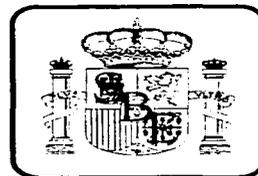


11227
140

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado



HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO
Departamento de Medicina Interna



**ESTUDIO DE UN NUEVO RÉGIMEN PARA REPOSICIÓN DEL
DÉFICIT DE HIERRO, POR VÍA ENDOVENOSA, EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA**
Proteína C reactiva como factor predictivo de respuesta al tratamiento

T E S I S

Que para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Presentan:

Alicia Esmeralda Yépez Rodríguez,
Perla Alicia Carrillo González
Salvador Escorcia Vargas

México, D.F.

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de mi trabajo académico.
NOMBRE: Alivia Yépez Rodríguez

FECHA: 9-11-03

FIRMA: [Signature]


Dr. Alfredo Sierra Unzueta
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México.



Dr. Francisco Ruiz Maza
Asesor de Tesis
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Jefe del Departamento de Nefrología
Hospital Español de México



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**Al Dr. Francisco Ruiz Maza
por su paciencia, por su confianza
... y sobre todo por recordarme
que los pacientes, por su situación,
son vulnerables y nos merecen respeto,
tolerancia y dedicación sin límites.**

**Gracias a Jose :
Un ejemplo de superación
y amor incondicional, mi cómplice...
y el mas implacable de los jueces.**

**Gracias a David y a Miguel :
Su presencia es motivo de esperanza.
Ni todos los esfuerzos bastarían
para compensar cada una de las ausencias.
Es un privilegio ser su mamá.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Mamá
José

INDICE

I.	Introducción	5
II.	Antecedentes	5
	• Patogenia de la anemia en la insuficiencia renal crónica	5
	1. Deficiencia de eritropoyetina	5
	2. Disminución de la sobrevida de los eritrocitos	6
	3. Supresión de la médula ósea	6
	4. Resistencia a eritropoyetina y proteína C reactiva	6
	5. Déficit de hierro	6
	6. Hiperparatiroidismo severo	6
	7. Deficiencia de ácido fólico	7
	8. Toxicidad por aluminio	7
	• Evaluación de las reservas de hierro	7
	• Tratamiento	8
	Hierro oral	9
	Hierro intramuscular	9
	Hierro intravenoso	10
III.	Métodos	11
IV.	Resultados	12
V.	Discusión	14
VI.	Conclusiones	14
VII.	Bibliografía	15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. INTRODUCCION

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una enfermedad muy frecuente en México, afecta a todos los núcleos sociales, constituyendo un serio problema de salud a nivel nacional, con repercusiones económicas y sanitarias de gran trascendencia y difícil solución.

La anemia esta presente en la mayoría de los pacientes con IRC en hemodiálisis. La principal causa de la anemia es una cantidad inadecuada de eritropoyetina endógena. Desde la introducción de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) como modalidad terapéutica en 1989, la anemia adquirió un significado diferente: la deficiencia de hierro es la principal causa de una respuesta deficiente inicial al tratamiento con rHuEPO, y de refractereidad al mismo. ⁽⁵²⁾

La anemia justifica muchos de los síntomas que aquejan a los pacientes con IRC: fatiga, hiporexia, disminución de la tolerancia al ejercicio, de la calidad de vida, de la capacidad cognitiva; todos los cuales mejoran con la corrección de la misma.

Para los pacientes que se encuentran en programa de hemodiálisis, el continuo contacto con los filtros y catéteres, los hace susceptibles a un estado inflamatorio crónico. Son pacientes sometidos a flebotomías y punciones vasculares frecuentes, que implican una pérdida de sangre real y tangible, además de la sangre que queda en los filtros y sistemas de conexión. Por si fuera poco, son pacientes con mayor riesgo de sangrado gastrointestinal por gastritis urémica, úlcera gástrica o duodenal, angiодisplasia, por disfunción plaquetaria propia de la uremia, y por exposición en su caso a aspirina u otros AINES. ^(55,56) Por otra parte son pacientes en quienes está bien documentado una muy pobre absorción del hierro que se administra por vía oral. ^(14,33)

Todo lo anterior hace a estos pacientes candidatos a un balance final negativo de las reservas de hierro, el cual empeora seriamente con dosis terapéuticas de rHuEPO.

El tratamiento con eritropoyetina es costoso, y debe mantenerse en forma indefinida para conservar los efectos sobre el hematocrito, y aunque numerosos estudios se han hecho para la reposición del déficit de hierro, no se ha logrado llegar a un consenso acerca de la cantidad necesaria de hierro que permita optimizar al máximo la dosis de rHuEPO. ^(2,7,9,11,13,16,18,28,29,32,34,35,36,38,39,40,41,42,47,48,49,50,51,53,56,59)

El presente, es un estudio prospectivo y longitudinal, cuyo objetivo es analizar si la reposición endovenosa del déficit de hierro en dosis total, repleta las reservas, y si esto repercute positivamente en la eritropoyesis, establecer además, si éste método ofrece ventajas clínicas con respecto al tratamiento convencional; y si la albúmina, los linfocitos totales, la eficacia dialítica, el catabolismo proteico y la proteína C reactiva, como marcador de inflamación crónica, son un factor predictivo de la respuesta al tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II. ANTECEDENTES

En 1836, Richard Bright describió la palidez de los pacientes con Insuficiencia Renal, la cual se debía principalmente a la anemia, pero hasta hace poco se conocen los factores que controlan la eritropoyesis en humanos con esta enfermedad.⁽⁵⁵⁾

Muchos de los síntomas de los urémicos, como letargo, indiferencia, fatiga, hiporexia o mareo, se deben más a la anemia que a la uremia.⁽⁵⁵⁾

De los pacientes en tratamiento con diálisis, 75% tienen un nivel hematócrito menor de 30%, y hasta hace algunos años, mas de 25% de ellos dependían de transfusiones.⁽²²⁾

Cuando no se trata, la anemia de la IRC se asocia con un gran número de anormalidades fisiológicas, de hecho, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, cardiomiopatía dilatada, insuficiencia cardiaca congestiva y de mortalidad.^{(51, 55).}

En el corazón y todo el organismo disminuye la liberación tisular de oxígeno, se altera la función cognitiva, disminuye la tolerancia al ejercicio, y el paciente sufre fatiga, anorexia, alteraciones del ciclo menstrual, y en su caso disfunción eréctil; también se altera la respuesta inmunológica, y en los pacientes pediátricos, se observa un franco retraso en el crecimiento.⁽⁵⁵⁾

Todas estas anormalidades reducen la calidad de vida, las oportunidades de rehabilitación y la sobrevivida del paciente con IRC.

- **Patogenia de la anemia en la IRC**

1. Deficiencia de eritropoyetina: La eritropoyetina es una hormona de 166 aminoácidos que es secretada y activada por las células del área peritubular (fibroblastos tipo 1 y células intersticiales) de la corteza renal, en respuesta a los cambios en la presión tisular de oxígeno. Su efecto es la proliferación de precursores eritroides en médula ósea, así como la maduración y liberación de eritrocitos⁽⁵⁵⁾. En respuesta a la anemia, los niveles de eritropoyetina pueden aumentar hasta 100 veces. En nefrópatas la respuesta se altera y los niveles pueden aumentar sólo unas 5 veces. La importancia fundamental de esta deficiencia absoluta y relativa de EPO se demuestra con la mejoría de los niveles del Hto en casi todos los pacientes en estudios clínicos a base de rHuEPO desde 1986.^(22,50,55,59)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. Disminución de la supervida de los eritrocitos : Se sabe que en la IRC la supervida de los eritrocitos se acorta de 120 a 60-80 días y que el tratamiento con diálisis intensiva normaliza esta alteración. No se ha identificado una "toxina urémica" responsable, pero se han observado posibles alteraciones enzimáticas intrínsecas que hacen a los eritrocitos más susceptibles a hemólisis por agentes oxidantes. Tales agentes incluyen. quinina, sulfas, nitratos y elementos encontrados en cantidades variables en el agua de diálisis (cobre, zinc, aluminio). Por otra parte, también se ha observado que los eritrocitos de pacientes con uremia mostraron una vida media normal después de ser transfundidos a receptores no urémicos en tanto que los eritrocitos de personas sanas, al transfundirse a pacientes urémicos tuvieron una vida media más breve. Lo anterior sugiere que el defecto del eritrocito, mas que intrínseco, parece obedecer al complejo ambiente metabólico de la uremia .^(22,30,55)

3. Supresión de la médula ósea: Numerosos estudios han tratado de identificar inhibidores de la médula ósea en uremia, los resultados son poco concluyentes. Sin embargo, el suero urémico ha mostrado disminuir la síntesis de hemoglobina in vitro, y que este efecto se corrige con hemodiálisis intensiva sin alterar los niveles séricos de eritropoyetina. En un estudio, por ejemplo, se observó que al incrementar la eficacia dialítica de un 60.7 a un 72% (mediante un mayor tiempo de hemodiálisis), se obtenía un incremento en la concentración de albúmina, mientras que el hematocrito se incrementó de 28.4 ± 0.78 a 32.3 ± 0.71 . Parece entonces, que más que una toxina urémica inhibidora, es la interacción, positiva o negativa de citocinas o factores de crecimiento que repercuten en la médula alterando su función.^(42, 66)

4. Resistencia a eritropoyetina y proteína C reactiva.

La eritropoyetina (EPO) ha revolucionado el tratamiento de la anemia en los pacientes con insuficiencia renal, el 90% de los pacientes responden a ésta en una forma dosis-dependiente. Un grupo de pacientes tienen una respuesta menor, o incluso nula a la administración de EPO, es decir, tienen resistencia a ésta. La principal causa es la deficiencia de hierro, otras causas son deficiencia de vitaminas, hiperparatiroidismo severo, toxicidad medular por aluminio e inflamación.^(67, 68)

Durante los procesos inflamatorios la liberación de citocinas tales como la interleucina-1 y 6, y el factor de necrosis tumoral alfa., generan a nivel hepático un incremento en la síntesis y liberación de proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, fibrinógeno y la proteína

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

amiloide A; mientras que la síntesis de albúmina y transferrina disminuyen. Las citocinas, en especial TNF- α e IL-6, inducen catabolismo al mismo tiempo que suprimen el apetito, lo que empeora el estado nutricional, además, se ha observado que IL-1 β , IL-6, TNF- α , e interferon β y α bloquean la acción de la eritropoyetina sobre células eritroides progenitoras, además de inhibir la síntesis de ésta última. ⁽⁶⁷⁾

En un estudio se sugirió a la proteína C reactiva (PCR) como un fuerte predictor de mortalidad en pacientes en hemodialisis, en otro estudio, se encontró que altos niveles de PCR se asociaban a mayores requerimientos de eritropoyetina para la corrección de la anemia. Por todo lo anterior se ha propuesto a la PCR como factor predictor de resistencia a eritropoyetina. ^(61, 62, 64, 68, 69)

5. Déficit de hierro. (se comenta mas adelante) en relación con las pérdidas sanguíneas, hemólisis, condiciones inflamatorias agudas y crónicas (que disminuyen la biodisponibilidad de hierro para los progenitores eritroides de la médula ósea).

6. Hiperparatiroidismo Severo. ya que puede ocasionar osteítis fibrosa quística y fibrosis notable de médula ósea, con desplazamiento de los elementos normales de la médula roja, lo que puede contribuir a la anemia ^(22,41,42)

7. Deficiencia de ácido fólico. puede complicar la anemia en personas sometidas a hemodiálisis. Sin embargo, el ácido fólico que se pierde durante dicha técnica, es sustituido fácilmente por los alimentos o por la suplementación oral de 1 mg de folato al día ^(22,41,42)

8. Toxicidad por aluminio. El empleo a largo plazo de quelantes de fosfato con aluminio, y la contaminación con dicho mineral del agua utilizada para la hemodiálisis generan una sobrecarga de aluminio. Este metal inhibe a veces el transporte de hierro y también puede inhibir de manera directa la síntesis de hem por precursores eritroides. La sobrecarga se diagnostica con una prueba de desferoamina o por biopsia de hueso. ^(22,41,42)

- **Evaluación de las reservas de hierro**

El adulto promedio tiene de 3 a 5 g de hierro corporal total, distribuidos en 2 compartimentos principales: hierro funcional y hierro almacenado. El compartimento funcional lo constituyen hemoglobina, mioglobina y enzimas; la cantidad de hemoglobina es de 1.5 a 3 g, y las otras proteínas con hierro comprenden 0.5 g del hierro corporal total. El hierro almacenado va de 0.3

TESTE CON
FALLA DE ORIGEN

a 1.5 g. En circunstancias óptimas, la cantidad de hierro que se absorbe debe ser igual a la que se pierde (en el adulto normal es aproximadamente de 1 mg/día, en el paciente con IRC puede ser de hasta 9 mg/día). En la deficiencia profunda, la cantidad de hierro de los alimentos que se absorbe no excede de 4 mg/ día, pero en la insuficiencia renal es prácticamente nula (1% con ingresos mínimos de 200 mg de hierro elemental). La donación de sangre, la menstruación y el embarazo desequilibran el sistema y por lo común agotan las reservas del mineral en las mujeres. Casi 20 mg de hierro se pierden en cada menstruación, y la pérdida por el embarazo va de 500 a 1000 mg. Una unidad (500 ml) de sangre donada representa la pérdida aproximada de 200 mg de hierro.⁽²²⁾

La mitad superior del intestino delgado es el sitio de absorción mas activa de hierro, y el pH ácido del duodeno, por el jugo gástrico, conserva el hierro en su forma soluble como ion férrico. Esto es importante porque el uso de quelantes alcalinos o bloqueadores H-2, disminuye la absorción de hierro enteral.⁽²²⁾

Clinicamente la ferropenia puede manifestarse como parestesias, glosodinia, uñas quebradizas. Un síntoma clásico es la pica (deseo irrefrenable de ingerir sustancias comestibles de escaso o nulo valor nutricional como almidón, hielo, arcilla, y que mejora rápidamente con el inicio de la ferrotterapia). La anemia intensa suele manifestarse por la palidez, también puede observarse glositis, queilitis, atrofia papilar lingual, coiloniquia y uñas quebradizas.⁽²²⁾

El almacenamiento de hierro en la forma de ferritina o hemosiderina, permite contar con una fuente de hierro de fácil acceso, mas bien en las células reticuloendoteliales de la medula ósea, bazo e hígado. En los hepatocitos y células de músculo estriado también este presente una cantidad importante de hierro. La ferritina se encuentra en todas las células corporales y comprende una proteína esférica, la apoferritina, con peso molecular de 450 000 D. El hierro ferroso penetra en la esfera en puntos que facilitan la oxidación y se depositan hasta 5 000 cristales férricos. La hemosiderina contiene una mezcla de ferritina y otros materiales subcelulares que contienen hierro. El metal para almacenamiento refleja las reservas corporales totales^(20,22).

Las células reticuloendoteliales constituyen un sitio de almacenamiento de hierro, pero también intervienen en el recambio del mineral en los eritrocitos viejos. En promedio, 66% de esta fuente de hierro puede mostrar liberación y separación de la hemoglobina y vuelve a la forma de transferrina para la recirculación y transporte a la medula ósea. El resto es liberado en la forma de ferritina, y este equilibrio puede ser alterado por estados que contribuyen a disminuir la eritropoyesis, con recambio menos rápido y un mayor almacenamiento endotelial, como se observa en la anemia de las enfermedades crónicas. En adultos sanos, un descenso de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ferritina sérica por debajo de 12-15ug/l denota ferropenia. En ancianos, el nivel normal de ferritinemia es mayor que en jóvenes, de manera que con cifras mayores de ferritina pueden tener ferropenia. En personas con estados inflamatorios crónicos, los niveles de ferritina menores de 30 ug/dl, o más, pueden corresponder a ferropenia, y en pacientes con insuficiencia renal crónica, se ha demostrado, una mayor afinidad del sistema reticuloendotelial por la molécula, por otra parte son pacientes con un estado parecido al estado inflamatorio crónico y habitualmente son pacientes con cierto grado de desnutrición, esto implica disminución de los niveles séricos de transferrina y elevación por tanto de ferritina. De manera que en pacientes con IRC, niveles de ferritina menores de 100 ug/dl implican deficiencia de hierro. ^(12,15,16,20,22)

Por lo anterior, las reservas de hierro pueden valorarse mediante la cuantificación de la ferritina sérica. Son muchos los estudios que han demostrado fehacientemente que los niveles sericos de ferritina guardan una relación directa con las reservas de hierro en médula ósea . ^(15,16,17,20,21,22,30,41,42,45,46,57,58)

Una cifra menor de 20 a 30 ug/L antes de administrar rHuEPO denota deficiencia de hierro. En los pacientes que al comienzo del tratamiento con dicha hormona tienen niveles de 30 a 100 ug/l , invariablemente mostrarán deficiencia de hierro durante el tratamiento y por tanto necesitarán suplementos. Los que tienen cifras de ferritinemia superiores a 100 ug/L pueden mostrar aún deficiencia de hierro durante la administración de EPO, lo que hace necesario medir frecuentemente su ferritinemia y quizá suplementación oral con fines profilácticos. En un estudio en el que se midió la reserva de hierro en médula ósea se encontró que cuando los niveles de ferritina eran bajos, el contenido de hierro en médula ósea era muy bajo, prácticamente nulo; y que aunque los niveles de hierro en médula ósea fueran mínimos, la ferritina podía ser mayor a 100 ug/l, probablemente como un reactante de fase aguda en relación directa con proteína C reactiva; en otro estudio, la ferritina sérica se propuso como un marcador de morbilidad y mortalidad en pacientes en hemodiálisis, en el contexto de un estado inflamatorio, donde una disminución de 0.5 g/dl de albúmina aumentaba considerablemente el riesgo relativo de mortalidad.. ^(46, 63, 65)

Durante la administración de eritropoyetina aumenta la tasa de transferencia de hierro de los sitios de depósito a los precursores eritroides, y en muchos casos exceder la capacidad mencionada. En esta situación, la ferritina sérica puede seguir siendo normal, en tanto que la saturación de transferrina disminuye a menos de 20%. A esto se le llama *deficiencia funcional de hierro*. ^(22,52)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Tratamiento de la Anemia en la IRC**

Mientras que la administración de EPO se considera la piedra angular en el tratamiento de la anemia de la IRC, el creciente uso de dosis farmacológicas de rHUEPO ha permitido conocer mejor sus efectos colaterales: uno de los principales es que induce hipertensión. Esto puede acelerar la progresión de la insuficiencia renal en algunos casos, y además, alterar la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular. Los mecanismos se siguen estudiando, se ha observado un aumento de la contractilidad del músculo liso aórtico en respuesta a catecolaminas incubados con EPO; se ha observado un aumento notable de Angiotensina II local con efecto vasoconstrictor, y otros estudios sugieren repercusión en otros posibles mediadores como vasopresina, endotelina-1 y prostaglandinas. Además la EPO ha mostrado una marcada actividad angiogénica en anillos de aorta de conejo. Otras complicaciones del tratamiento crónico con EPO incluyen hiperkalemia, fístula arteriovenosa, trombosis de una derivación, y trastornos convulsivos los cuales son dependientes de la dosis. ^(15,42)

Por otra parte, el inicio de la administración de rHuEPO obliga a un incremento extraordinario en la velocidad de transferencia del hierro en sus depósitos a los progenitores eritroides de médula ósea. Solo aproximadamente 3 mg de los 3000 a 5000 mg de hierro corporal total circulan en la sangre. En 5-7 horas de intensa producción de eritrocitos después del tratamiento con rHuEPO intravenoso, esta pequeña cantidad de hierro circulante se hace insuficiente para cubrir la demanda de la médula ósea. ^(27,30,32,36,39,37,41,42,43,54,56)

Los pacientes en hemodiálisis generalmente pierden de 1 a 3 gr de hierro/ año,⁽⁵⁵⁾ principalmente por:

- a) Flebotomías frecuentes para análisis de laboratorio, en un estudio realizado en 1971 por Hocken se demostró una pérdida neta de sangre por flebotomías de 1.14 a 3.22 litros / año por paciente en tratamiento con hemodiálisis en hospital contra solo 0.17 litros/año/paciente en hemodiálisis en casa ^(5,58)
- b) Por "secuestro" de sangre en los filtros y líneas de hemodiálisis: Hocken y Marwan encontraron una pérdida promedio de sangre en el dializador de 9 ml por sesión de hemodiálisis, resultando en una pérdida de sangre total de 1400 ml/año. En cambio, Milman estimó una pérdida "iatrogénica" de 150-200 ml/de sangre por mes, por paciente en hemodiálisis en centro hospitalario, comparado con 30-60 ml/mes en pacientes con diálisis peritoneal. ^(5,14,58)
- c) Los pacientes con proteinuria, especialmente en el rango nefrótico, pueden perder hasta 1 mg de hierro en la orina por día. ⁽⁵¹⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

d) Por sangrado de tubo digestivo : Akmal y cols. Detectaron sangre oculta en heces en 6.3% de los pacientes con hemodiálisis, 7.3% de los pacientes con diálisis peritoneal, en comparación con 0.8 a 1.3% de la población general. ^(23,58) Otro estudio encontró una pérdida de sangre en materia fecal promedio de 3.15 ml/día en pacientes predialisis y 6.27 ml/día en pacientes en hemodiálisis, contra 0.82 ml/día en voluntarios sanos. ⁽⁵¹⁾ Lo cual no es de extrañar dado que en los pacientes con IRC están descritas alteraciones como angiodisplasia renal, gastropatía por AINES, disfunción plaquetaria, gastritis urémica, úlcera gástrica o duodenal.

Además de la pérdida de hierro, se ha demostrado una muy pobre absorción del hierro por la vía oral. La anorexia, causada por IRC, conduce a un consumo de hierro reducido. Las dietas restringidas en proteínas de origen animal, disminuyen aun más el consumo de hierro. Por otra parte, hay estudios que demuestran cambios histológicos en la mucosa intestinal en pacientes urémicos: reducción de la longitud de las vellosidades, incremento en la profundidad de las criptas, infiltración de células inflamatorias; además de cambios funcionales tales como actividad disminuida de las dipeptidasas e incremento en la actividad de las disacaridasas. Otro estudio demostró incremento en la grasa fecal en 29% de los pacientes urémicos. Por si esto no fuera suficiente, el calcio y el aluminio, fijadores de fosfatos, pueden también reducir la absorción de hierro, al igual que los bloqueadores de receptores H2. La absorción final del hierro ingerido puede ser de menos del 1% ^(14,51,59)

• HIERRO ORAL

Varias sales de hierro están disponibles en el mercado para administración oral. Todas son baratas y sencillas, pero usualmente se requieren 2 o 3 dosis diarias. El sulfato ferroso, que aporta 65 mg de hierro elemental por cada tableta de 200 mg, es la preparación oral mas ampliamente usada. De 15 a 20% de las personas que reciben suplementos de hierro manifiestan efectos gastrointestinales adversos, lo que conduce a un pobre apego terapéutico, pueden disminuirse las molestias gastrointestinales sugiriendo al paciente tome el hierro con alimentos, peor este disminuye aun más su absorción. Todo esto limita la utilidad del hierro oral, ya que las demandas de hierro durante el tratamiento con rHuEPO exceden por mucho la cantidad máxima que puede ser aportada por vía oral y, del hierro máximo ingerido (<200 mg), sólo el 1-2% es absorbido. ⁽⁵⁹⁾

LES CON
FALLA DE ORIGEN

- **HIERRO INTRAMUSCULAR**

Esta vía de administración es poco usada en pacientes que reciben rHuEPO. Varias preparaciones están disponibles para este fin. Hay varias desventajas conocidas a esta alternativa terapéutica: primero, las inyecciones son dolorosas, y pueden dejar una coloración pardusca en la piel que puede persistir por semanas, segundo, hay riesgo de sangrado muscular en el sitio de la inyección, el cual es exacerbado por la disfunción plaquetaria de los pacientes nefrópatas; tercero, hay reportes de sarcomas desarrollados en el sitio de inyección, y finalmente, la absorción y biodisponibilidad de esta ruta puede ser muy variable. ^(8,59)

- **HIERRO INTRAVENOSO**

Aproximadamente el 25% de los pacientes con IRC (sin evidencia de hemólisis, hiperesplenismo o fibrosis de médula ósea) alcanzarán un hematócrito adecuado con suplementos de hierro y EPO. Así pues, el 75% restante requerirán apoyo con hierro parenteral.⁽¹¹⁾

El uso de hierro intravenoso se ha incrementado en los últimos 5 años, varias preparaciones de hierro para este fin están disponibles (hierro dextrán, hidroxisacarato de hierro, gluconato de hierro). Estas diferentes preparaciones varían en su tamaño molecular, su cinética de degradación (que tan rápidamente es liberado el hierro desde el complejo molecular), su biodisponibilidad y sus efectos colaterales. En general, cuanto más pequeño es el complejo, más rápidamente es liberado el hierro para unirse a la transferrina y ser llevado a la médula ósea.

Las moléculas más pequeñas: tales como el gluconato y sacarato de hierro, liberan el hierro tan rápidamente que pueden saturar la capacidad de fijación de la transferrina, conduciendo a reacciones por radicales de hierro libre. Por lo tanto, dosis bajas de esta presentación de hierro (62.5-125 mg) deben usarse, en comparación con el hierro dextrán del que pueden administrarse mas de 1000 mg en forma relativamente segura. ^(19,24,25,31,37,59)

Parece haber 2 tipos de reacciones al hierro intravenoso, la primera, una reacción anafiláctica, es mediada por IgE que es vista exclusivamente con hierro dextrán se debe a anticuerpos preformados contra dextrán. La incidencia reportada es de aproximadamente 0.7%. ^(34,51,52,55,56,58,59)

La segunda reacción es anafilactoide en su naturaleza, causante de la mayoría de los síntomas tales como dificultad respiratoria, coriza, artralgia, mialgia, dolor dorsal o abdominal, náusea, vómito e hipotensión. Esta se debe probablemente a una sobrecarga transitoria de la molécula de transferrina, que conduce a pequeñas cantidades de hierro libre en la circulación. Es posiblemente mediada por histamina. ⁽⁵⁹⁾

1-3 CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo no hay aun un consenso sobre cual, cuando, cuanto y cómo debe administrarse el hierro intravenoso. Los nefrólogos varían ampliamente en la forma de administrar hierro IV a sus pacientes, mientras que unos administran hierro sin la ferritina es menor a 200 ug/dl, otros lo usan solo si el Hto disminuye por debajo de 30-36%. Aunque todos los marcadores de las reservas de hierro tienen sus limitaciones, es razonable considerar usar hierro IV cuando la ferritina serica es menor a 100 ug/dl, cuando la saturación de la transferrina serica es menor de 20% o cuando la cantidad de eritrocitos hipo crómicos es mayor al 10%. ^(41,42,59) La administración de hierro intravenoso a pacientes ferropenicos a menudo inducirá una ligera mejoría en la concentración de hemoglobina de 1 a 2 g/dl, aun en ausencia de eritropoyetina. La segunda situación clínica en la cual se usa el hierro intravenoso, es la preparación para la terapia con rHuEPO, donde las reservas de hierro (a juzgar por la ferritina serica) son insuficientes para mantener un incremento de la Hb de 4 a 5 g/dl. Trabajos previos han sugerido que se requieren 20 ug/lt de ferritina por cada 1g/dl de hemoglobina que se requiera incrementar. Por lo tanto, los pacientes que iniciaran tratamiento con rHuEPO y ferritina de menos de 100 ug/dl, es muy probable que desarrollen deficiencia de hierro, y en tales casos es aconsejable reciban hierro intravenoso simultáneamente. ^(41,42,59)

El tercer escenario es cuando un paciente que recibe tratamiento con rHuEPO desarrolla deficiencia absoluta o funcional de hierro. La deficiencia absoluta se considera si la ferritina es menor a 100 ug/dl. La deficiencia funcional (o relativa) se define como la incapacidad para movilizar las reservas de hierro del sistema reticuloendotelial para satisfacer la demanda por eritropoyesis. Se considera si la ferritina es de 100 – 800 ug/dl, pero la saturación de transferrina es del 20 – 50 % o el numero de eritrocitos hipocrómicos es mayor al 10% y si tras la administración de hierro intravenoso se incrementa la hemoglobina y/o disminuyen los requerimientos de eritropoyetina. ⁽⁵⁹⁾

El contexto clínico final que ha recibido mucha atención en los últimos años es el uso agresivo de hierro intravenoso para incrementar la respuesta a eritropoyetina, la razón es que la disponibilidad de hierro por la medula ósea es un paso limitante en la eritropoyesis. Algunos de los estudios que han permitido el desarrollo de esta practica se enlistan en la siguiente tabla, donde las reducciones en las necesidades de eritropoyetina van del 19% al 70% ⁽⁵⁹⁾

ELLOS CON
FALLA DE ORIGEN

Estudios de administración de hierro intravenoso en pacientes tratados con rHuEPO

Referencia	No. de pacientes	Preparación de hierro	Reducción De la dosis De EPO
Schaefer & Schaefer (1992) ⁽¹⁹⁾	14	Gluconato	47%
Nyvad et al (1994) ⁽²⁴⁾	34	Sucrosa	27%
Al-Momen et al (1994) ⁽²⁵⁾	109	Sucrosa	-
Sunder-Plassman & Horl (1995) ⁽²⁷⁾	64	Sucrosa	70%
Fishbane et al (1995) ⁽²⁸⁾	52	Dextran	46%
Macdougall et al (1996) ⁽³⁶⁾	37	Dextran	19%
Silverberg et al (1996) ⁽³⁷⁾	41	Sucrosa	61%
Sepandj et al (1996) ⁽³⁸⁾	50	Dextran	35%
Taylor Et al (1996) ⁽³⁹⁾	46	Gluconato	33%
Ahsan et al (1996) ⁽⁴⁰⁾	7	Dextran	26%

Se han publicado fórmulas complejas y nomogramas para la valoración y predicción de la deficiencia de hierro. En personas sanas, el déficit de hierro puede calcularse como sigue:

La dosis total necesaria se calcula con base en el déficit de hierro de hemoglobina, al que se suma la cantidad necesaria para reponer las reservas del metal, en promedio 1000 mg para varones y 600 mg para mujeres. Para calcular el déficit de hemoglobina suele utilizarse la fórmula siguiente:

Deficit de hierro en mg = déficit de hemoglobina (g/100 ml) x peso (kg) x 2.2

en la que la constante 2.2 se obtuvo al multiplicar el volumen sanguíneo total (65 mg/kg) por el contenido de hierro en la hemoglobina (0.34% x peso). Las fórmulas siguientes pueden utilizarse para un varón adulto de 70 kg, con una concentración de Hb de 7 g/100 ml:

Deficit de hierro (mg) = (15-7) g/100ml x 70 x 2.2 = 1 232 mg

Dosis total de hierro en mg = 1 232 + 1 000 = 2 232 (o 45 ml del complejo de hierro-dextrán [si 1 ml = 50 mg de hierro dextran]) ⁽²⁰⁾

La dosis unitaria recomendada va de 50 a 200 mg, otros autores proponen dosis total de hasta 1000 mg, pero no hay estudios que hayan intentado la reposición del déficit total en una dosis.

En la mayoría de los casos, se propone, dar dosis de mantenimiento de 50 a 200 mg/semana o por mes. No obstante, en ninguno de los estudios publicados, se ha logrado mantener a largo plazo, los niveles de ferritina sérica por arriba de 100 ug/dl, lo cual puede implicar que el déficit era mayor que 1gr, o que las pérdidas superan a los ingresos del mineral. ⁽¹¹⁾

Se sugiere una dosis de prueba de 0.5 mg de hierro dextrán previa a la administración de la dosis total, y que ésta última se diluya en solución salina y administrarla a goteo lento.

Los efectos secundarios del hierro dextrán incluyen anafilaxia (0.7-1%), rash, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión, linfadenopatía, dolor abdominal o molestias gastrointestinales. Los riesgos de la administración prolongada de hierro parenteral incluyen: hemosiderosis con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

cirrosis y alteraciones de la conducción cardiaca, los cuales pueden ocurrir sin la T_{sat} es >60% o si la ferritina sérica es > 800ng/ml ^(18,19,34,41,42,59).

Las ventajas de la reposición del hierro incluyen, corrección de la anemia, mejoría de la función cognitiva, de la calidad de vida, de la tolerancia al ejercicio, de la hemostasia, reducción de la morbilidad de altas dosis de rHuEPO y disminución de los costos por concepto de administración de EPO (Park y cols. evaluaron la administración de 100 a 200 mg/ mes de hierro dextrán como dosis de mantenimiento y observaron una disminución de 112 a 88 U/kg/semana de EPO y calcularon un ahorro (considerando el costo de la administración parenteral de hierro) de aproximadamente 580 dólares/paciente/año. (41)

Otros estudios sugieren añadir al hierro y rHuEPO, estimulantes del apetito y anabólicos (andrógenos) para maximizar el tratamiento de la anemia en IRC, mostrando un incremento del Hto de hasta 4.5% comparado con el grupo control. ^(29,44)

Actualmente, se analizan varias opciones para la reposición de hierro con otras formulas: gluconato de hierro, polimaltosado de hierro, sacarato de hierro, con buenos resultados y algunas limitaciones. Por ejemplo, el gluconato de hierro ha sido utilizado exitosamente en el tratamiento de la ferropenia en pacientes que presentaron hipersensibilidad a la molécula de hierro dextran, con una excelente tolerancia y sin efectos indeseables. Sin embargo, estas preparaciones, aunque con baja incidencia de anafilaxia, tienen la desventaja de liberar rápidamente hierro en forma iónica, saturando rápidamente la transferrina y aumentando la exposición al metal que en su forma libre es muy tóxico y que se ha relacionado con liberación de radicales libres de oxígeno con las repercusiones ya conocidas en el endotelio. ^(16,18,40,24,25,31,37)

En resumen, los pacientes con IRC cursan en su gran mayoría con anemia, sus condiciones metabólicas, nutricionales, hemostáticas y medicas los hacen susceptibles de ferropenia, la cual se ve seriamente afectada por el tratamiento rHuEPO, de manera que prácticamente todos los pacientes con IRC tratados con rHuEPO deben recibir tratamiento suplementario con hierro. La vía de administración oral es poco útil y poco practica, por sus efectos secundarios y la muy pobre absorción. La administración intramuscular ofrece pocas ventajas y muchos efectos indeseables. La administración intravenosa es entonces la ruta de elección. Sin embargo no hay un consenso actual acerca de cuanto hierro administrar para repletar las reservas de hierro y optimizar al máximo el tratamiento con rHuEPO.

TL SIS CON
FALLA DE ORIGEN

III. MÉTODOS

El estudio se llevó al cabo en la Unidad de diálisis del Hospital Español, del 1° de noviembre del 2000 al 28 de febrero del 2001.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con Insuficiencia renal crónica terminal (IRC) y anemia: hematocrito (Hct) menor a 33% o hemoglobina (Hb) menor a 11 g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepuberales; o Hct < 37% (Hb <12 g/dl) en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas (19), en tratamiento con hemodiálisis y eritropoyetina (EPO), folatos y vitamina B12.

Los criterios de exclusión fueron: hipersensibilidad conocida al hierro dextran, evidencia de sangrado activo, hiperparatiroidismo severo documentado, infección crónica o aguda, toxicidad por aluminio, así como hemoglobinopatías, mieloma múltiple o hemólisis.

Finalmente se incluyeron 25 pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento con hemodiálisis, 3 sesiones por semana, por tiempo variable de 3-4 horas cada una; en máquinas tipo Fresenius H y Fresenius D, de la serie 2000, mediante ultrafiltración controlada, con filtros de membranas de polisulfona y bicarbonato como buffer.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron de 1 a 3 dosis por semana de 4000 U subcutáneas de eritropoyetina, con el objetivo de alcanzar y mantener un hematócrito del 30%.

En todos los pacientes se descontinuó la administración endovenosa convencional de hierro (sugerida por la K/DOQI)

Se tomaron muestras iniciales para determinación de hemoglobina, hematocrito, serie blanca con diferencial, proteínas totales, albúmina, proteína C reactiva y ferritina.

La ferritina sérica se determinó por radioinminuoanálisis en el equipo IMX de Abbott.

La Kt/v (como parámetro de eficacia dialítica) y el catabolismo proteico fueron calculados por modelo cinético de urea de un compartimento.

Cada paciente recibió una dosis única endovenosa de hierro dextrán calculada para la reposición del déficit de acuerdo con las siguientes fórmulas:

Déficit de hierro en mg = déficit de hemoglobina (g/100 ml) x peso (kg) x 2.2

Agregando 600 mg para mujeres y 1000 mg para hombres. ⁽²⁰⁾

Un mes después de recibir la infusión, se determinaron nuevamente: Hto, Hb, ferritina, serie blanca. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Winks 4.5, se utilizó la prueba de T de Student para el análisis de los datos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV. RESULTADOS:

De los 25 pacientes seleccionados, 2 fallecieron durante el estudio, y otro fue excluido por haber recibido un trasplante renal. Sus características: género (G), edad, peso, tiempo de evolución (en meses), hemoglobina, hematocrito, ferritina antes y después de la administración del hierro, dosis total administrada, así como PCR, proteínas totales, albúmina, linfocitos, Kt/v y catabolismo proteico iniciales se muestran en la tabla No. 1

Tabla 1

No	G	Edad	Peso	Hto 1	Hb 1	Hto 2	Hb 2	Fe++	Ferr1	Ferr2	PCR	lmf	Prot	Alb	Kt/V	Ca/Prot	T. Evol
1	M	64	70	31	8.6	32.8	11.1	2000	2830	2091	0.9	2.8	6.5	4.1	1.36	1.28	48
2	M	68	55	35	11	28.3	9.1	1500	238	RIP	1	3.4	4.1	3	1.54	1.78	36
3	M	60	65	31.1	9.8	32.9	10.2	1700	246	496	3.3	1.39	6.7	3.7	1.33	1.3	16
4	M	85	57	30	9.3	31	9.9	1700	253	803	0.5	1.7	6.2	3.8	1.44	0.89	7
5	F	71	51	30.6	9.4	33	11	1200	311	661	0.6	2.2	6.7	4.1	1.62	0.62	18
6	M	83	74	25.4	8	31	10.5	1800	390	739	3.3	1.18	7.7	3.1	1.1	1.09	24
7	M	72	65	29	8.9	33.8	10.8	2000	443	767	3.7	1.93	6.3	3.4	1.8	1.57	72
8	M	85	70	27.3	8.6	30.3	9.7	1600	405	895	1	0.73	7	3.6	1.3	1.2	50
9	F	67	42	33	10.5	35	11.1	1000	5050	532	1.3	0.44	6.9	3.4	1.94	0.7	72
10	F	74	55	25.2	8.6	21	6.6	1400	15	443	0.9	0.45	7.3	3.9	1.56	0.82	24
11	M	78	74	31	10.3	35	11.1	1800	323	418	0.4	1.12	6.4	3.5	1.17	1.18	37
12	F	66	49	23.1	8	33.8	10.6	1400	840	1722	1.4	1.12	7.4	4	1.71	1.00	44
13	M	54	56	30.5	10.2	27.8	9.2	1600	1905	2201	0.9	1.57	7.9	4.4	1.68	1.30	41
14	F	68	53	27	8.5	27	8.6	1400	287	RIP	165	7.1	2.1	1.58	0.54		
15	M	62	67	24.7	9.7	31	10.5	1700	282	688	0.3	1.09	6.9	3.8	1.38	1.17	48
16	F	61	52	29	8.9	25.1	8	1400	640	1628	0.6	0.99	5.9	3.7	1.96	1.00	11
17	F	33	65	22	7.1	31.2	10.4	1700	70	404	0.7	2	6.5	3.4	1.27	1.27	
18	F	71	48	24.8	9	36.4	11.9	1300	135	726	1.1	1.2	6.8	4.1	2.55	1.5	7
19	M	64	60	24.9	7.8	27	9.7	1900	92	S	0.9	1.08	6.8	3.5	1.8	1.0	4
20	M	64	84	33.3	10.6	29.6	9.5	1800	390	528	3	1.1	7.8	4	1.67	1.32	40
21	M	82	61	27.2	8.9	29.3	9.2	1900	47	232	3.2	1.3	6.1	3.8	1.52	0.92	34
22	M	75	74	32	10.4	37.6	11.9	1800	2413	3581	7.1	1.8	9.9	4	1.25	1.00	27
23	F	58	57	28.3	9.5	10.2	10.2	1200	32	724	0.2	1.2	7.3	3.9	1.42	0.93	27
24	F	63	77	31.2	10.2	36.4	12	1400	29	275	0.6	1.8	6.7	4.3	1.11	0.77	68
25	M	64	61	32.7	9.7	35	11.5	1700	431	T	1.2	6.7	4	1.39	0.84	15	

En todo el grupo, la edad promedio fue 67.2 ±10 años, 16 hombres, 9 mujeres, 11 pacientes eran diabéticos, el tiempo promedio de evolución desde el inicio del tratamiento con hemodiálisis fue de 41.5±26.5 meses. La Hb inicial promedio fue 9.3±1, y la final fue 10.2±1.25, es decir, un incremento promedio del 10.96%.

La ferritina sérica promedio fue de 724 ± 1138. Sólo 7 de los 25 pacientes tenían una ferritina inicial menor a 100, sin embargo, fueron 19 los que mostraron respuesta a la infusión, lo que demuestra que este grupo, a pesar de niveles de ferritina altos (770±1255), tenían una deficiencia funcional de hierro.

Se identificaron 2 grupos: en el grupo No. 1 (tabla 2), 6 pacientes que no mostraron respuesta al tratamiento con eritropoyetina e infusión de hierro. En este grupo la edad promedio fue de 64.3 años, la Hb inicial fue 9.6 y la final 8.5, es decir, una disminución del 8.8%. Llama la atención que los 2 pacientes que fallecieron, pertenecían a este grupo. Los niveles de PCR, albúmina, ferritina y Kt/V, no mostraron diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2.

No	G	Edad	Peso	Hto 1	Hb 1	Hto 2	Hb 2	hierro	ferr 1	ferr 2	PCR	Linf	Prot tot	Alb	Kt/V	Gen urea	Cat prot	T evol
2	M	68	55	35	11	28.3	9.1	1500	238	RIP	1	3.4	4.1	3	1.54	9.25	1.78	36
10	F	74	55	25.2	8.6	21	6.6	1400	15	443	0.8	0.45	7.3	3.9	1.56	3.78	10.82	24
13	M	54	56	30.5	10	27.8	9.2	1600	1905	2201	0.9	1.57	7.9	4.4	1.68	7.27	1.39	41
14	F	68	53	27	8.5	27	8.6	1400	287	RIP		165	7.1	2.1	1.58	2.1	0.54	
17	F	61	52	29	8.9	25.1	8.8	1400	640	1828	0.6	0.99	5.9	3.7	1.96	2.6	1	11
22	M	64	64	33.3	11	29.8	9.5	1800	390	528	3	1.1	7.6	4	1.67	9.95	1.32	40
prom.	d.e	64.3	59.2	30	9.6	26.5	8.5	629	1200	1.28	1.05	6.68	3.51	1.67	5.86	1.05	26	
		6.28	11.2	3.9	1	2.79	0.97		604	743	0.67	0.05	1.32	0.76	0.14	3.11	0.3	2.25

En el grupo 2, en cambio, la respuesta al tratamiento fue evidente, con una edad promedio de 70±13 años, la Hb inicial fue 9.069±1.01, la Hb final 10.46± 0.74, lo que corresponde a un 15% de incremento. En la tabla No. 3 pueden observarse las características de este grupo:

Tabla 3

No	G	edad	Peso	Hto1	Hb1	Hto2	Hb2	hierro	ferr1	ferr2	PCR	linf	P.Tot	Alb	Kt/V	Gen urea	Cat prot	T. Evol
1	M	64	70	31	8.6	32.8	11.1	2000	2830	2091	0.9	2.8	6.5	4.1	1.36	7.87	1.25	48
3	M	60	85	31.1	9.8	32.9	10.2	1700	246	496	3.3	1.39	6.7	3.7	1.33	7.75	1.3	16
4	M	85	37	30	9.3	31	9.9	1700	253	803	0.5	1.7	6.2	3.8	1.44	3.16	0.89	7
5	F	71	51	30.6	9.4	33	11	1200	311	661	0.6	2.5	6.7	4.1	1.62	1.8	0.62	18
6	M	83	74	25.9	8	33	10.5	1800	399	739	3.3	1.18	7.7	3.1	1.1	7.23	1.09	24
7	M	72	65	29	8.9	33.8	10.8	2000	443	767	3.7	1.93	6.3	3.4	1.6	9.73	1.57	72
8	M	85	70	27.3	8.6	30.3	8.7	1600	405	896	1	0.73	7	3.6	1.3	7.78	1.2	30
9	F	67	42	33	10.5	35	11.1	1000	5050	532	1.3	0.44	6.9	3.4	1.94	2.34	0.7	72
11	M	78	74	31	10.3	35	11.1	1600	325	418	0.4	1.12	6.9	3.5	1.17	7.91	1.18	37
12	F	68	49	23.1	8	33.8	10.6	1400	840	1722	1.4	1.12	7.4	4	1.71	4.41	1	44
17	M	62	87	29.7	9.7	33	10.5	1700	282	688	0.3	1.69	6.9	3.8	1.38	7.09	1.17	48
19	F	33	65	22	7.1	31.2	10.4	1700	70	404	0.7	2	6.5	3.4	1.27	7.69	1.27	
20	F	71	48	24.8	9	36.4	11.9	1300	135	726	1.1	1.2	6.8	4.1	2.55	6.13	1.5	7
21	M	64	80	24.9	7.8	27	3.7	1900	92		0.9	1.08	6.8	3.5	1.6	6.41	1	4
23	M	82	61	27.2	8.9	29.3	9.2	1900	47	232	3.2	1.3	6.1	3.6	1.52	4.95	0.92	34
24	M	75	74	32	10.4	37.6	11.9	1600	2413	3581	7.1	1.8	6.9	4	1.25	6.57	1	27
25	F	58	57	28.3	9.5	30.2	10.2	1200	32	724	0.2	1.2	7.3	3.9	1.42	4.61	0.93	
26	F	63	77	31.2	10.2	36.4	12	1400	29	275	0.6	1.8	6.7	4.3	1.11	4.9	0.77	68
27	M	64	61	32.7	9.7	35	11.5	1700	431			3.2	6.7	4	1.39	4.57	0.84	15
Promedio		68.69	62.5	28.67	9.14	33	10.7	770	927	1.69	1.59	6.79	3.76	1.5	6.89	1.05	34.76	
Des est		11.65	9.66	3.183	0.93	2.61	0.77	1265	809	1.73	0.67	0.39	0.31	0.34	2.07	0.26	22.01	

El análisis de regresión lineal no mostró correlación entre PCR y albúmina, ni entre linfocitos y albúmina, ni entre PCR y ferritina como marcadores de inflamación.

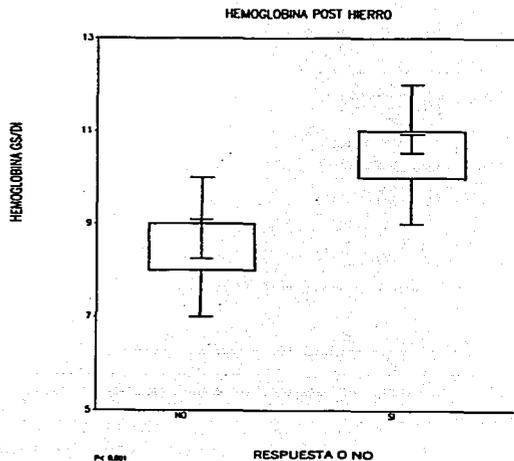
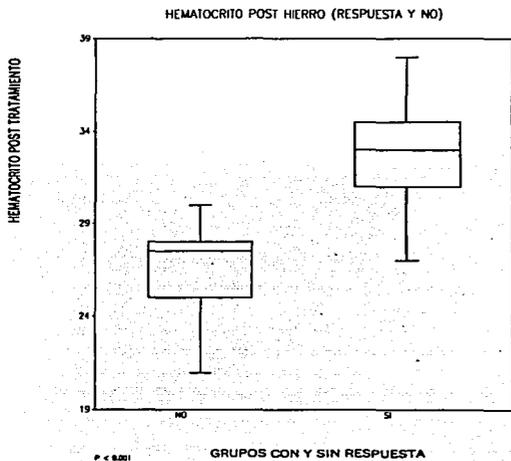
Al comparar el grupo que no responde al tratamiento contra el grupo que sí responde, no se encontró diferencia entre los valores de linfocitos, albúmina ferritina, Hb, Hto, edad Kt/v, generación de urea, edad ni proteína C reactiva, por lo que no se pudo establecer una asociación que pudiera sugerir un factor predictivo.

Al comparar la hemoglobina y hematocrito posterior al tratamiento con hierro, entre los grupos 1 y 2 (sin respuesta vs con respuesta al tratamiento) se encontró que la diferencia es estadísticamente significativa con una p<0.001 (tabla 4 y figura 1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4

Variable	No respuesta al tratamiento	Respuesta al tratamiento	P
Edad	64.83 ± 6.28	68.68 ± 11.85	NS
Peso	59.16 ± 11.18	62.47 ± 9.66	NS
Hto 1	30 ± 3.39	28.67 ± 3.18	NS
Hb 1	9.63 ± 1	9.14 ± 0.93	NS
Hto 2	26.46 ± 2.79	32.98 ± 2.61	<0.001
Hb 2	8.5 ± 0.97	10.7 ± 0.77	<0.001
Ferritina 1	629.16 ± 603.82	770.2 ± 1255	NS
Ferritina 2	1200 ± 743	926.7 ± 808.6	NS
PCR	1.28 ± 0.87	1.694 ± 1.72	NS
Linfocitos	1045 ± 5	1.58 ± 0.67	NS
Proteínas totales	6.68 ± 1.32	6.78 ± 0.38	NS
Albumina	3.51 ± 0.76	3.76 ± 0.3	NS
Catabolismo Proteico	1.05 ± 0.3	1.05 ± 0.26	NS
Kt/V	1.67 ± 0.14	1.49 ± 0.34	NS
Tiempo de evolución	26 ± 2.25	34.76 ± 22.01	NS



TES CON
FALLA DE ORIGEN

V. DISCUSIÓN:

Las variables que se sabe influyen en forma determinante en la respuesta al tratamiento de la anemia de la IRC incluyen: pérdida de sangre (por flebotomías frecuentes para análisis de laboratorio, por "secuestro" de sangre en los filtros y líneas de hemodiálisis, por sangrado de tubo digestivo [relacionado a angiodisplasia renal, uso de AINES, disfunción plaquetaria, gastritis urémica, úlcera gástrica o duodenal], por punciones vasculares para hemodiálisis) deficiencia de hierro en relación o independiente de la pérdida sanguínea, hemólisis, condiciones inflamatorias agudas y crónicas, hiperparatiroidismo severo, deficiencia de folatos, hipotiroidismo y sobrecarga de aluminio.

En nuestro grupo no pudo identificarse la causa de la resistencia a la eritropoyetina. Es poco probable que se debiera a deficiencia de hierro, las ferritinas séricas promedio no eran diferentes que la del grupo 2, por otra parte, la hemoglobina y hematócrito iniciales eran discretamente mayores que en el grupo 2. Aunque en otros estudios se encontró que la PCR era un factor predictivo de respuesta al tratamiento, en nuestro grupo no ocurrió así, de hecho, la PCR promedio del grupo 2 era discretamente mayor, aunque sin significancia estadística. La albúmina promedio del grupo 1 era menor, pero sin significancia estadística. Tampoco hubo diferencias en el tiempo de evolución ni en la Kt/V como parámetro de eficacia dialítica.

Tomando en cuenta que todos los pacientes recibieron la misma dosis de eritropoyetina y de hemodiálisis, con los datos disponibles es poco probable que la resistencia a eritropoyetina se pueda atribuir a inflamación crónica, infección, sangrado, tiempo de evolución, desnutrición o ineficacia dialítica. Todos los pacientes reciben suplementos de folatos diariamente, por lo que esta no puede ser la causa.

Sin embargo, no se tiene una determinación de PTH, por lo que no puede descartarse al hiperparatiroidismo severo como causa de la resistencia.

Finalmente, y al igual que en estudios previos, el número de pacientes incluidos en el estudio no permite llegar a conclusiones categóricas. La conclusión que puede derivarse de este estudio es primero, que la dosis total de hierro, por vía endovenosa, es superior al tratamiento convencional en cuanto a la eficacia en la corrección de la anemia. En aquellos pacientes que no responden, y en quienes se han descartado deficiencias vitamínicas, sangrado oculto, infección e inflamación crónica, debe considerarse una determinación de PTH y en casos seleccionados aspirado de médula ósea.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VI. CONCLUSIONES:

1. En la muestra estudiada, el 28 % tuvo ferritina menor a 100 ug, sin embargo, el 76 % mejoró después de la administración endovenosa de hierro de lo que se infiere que 100 ug/dl representa un punto de corte inadecuado para definir ferropenia, y que el 76% de los casos (que si responden) presenta una deficiencia funcional de hierro.
2. En los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y anemia, existe un grupo de pacientes con ferropenia y que se benefician de la infusión endovenosa de hierro, sin embargo, existe otro grupo en el que esto no ocurre, sin poderlo atribuir a una de las múltiples variables estudiadas.
3. La reposición de la dosis total del déficit de hierro, beneficia a un grupo de pacientes, en los cuales, este tratamiento es superior al tratamiento convencional.
4. El presente estudio no identifica qué factor o factores intervienen en la resistencia a eritropoyetina.
5. La proteína C reactiva y albúmina, no tuvieron un valor predictivo de respuesta al tratamiento con hierro endovenoso.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Anonymous. Intravenous iron. [Journal Article] *British Medical Journal*. S469:1012-3, 1965 Oct 30.
2. Bhatt RV, Joshi, Shah . Total dose intravenous infusion of iron-extran (imferon) in severe anemia [Journal Article] *American Journal of Obstetrics & Gynecology*: 94(8): 1098-102, 1966 apr 15
3. Wallerstein RO. Intravenous iron-dextran complex. *Blood* 32(4): 690-5, 1968 Oct
4. Henderson, P.A. and Hillman, R.S.: Characteristics of iron dextran utilisation in man. *Blood* 34: 357-375, 1969
5. Hocken AG, Marwah PK: iatrogenic contributoin to anaemia of chronic renal failure. *Lancet* 1:164-165, 1971.
6. Manuel, M.A.; Stewart, W.K.; St Clair Neill, G.D., and Hutchinson, F.: Loss of iron-dextran through cuprophane membrane of a disposable coil dialyser. *Nephron* 9:94-98, 1972.
7. Loria A, Cordonnier E, Arroyo P, Medal LS, Nutritional Anemia. IV. iron dextran in a single intravenous dose in the preventio of hypochromic anemia in pregnancy. *Revista de Investigación Clínica*. 24(2): 113-22, 1972 Apr-Jun
8. MacKinnon AE, Bancewicz J: Sarcoma after injection of intramuscular iron. *BMJ* 2:277-279, 1973.
9. Hanson DB, Hendeles L., Guide to total dose intravenous iron dextran therapy. *American Journal of Hospital Pharmacy* 31(6): 592-5, 1974 Jun
10. Precautions in the intravenous use of iron-dextran. [Clinical Trial. Controlled Clinical Trial. Journal Article] *Postgraduate Medical Journal*. 43(499): 372-5, 1976 May
11. Stewart W.K., Fleming L.W., Shepherd M., Haemoglobin and Serum Iron Responses to Periodic Intravenous Iron-Dextran Infusions during Maintenance Haemodialysis. *Nephron* 1976; 17(2): 121-130
12. Harrison PM: Ferritin: An iron storage molecule. *Semin Hematol* 14:55, 1977
13. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL: Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 243: 1726-1731, 1980
14. Milman N: Iron absorption measured by whole body counting and the relation to marrow iron stores in chronic uremia. *Clin Nephrol* 17:77-81, 1982.
15. Blumberg A., Rudolf H., Marti M., Graber G., Serum Ferritin and Bone Marrow Iron in Patients Undergoing Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *JAMA* 1983, Dec 23/30, Vol 250(24) pp 3317-3319
16. Bone Marrow iron and plasma ferritin in dialysed patients given intravenous iron-dextran. *Clinical & Laboratory Haematology* 6(1):23-31, 1984.
17. Charache S, Gittelsohn AM, Allen H, et al: Noninvasive assessment of tissue iron stores. *Am J Clin Pathol* 88: 333, 1987
18. Auerbach M, Witt D, Toler W, et al: Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 111(5): 566-570, 1988 May
19. Schaefer RM, Schaefer L: Management of iron substitution during r-HuEPO therapy in chronic renal failure patients. *Erythropoiesis* 3:71-75, 1992.
20. Massey, A.C., Anemia Microcítica. Diagnóstico diferencial y tratamiento de la anemia ferropénica. *Clinicas Médicas de Norteamérica* 1992 May; 76 (3) pp 555-574.
21. Sears, D. Anemia de las Enfermedades Crónicas. *Clinicas Médicas de Norte América* 1992 May; 76 (3) pp 575-606.
22. Humphries, J. E., Anemia de la insuficiencia renal. Empleo de eritropoyetina. *Clinicas Médicas de Norteamérica*, 1992 May 76 (3) pp 721- 736.
23. Akmal M sawelson S, Karubian F, Gadallah M: The prevalence and significance of occult blood loss in patients with predialysis advanced chronic renal failure (CRF), or receiving dialytic therapy. *Clin Nephrol* 42: 198-202, 1994.
24. Nyvad O, Danielsen H, Madsen. Intravenous Iron-sucrose Complex to Reduce Epoetin Demand in Dialysis Patients. *Lancet* 1994 Nov 5; 344 (8932): 130 5-6.
25. AlMomen AM, Hurnab SO, Miteawwi AH, Al-Wakeel J, Al Yamani MJMS. Intravenous iron Saccharate in hemodialysis patient receiving r-HuEPO. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 5:168-172, 1994
26. Safe administration of iron dextran to a patient who reacted to the test dose. *Southern Medical Journal*. 87 (10): 1010-2, 1994 Oct
27. Sunder Plassmann G, Hörl WH: Importance of iron supply for erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 10:2070-2076, 1995
28. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J: Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis* 26:41-46, 1995
29. Fishbane S., Lynn R.I., The Efficacy of Iron Dextran for the Treatment of Iron Deficiency in Hemodialysis Patients: *Clinical Nephrology*, 1995, Vol 44 No.4, pp 238-240
30. Mowry JA, Nissensohn AR: Anemia: Hematopoietic System in Uremia. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, pp 1368-1373
31. Nissensohn AR, Swan S, Lambrecht LL, Anderson P, Schweitzer S: Ferric Gluconate (Ferlecit) is safe in hemodialysis patients who react to iron dextran. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 7:1460, 1995
32. Rosenlof K, Kivivuori SM, Gronhagen-Riska C, Teppo AAM, Slimes MA: Iron availability is transiently improved by intravenous iron medication in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 43:249-255, 1995.
33. Kooistra MP, van Es A, Struyvenburg A, Marx JJM: Low iron absorption in erythropoietin-treated hemodialysis patients. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 6: 543, 1995.
34. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupe CJ, Lim V, Wish J: The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 529-534, 1996.

TETS CON
 FALLA DE ORIGEN

35. Peter WLS, Lambrecht LJ, Macres M: Randomized cross-over study of adverse reactions and cost implications of intravenous push compared with infusion of iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 523-528, 1996.
36. McDougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG: A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 50: 1694-1699, 1996.
37. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A: Intravenous ferric saccharate as iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 72: 413-417, 1996.
38. Sepandj F, Jindal K, West M, Hirsch D: Economic appraisal of maintenance parenteral iron administration in treatment of anaemia in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:319-322, 1996.
39. Taylor JE, Peat N, Porter C, Morgan AG: Regular low dose intravenous iron therapy improves response to erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11:1079-1083, 1996.
40. Ahsan N, Groff JA, Waybill MA: Efficacy of bolus intravenous iron dextran treatment in peritoneal dialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Adv Perit Dial* 12:161-166, 1996.
41. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. New York, National Kidney Foundation, 1997.
42. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Anemia of Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 30:192-240, 1997 (suppl 3).
43. Fishbane S, Maesaka JK: Iron Management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319-333
44. Gaughan WJ, Liss KA: A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:495-500
45. Atilia M., Mathes-Lotz., Rohling., Gautschi, K., Brugnar C.: The effect of Intravenous iron on the reticulocyte response to recombinant human erythropoietin . *Haematology* 1997; 98(2): 292-294.
46. Ahluwalia N, Skikne B, Savin V, Chonko A: Markers of masked Iron Deficiency and Effectiveness of EPO Therapy in Chronic Renal Failure. *American Journal of Kidney Diseases*, 1997 , 30(4) Oct: pp 532-541
47. Safety and efficacy of total dose iron dextran administration in patients of home renal replacement therapies. *Peritoneal Dialysis International*, 18(5) : 522 - 7, 1998 Sep-Oct
48. Ahsan N: Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: A single center comparative study. *J Am Soc Nephrol*: 664-668, 1998.
49. Auerbach M, Winchester J, Wahab A, Richards K, McGinty M, Hall F, Anderson J, Briefel G: A randomized trial of three iron dextran infusion methods for anemia in EPO- treated dialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 31(1): 81-6, 1998 Jan
50. A protocol for administering intravenous iron dextran in peritoneal dialysis patients (Review) *Anna Journal* 25(4): 419-23, 1998 Aug.
51. Silverberg D.S., Blum M., Agbaria Z, Schwartz D., Zubkov A, Yachinin T, Laina A., Intravenous Iron for the Treatment of Predialysis Anemia; *Kidney International*, 1999; Vol 55, Suppl. 69, pp. S-79 - S-85
52. Allen R, Nissenson A.R., Strobos J., Iron Deficiency in Patients with Renal Failure; *Kidney International*, 1999 Vol 55, Suppl. 69, pp. S18- S21
53. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases* 34(1): 21-8, 1999 Jul
54. Editorial, Iron Replacement in rHuEPO-Treated Dialysis Patients: DOQI and Beyond; *American Journal of Kidney Diseases*, 1999 July Vol 34, No 1, pp 173-176
55. Kurtzman N.A., Sabatini S., Anemia and Cardiovascular Complications: Iron and Epo Impact; *Mineral and Electrolyte Metabolism* 1999; 25: 109-113.
56. Fishbane S, Sanjeev K, Mittal K, Maesaka J.K. Beneficial Effects of Iron Therapy in Renal Failure Patients on Hemodialysis; *Kidney International*, 1999 Vol 55, Suppl. 69, pp. S 67- S 70.
57. Kirschbaum B. Hypotransferrinemia of Chronically Hemodialyzed Patients; *Artificial Organs* 1999 23(12): 1047-1054.
58. Vochytil A, Haug-Weber M., Iron Status and Iron Supplementation in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney International*, 1999 Vol 55, Suppl. 69, pp S 71- S 78
59. Macdougall I., Strategies for Iron Supplementation: Oral Versus Intravenous (In Renal Failure Patients). *Kidney International*, 1999 Vol 55, Suppl. 69; pp S 61- S 66.
60. Mendez R., Namihira G., Moreno A., Sosa de M. El Protocolo de Investigación. Editorial Trillas. Primera Edición. México 1984.
61. Bárány P, Divino FJ, Bergström J. High C-Reactive Protein Is a Strong Predictor of Resistance to Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 1997; 29(4): 565-568.
62. Bergström J, Heimbürger O, Lindholm B, Oureshi AR. Elevated serum C-reactive protein is a strong predictor of increased mortality and low serum albumin in hemodialysis (HD) patients. *J Am Soc Nephrol* 6:573, 1995 (abstract)
63. Kalantar K, Luñ F, Humphreys MH. Moderately high serum ferritin concentration is not a sign of iron overload in dialysis patients. *Kidney International* 1999;56:758-759
64. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney International* 1998; 54:627-636
65. Kalantar-Zadeh K, Don BR, Rodriguez RA, Humphreys MH. Serum Ferritin is a Marker of Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*; 2001;37(3):564-572

66. Onyekachi I, Feldman J, Friedman E. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1996;334:420-5.
67. Lacombe C. Resistance to Erythropoietin. *N Engl J Med* 1996;334(10):660-661
68. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-Phase response predicts Erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):63-72.
69. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in Hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):469-476.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN