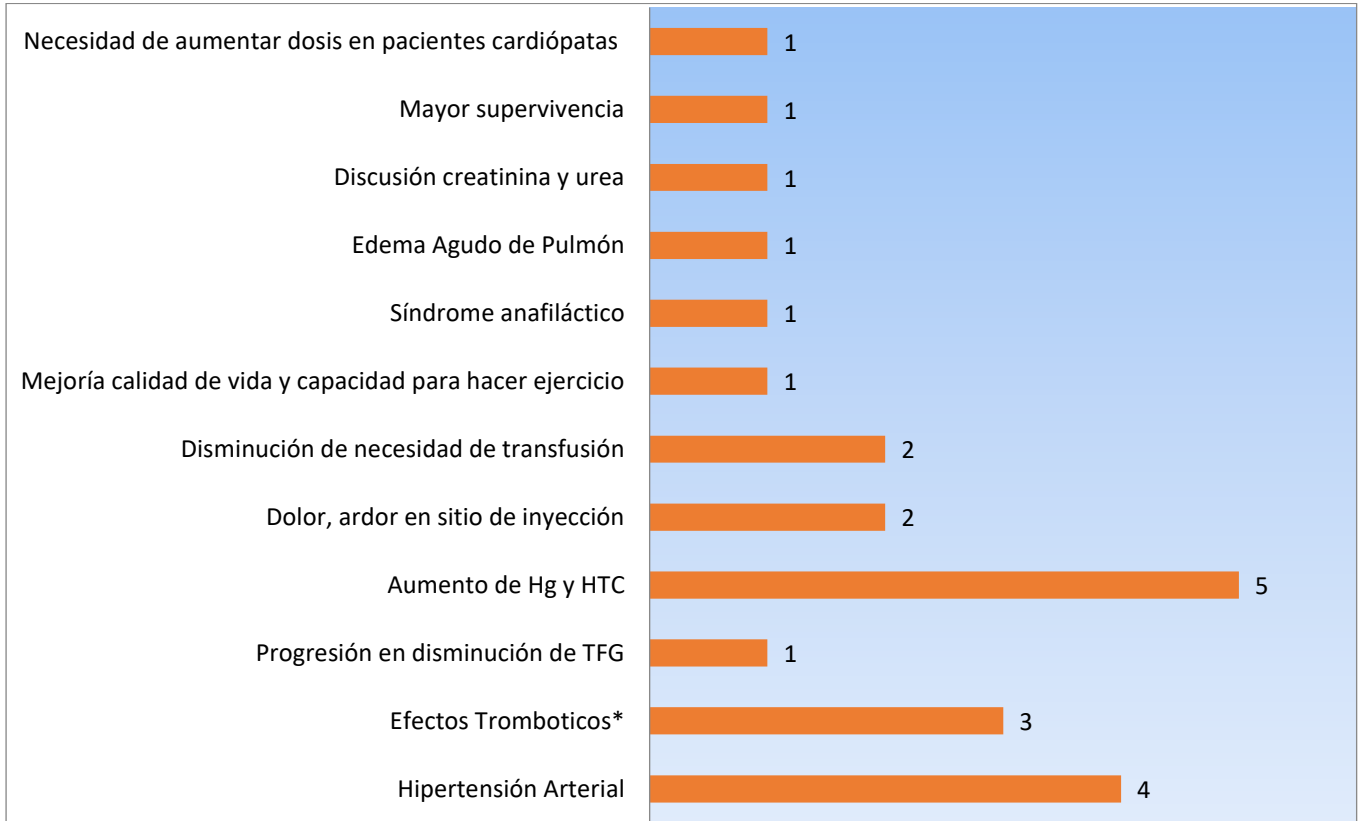
Fuente: Artículos primarios incluidos en esta revisión.

Resultados:

El principal beneficio reportado en los artículos fue con un 55.5% (n=5) el aumento de Hg y HTC, seguido por la necesidad de transfusión con un 22.2 (n=2). El principal efecto adverso reportado fue con un 44.4% (n=4) hipertensión arterial, seguido por el efecto trombótico con un 33.3% (n=3).

Gráfico 4.1

Efectos del uso de eritropoyetina en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia, reportados en los artículos incluidos



Fuente: tabla 4.1.

Análisis y discusión de resultados:

Se evidenció que el principal beneficio que proporciona el uso de eritropoyetina en pacientes con anemia, es el aumento de la hemoglobina y el hematocrito, reportado en 5 artículos, sin embargo se identificó que la hipertensión arterial, es el principal efecto adverso asociado al uso de eritropoyetina en pacientes con anemia e insuficiencia renal crónica, reportado por los autores Vargas et al (2016), Pérez- Olivas et al (2013), Phrommintikul et al (2007), Koulouridis et al (2013). Cabe mencionar que hubo 3 artículos, que reportaron el estadio de la enfermedad renal, siendo reportado el grado 4 y 5 concordando con lo expresado por Geddes (2018) quien expresa que a medida que la función renal disminuye, la mayoría de los pacientes desarrollan anemia.

XI. Conclusiones:

1. En esta revisión se identificó que el uso de eritropoyetina es eficaz para el tratamiento de la anemia, en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (Grado 4 y 5), siendo el principal beneficio el aumento de la hemoglobina y hematocrito y por consiguiente la disminución de la necesidad de transfundirlos, sin embargo, el principal efecto adverso relacionado a esta terapia fue la presión arterial mal controlada (Hipertensión arterial).
2. La literatura incluida es reciente (menor de 10 años) en idioma inglés con buena calidad metodológica (Todos los artículos incluidos obtuvieron una puntuación mayor de 10 puntos), la calidad de la evidencia científica era Moderada- Alta debido al predominio de los artículos incluidos (Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos).

XII. Recomendaciones

Al Ministerio de Salud de Nicaragua (SILAS- MANAGUA, MINSA)

- Incluir en las actualizaciones de la normativa del manejo del paciente con enfermedad renal crónica, la evidencia científica generada en esta investigación y en las realizadas en nuestro medio (Nicaragua).

Personal médico y estudiantes de medicina

- Publicar sus investigaciones con el fin de que estas sirvan de precedentes para otras investigaciones para que cimiente las decisiones de los médicos en la práctica clínica, ya estas estarán fundamentadas por la evidencia generada en nuestro propio medio.

Facultad de medicina de la Universidad Católica Redemptoris Mater (UNICA)

- Estipular como requisito de graduación, publicar nuestras investigaciones.
- Fortalecer las competencias investigativas entre los egresados, actualizando a la asignatura de investigación

XIII. Referencias bibliográficas.

- Bravo Prieto, K. P. (2016). Progresión de la nefropatía diabética en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, vinculado al programa de diabetes en el hospital San Blas año 2014 – 2016. Bogotá: Universidad de ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A. de <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/749/1/Trabajo%20nefropatia%20DM.pdf>
- Babitt, J. L. y Lin, H. Y. (2010). Molecular mechanisms of hepcidin regulation: implications for the anemia of CKD. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation, 55(4), 726–741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.12.030>
- Cases, A., Egocheaga, M. I., Tranche, S., Pallarés, V., Ojeda, R., Górriz, J. L., y Portolés, J. M. (2018). Anemia en enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. Rev, de la Sociedad Española de Nefrología, 9. <https://doi:10.1016/j.nefro.2017.09.004>
- Cheng, H. W., Chan, K. Y., Lau, H. T., Man, C. W., Cheng, S. C., y Lam, C. (2015). Use of Erythropoietin-Stimulating Agents (ESA) in Patients With End-Stage Renal Failure Decided to Forego Dialysis: Palliative Perspective. The American journal of hospice y palliative care, 34(4), 380–384. <https://doi.org/10.1177/1049909115624653>
- Corea Urbina, K. (2014). Eficacia de los activadores continuos de los receptores de eritropoyetina, metoxipolietilenglicol epoetina beta (MIRCERA) en comparación con Eritropoyetina Recombinante Humana (EPOrH) alfa en la corrección inicial de la anemia secundaria a Enfermedad Renal Crónica en los pacientes que se encuentran en el programa de hemodiálisis., Tesis monográfica para optar al título de médico especialista en Medicina Interna. De <https://repositorio.unan.edu.ni/8365/1/1477.pdf>
- Cody, J. D., Daly, C., Campbell, M. K., Khan, I., Rabindranath, K. S., Vale, L. Webster, A. (2016). Eritropoyetina Humana Recombinante para la anemia de insuficiencia renal crónica en paciente en predialisis. Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi:10.1002/14651858.CD003266.pub2>
- Escudero Vilaplana, V. D. (2014). Utilización de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia secundaria. Madrid: Universidad Complutense de Madrid., de <https://eprints.ucm.es/27706/1/T35516.pdf>

- Guerrero-Riscos, M. A., Montes-Delgado, R., Seda-Guzmán, M., y Praena-Fernández, J. M. (2012). Resistencia a eritropoyetina y supervivencia en pacientes con enfermedad renal crónica 4-5 no-D y enfermedad cardíaca. *Nefrología (Madrid)*, 32(3), 343-352. De http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000500011&lng=es&tlng=es
- García Cabrera, L., Ruiz Antorán, B., y Sancho López, A. (2009). Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009; 33:3-9. 3-9. De https://www.researchgate.net/publication/28321735_Eritropoyetina_revision_de_sus_indicaciones
- Geddes, C. C. (2018). Fisiopatología de la anemia renal. *Rev. de la sociedad chilena de nefrología*. <https://doi:10.1093/ndt/gfy266>
- Piura López, J. Metodología de la investigación científica: Un enfoque integrador. (2012). 7ma Ed. Managua–Nicaragua. Editorial PAVSA. Capítulo 15. Consideraciones éticas, páginas 219- 222
- STROBE. (2009). Herramienta de verificación STROBE. Consultado el 1 de septiembre de 2020, de <https://www.strobe-statement.org/index.php?id=available-checklists>
- Koulouridis, I., Alfayez, M., Trikalinos, T. A., Balk, E. M., & Jaber, B. L. (2013). Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 61(1), 44–56. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.014>
- Lozier, M., Turcios Ruiz, R. M., Noonan, G., y Ordunez, P. (2016). Chronic kidney disease of nontraditional etiology in Central America: a provisional epidemiologic case definition for surveillance and epidemiologic studies. *Rev Panam Salud Pública*, 294-300.

ANEXOS

Anexos

ANEXO 1. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de estudios de **casos y controles**

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen. (b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis pre especificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de determinación de casos y selección de controles. Dar la justificación para la elección de casos y controles. (b) Para estudios emparejados, proporcione los criterios de emparejamiento y el número de controles por caso
Variables	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde

Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.
Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión (b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones. (c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes. (d) Si corresponde, explique cómo se abordó la correspondencia de casos y controles (e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados (b) Explica las razones de la no participación en cada etapa. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.

Datos de resultado	15*	Informe los números en cada categoría de exposición o medidas resumidas de exposición
Resultados principales	dieciséis	<p>(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron</p> <p>(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas</p> <p>(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.</p>

Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

Nota: disponible en <http://www.strobe-statement.org>.

ANEXO 2. Declaración STROBE: lista de verificación de elementos que deben incluirse en informes de **estudios transversales**

	Artículo No	Recomendación
Título y resumen	1	(a) Indique el diseño del estudio con un término de uso común en el título o en el resumen.
		(b) Proporcionar en resumen un resumen informativo y equilibrado de lo que se hizo y lo que se encontró
Introducción		
Antecedentes / justificación	2	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación que se informa.
Objetivos	3	Enunciar objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presentar los elementos clave del diseño del estudio al principio del artículo.
Ajuste	5	Describir el entorno, las ubicaciones y las fechas relevantes, incluidos los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recopilación de datos.
Participantes	6	(a) Indique los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes.
VARIABLES	7	Defina claramente todos los resultados, exposiciones, predictores, posibles factores de confusión y modificadores de efectos. Dar criterios de diagnóstico, si corresponde
Fuentes de datos / medición	8 *	Para cada variable de interés, proporcione fuentes de datos y detalles de los métodos de evaluación (medición). Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo.
Parcialidad	9	Describa cualquier esfuerzo para abordar las posibles fuentes de sesgo.

Tamaño del estudio	10	Explique cómo se llegó al tamaño del estudio.
VARIABLES CUANTITATIVAS	11	Explique cómo se manejaron las variables cuantitativas en los análisis. Si corresponde, describa qué agrupaciones se eligieron y por qué
métodos de estadística	12	(a) Describa todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para controlar los factores de confusión
		(b) Describa cualquier método utilizado para examinar subgrupos e interacciones.
		(c) Explique cómo se abordaron los datos faltantes.
		(d) Si procede, describa los métodos analíticos teniendo en cuenta la estrategia de muestreo.
		(e) Describa cualquier análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13 *	(a) Informar el número de personas en cada etapa del estudio, por ejemplo, números potencialmente elegibles, examinados para determinar la elegibilidad, confirmados como elegibles, incluidos en el estudio, completando el seguimiento y analizados
		(b) Explica las razones de la no participación en cada etapa.
		(c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14 *	(a) Proporcione las características de los participantes del estudio (por ejemplo, demográficas, clínicas, sociales) e información sobre exposiciones y posibles factores de confusión.
		(b) Indique el número de participantes con datos faltantes para cada variable de interés.
Datos de resultado	15*	Informar el número de eventos de resultado o medidas de resumen
Resultados principales	dieci séis	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si corresponde, estimaciones ajustadas por factores de confusión y su precisión (por ejemplo, intervalo de

		confianza del 95%). Aclare qué factores de confusión se ajustaron y por qué se incluyeron
		(b) Informe de límites de categoría cuando se categorizaron variables continuas
		(c) Si es relevante, considere traducir las estimaciones de riesgo relativo en riesgo absoluto para un período de tiempo significativo.
Otros análisis	17	Informar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad.
Discusión		
Resultados clave	18	Resumir los resultados clave con referencia a los objetivos del estudio.
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posibles sesgos o imprecisiones. Analice la dirección y la magnitud de cualquier sesgo potencial
Interpretación	20	Dar una interpretación general cautelosa de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otra evidencia relevante.
Generalizabilidad	21	Discutir la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio.
Otra información		
Fondos	22	Indique la fuente de financiación y el papel de los financiadores del presente estudio y, en su caso, del estudio original en el que se basa el presente artículo.

*Proporcione información por separado para grupos expuestos y no expuestos.

Cronograma

DESCRIPCION DE ACTIVIDAD.	FECHA DE CUMPLIMIENTO																
	MES	AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Presentación de tema de investigación al comité de investigación																	
Redacción y presentación de protocolo para ser sometido a revisión por el comité de investigación																	
Solicitud de aprobación de ejecución de investigación por comité de investigación UNICA																	
Búsqueda y selección de artículos primarios																	
Tabulación, procesamiento y análisis de los datos																	
Redacción y presentación de informe final para ser sometido a revisión por el comité de investigación																	
Pre defensa de tesis																	
Defensa de tesis																	

Presupuesto

N°	Concepto de Gasto	Unidad	Costos Unitarios	Cantidad	Total en Córdoba
1	USB (DataTraveler G4) 16 GB	Unidad	280	1	280
2	Lapiceros	Unidad	4	2	8
3	Fotocopias	0	0	0	0
4	Impresiones	0	0	0	0
SUBTOTAL					280
1	Llamadas a Celular	Saldo	50	10	500
2	Alimentación	Día	0	0	0
3	Internet	Mes	781.79	3	2,345,37
4	Servicio de Luz	Mes	80	3	240
SUBTOTAL					3,085.37
TOTAL					33,365.37

Fuente: Elaboración propia



CONSORT 2010 lista de comprobación de la información que hay que incluir al comunicar un ensayo clínico aleatorizado *

Sección/tema	Item nº	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página nº
Título y resumen			
	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase "CONSORT for abstracts")	
Introducción			
Antecedentes y objetivos	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
Diseño del ensayo	3a	Descripción del diseño del ensayo (p. ej., paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (p. ej., criterios de selección) y su justificación	
Participantes	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
Intervenciones	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
Resultados	6a	Especificación a priori de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
Tamaño muestral	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
Aleatorización:			
Generación de la secuencia	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
Mecanismo de ocultación de la asignación	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
Enmascaramiento	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (p. ej., participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	