



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



DR. EDUARDO LICEAGA



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO**

**IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO INTRAVENOSO SOBRE
HEMOGLOBINA Y FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON CKD ESTADIO
3B Y 4 CON ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO. ESTUDIO DE COHORTE**

**PRESENTA:
MIGUEL ANGEL LOPEZ LIEVANOS**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**TUTORES:
DRA. LUCIA MONSERRAT PÉREZ NAVARRO
DRA. LAURA GABRIELA AMADOR REYES
DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2024



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.



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.



ÍNDICE GENERAL

Contenido

Resumen	8
Antecedentes	10
Planteamiento del problema.....	15
Justificación.....	16
Hipótesis	17
Objetivos	18
Metodología	19
Criterios de selección.....	19
Operacionalización de las variables	21
Procedimiento.....	29
Análisis estadístico	33
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	33
Relevancia y expectativas	34
Recursos disponibles.....	34
Resultados	35
Discusión	52
Conclusiones	56
Anexos	57
Referencias	60



AGRADECIMIENTOS

Asesores de tesis:

Dra. Lucia Monserrat Pérez Navarro

Dra. Laura Gabriela Amador Reyes

Dr. Rafael Valdez Ortiz

Investigadores asociados:

Dr. José Alfredo Morales Santos



“Si pasa por tu mente pasa por tu vida”

Sin el indudable apoyo de mi familia, mi mamá, mi hermano y mi papá que se siempre está conmigo

Al amor incondicional de mi madrina Blanca

A toda mi familia que siempre me ha apoyado

A mis 5 compañeros de nefrología que se convirtieron en hermanos míos, a su vez de mis grandes amigos de la residencia que tuve desde Metepec

A mis asesoras de tesis, Dra. Monse y la Dra. Gaby

Al apoyo incansable de Alfredo

A los 3 doctores que se convirtieron en mi pilar en el año más difícil de mi residencia: Dra. Albarrán, Dr. Mendoza y Dra. Martínez

A su vez hago una mención especial a todos los profesores que me ayudaron en mi formación y una mención especial a la Dra. Fuentes por la concepción inicial de proyecto



INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Cronograma de actividades.....	32
Tabla 2 Características generales de la población.....	36
Tabla 3 Características antropométricas y clínicas.....	37
Tabla 4 Características bioquímicas renales.....	38
Tabla 5 Parámetros bioquímicos basales.....	39
Tabla 6 Características bioquímicas hematológicas finales.....	42
Tabla 7 Características bioquímicas generales finales.....	43
Tabla 8 Resultados generales test MoCA.....	44
Tabla 9 Tamaño del efecto.....	50
Tabla 10 Manejo subsecuente.....	51

INDICE DE FIGURAS

Figura 1 Flujograma del proceso del estudio.....	31
Figura 2 Flujograma de selección de pacientes.....	35
Figura 3 Distribución de pacientes de acuerdo con IMC.....	37
Figura 4 Puntaje basal test MoCA.....	39
Figura 5 Puntaje por grupo de escolaridad y puntuación del test de MoCA.....	40
Figura 6 Correlación entre hemoglobina y dosis de hierro indicada.....	41
Figura 7 Puntaje final test MoCA.....	43
Figura 8 Comparativa puntaje basal-final test MoCA.....	44
Figura 9 Correlación del puntaje MoCA final con el IST final y delta.....	45
Figura 10 Correlación del puntaje final con el nivel de ferritina y delta.....	46
Figura 11 Correlación del puntaje MoCA con el nivel de hemoglobina y delta.....	47
Figura 12 Correlación del puntaje MoCA final y edad.....	48
Figura 13 Correlación escolaridad agrupada por puntaje de MoCA y dosis de Fe.....	49
Figura 14 Correlación escolaridad agrupada con test MoCA basal-final.....	50
Figura 15 Porcentaje de diferentes dosis de hierro administrad.....	51



ABREVIATURAS

DCL: deterioro cognitivo leve

ERC: enfermedad renal crónica

GABA: ácido gamma amino butírico

Hb: hemoglobina

IMC: índice de masa corporal

IST: índice de saturación de transferrina

IV: intravenoso

MMse: Mini Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment



IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO INTRAVENOSO SOBRE HEMOGLOBINA Y FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON CKD ESTADIO 3B Y 4 CON ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO. ESTUDIO DE COHORTE

Resumen

Antecedentes

La prevalencia de Enfermedad renal crónica (ERC) en nuestro país se estima entre un 11-12%, convirtiéndose en un problema grave de salud pública, siendo una de sus principales comorbilidades la anemia, que se puede presentar desde estadios tempranos de la ERC, aunado al deterioro en la función cognitiva, con una prevalencia de hasta 87%; este último se puede ver exacerbado por la presencia de anemia.

Justificación

El manejo de la anemia se puede realizar con agentes estimulantes de la eritropoyesis, con gran utilidad, pero elevado costo; también existe la opción de tratamiento con hierro intravenoso, a un menor costo y con evidencia suficiente sobre sus efectos benéficos en el contexto de la anemia y ERC, pero sin evidencia sobre el impacto que podría ejercer sobre la función cognitiva.

Objetivos

Evaluar el efecto de la administración de hierro intravenoso durante tres meses o hasta la corrección del déficit de este, como tratamiento para la anemia por déficit de hierro en pacientes con ERC estadio 3b y 4 sobre la función cognitiva con el test de MoCA.

Metodología

Estudio longitudinal, prospectivo, analítico observacional tipo de cohorte. Se incluirán pacientes con ERC estadio 3b y 4 con anemia por déficit de hierro. Se realizará una valoración clínica, bioquímica y la aplicación del test de MoCA de los pacientes al ingresar al estudio y a los tres meses. Todos los pacientes deben aceptar participar y firmar consentimiento informado.



Se realizó la descripción de las variables de acuerdo con su distribución, empleando medias $\pm$ ds, en caso de distribución normal, de lo contrario se emplearán como medianas y Máximo y mínimo; mientras que, las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y relativas. Se empleó t de Student para muestras dependientes y prueba exacta de Wilcoxon dependiendo del comportamiento de las variables cuantitativas, así como correlación de Pearson.

Resultados

Se incluyeron 36 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión con edad media de 57.89 ± 14.2 años, fueron 25(69%) mujeres, al seguimiento a los 3 meses se revaloraron 27 pacientes con el test de MoCA. La dosis media de promedio de hierro administrada fue de 672.22 ± 334.33 mg. La media del puntaje de MoCA basal fue de 20.31 ± 4.91 , mientras que, en la valoración a los tres meses de haber recibido la dosis de hierro el puntaje medio obtenido fue 22.96 ± 4.46 , con diferencia significativa.

Conclusiones

La administración de hierro intravenoso se establece como una medida segura en el manejo de anemia por déficit de hierro en pacientes con ERC, pudiendo llegar a tener un efecto benéfico sobre la función cognitiva.

Palabras clave

Anemia, ERC, Hierro, función cognitiva



IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO INTRAVENOSO SOBRE HEMOGLOBINA Y FUNCIÓN COGNITIVA EN PACIENTES CON CKD ESTADIO 3B Y 4 CON ANEMIA POR DÉFICIT DE HIERRO. ESTUDIO DE COHORTE

Antecedentes

La anemia se define de acuerdo con los niveles de hemoglobina (Hb) sérica, diagnosticándose cuando los niveles de Hb son ≤ 12 g/dl en mujeres y ≤ 13 g/dl en hombres, comúnmente puede ser anemia normocítica normocrómica e hipoproliferativa.¹

La anemia es una comorbilidad asociada a la enfermedad renal crónica (ERC) con una prevalencia que va desde el 15.4% al 22.2% en pacientes con ERC estadio 3, hasta un 53.4% en el estadio 4 y 5²; su presencia se asocia con mayor frecuencia de hospitalizaciones, eventos cardiovasculares y mayor incremento de la mortalidad. La ERC es una entidad con pérdida progresiva de la función renal, siendo el estadio 1 el inicial y 5 el terminal con requerimiento de terapia de remplazo renal, los estadios 3b y 4 son estadios intermedios con un filtrado glomerular que va 44 a 15 ml/min.³

La etiología de la anemia en ERC es multifactorial, incluye deficiencia de eritropoyetina, presencia de inhibidores de la eritropoyesis inducidos por la uremia, aunado a una supervivencia reducida de los eritrocitos y alteración de la homeostasis del hierro.⁴ En este sentido, es necesario resaltar la importancia del riñón en la homeostasis de la eritropoyesis, al disminuir la funcionalidad renal, se presenta mayor reducción de los niveles de oxígeno, lo cual es detectado a nivel renal activándose el factor inducible de hipoxia, con un incremento subsecuente de la transcripción de genes asociados a la síntesis de eritropoyetina; aunado a la respuesta inadecuada de la médula ósea, la vida media reducida de los eritrocitos y el hiperparatiroidismo secundario, mecanismos que forman parte de la fisiopatología de la anemia.⁵ Dentro de los múltiples factores asociados a la presencia de anemia se encuentra la deficiencia de hierro, la cual puede ser: 1)

secundaria a la disminución en la ingesta de hierro 2) disminución de la absorción de hierro por aumento de la hepcidina, producida en el hígado de acuerdo con los niveles que se encuentren en su reserva y citocinas inflamatorias y 3) presencia de hemorragia gastrointestinal por uremia.⁶

Se sabe que el hierro juega un papel importante en la homeostasis a nivel del sistema nervioso central, asociándose al metabolismo energético además de regular la producción de neurotransmisores como ácido gamma amino butírico (GABA).⁶ El déficit de hierro puede resultar en una disminución de la producción de mielina, sinaptogénesis alterada y disminución funcional de los ganglios basales los cuales afectan el desarrollo psicomotor y la capacidad mental.⁷ En este sentido se ha reportado que el déficit de hierro puede ocasionar alteración en la función cognitiva en animales y seres humanos, con afectación principalmente en las mitocondrias del cerebro, metabolismo celular, actividad enzimática y síntesis de neurotransmisores. La afectación cognitiva puede abarcar desde déficit en la atención, inteligencia, alteración en la percepción sensorial, emociones y comportamiento.⁸

En el diagnóstico de la causa de anemia en la ERC es necesario contar con biometría hemática completa, reticulocitos absolutos, hierro, ferritina, índice de saturación de transferrina, niveles de vitamina b12 y de ácido fólico.⁹ Es crucial hacer hincapié que a pesar de que se observen niveles de hemoglobina adecuados, no se debe excluir la presencia de deficiencia de hierro.¹⁰

Actualmente, el manejo de la anemia por ERC se realiza primordialmente mediante agentes estimulantes de la eritropoyesis e inhibidores del propil hidroxilasa, aunque todavía tiene un papel importante la administración de hierro; este se recomienda cuando existe un déficit comprobado de hierro, el cual se considera como se mencionó previamente por disminución del ISAT y/o la ferritina.^{11,12} En caso de déficit de hierro, existen diferentes formulaciones orales para su suplementación, las más usadas son el sulfato ferroso el cual contiene 20% de hierro elemental por tableta, gluconato ferroso (12% de hierro elemental por tableta), fumarato ferroso (33% hierro elemental por tableta) y polimaltosa de hierro (28% de hierro elemental).¹³ Anteriormente de manera inicial se empleaba la presentación oral

como manejo estándar en el déficit de hierro, pero actualmente poco a poco ha aumentado el uso del hierro intravenoso y el cual ha ido desplazando a la presentación oral como primera opción en pacientes con ERC ¹³. La última evidencia clínica es el ensayo clínico FIND-CKD, el cual mostró superioridad de la administración de hierro intravenoso en pacientes con ERC no dependiente de diálisis. Se establece una superioridad del hierro intravenoso con menor costo a comparación a comparación por ejemplo eritropoyetina ¹⁴

Uno de los ensayos clínicos más importantes de este tema, es el ensayo clínico PIVOTAL, en el que se rompieron varios paradigmas viejos, entre los que se incluía que la administración de hierro intravenoso (IV) confería mayor riesgo de infecciones, incremento del estrés oxidativo y calcificaciones vasculares, en este estudio se evaluó la no inferioridad y seguridad de la administración de dosis altas de hierro intravenoso vs dosis bajas, concluyéndose que las dosis alta de hierro intravenoso reducía el riesgo de muerte, hospitalización por falla cardíaca, eventos cardiovasculares¹⁵

Gafter-Gvili y col., en una revisión identificaron dosis administradas de hierro desde 600 mg a 3600 mg, (media de 1000 mg), siendo el esquema más común el de 100-200 mg cada semana (gluconato de hierro o sacarosa de hierro) vs 500-1000 mg cada 1-2 semanas (carboximaltosa férrica), encontrándose mayor eficacia con el hierro IV.¹⁶ De igual manera la última actualización de las guías KDIGO (Kidney Disease Global Outcomes) de anemia en ERC publicadas en el año 2012, recomiendan la administración de hierro IV como la ruta de administración preferida, pero sin que hasta el momento la evidencia sea contundente, esperando que la próxima actualización de las guías establezca una mayor evidencia con el uso de hierro IV.¹⁷

Poco se ha reportado de los beneficios de la administración del hierro fuera del contexto de la anemia en la ERC en pacientes con y sin terapia de remplazo renal, pero se presupone que puede disminuir agudizaciones de insuficiencia cardíaca aguda, eventos cardiovasculares, mejoría de la calidad de vida, fatiga e incluso

mejorar la función cognitiva; pese a todos estos probables beneficios la evidencia clínica por el momento se encuentra limitada.¹⁸

Se ha reportado que la presencia de anemia en pacientes con ERC es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia ¹⁹ y deterioro cognitivo,²⁰ convirtiéndose en un campo de investigación de importancia en esta área.²¹ El deterioro cognitivo leve (DCL) es un estadio intermedio entre envejecimiento normal y demencia. El DCL se llega a diagnosticar por cambios en la cognición, dominios cognitivos anormales, actividad de la vida diaria normal y ausencia de demencia.²² La anemia se considera como un factor no tradicional para la presentación del deterioro cognitivo en pacientes con ERC, al momento no es clara la relación en causa-efecto.²³ La disfunción en la función cognitiva en los pacientes con ERC puede ser resultado por acumulación de neurotoxina urémicas las cuales interactúan con las células progenitoras neuronales, vasculatura cerebral y las neuronas monoaminérgicas.²⁴ Actualmente se reporta a prevalencia de DCL en pacientes con ERC de hasta el 87%.²⁵ La detección oportuna de deterioro cognitivo en ERC, actualmente se puede realizar con diferentes pruebas validadas los dos tests más conocidos son el MMse (Mini Mental State Examination) y el MoCA (Montreal Cognitive Assessment). El test de MoCA evalúa con 30 puntos habilidades visoespaciales funciones ejecutivas, memoria, atención, lenguaje abstracción y orientación; esta prueba se puede aplicar en 10 minutos además de que tiene estandarizaciones y normalizaciones con variaciones en el punto de corte. ²⁶

El MMSE es un instrumento simple que consta de 30 ítems las cuales evalúan: orientación, atención, cálculo, memoria, lenguaje, comprensión, lectura escritura y habilidades construccionales; ha sido traducido y adaptado a diferentes idiomas.²⁷ Existen otras pruebas como el test de los 7 minutos, memory impairment screen, el dementia Rating Scale (DRS) pero actualmente el test de MoCA se recomienda como herramienta de tamizaje en el deterioro cognitivo leve. La sensibilidad y especificidad de la prueba se ha encontrado del 80.48% y 81.19% respectivamente; puede llegar a ser afectado por el nivel educacional, factores de estilo de vida y diversidades étnicas. ²²



El test de MoCA en su versión 7.0 con traducción al idioma español es un test confiable para la detección de demencia en pacientes mexicanos, el MOCA-español la sensibilidad para la detección de deterioro cognitivo leve es superior que el MMSE, 85% contra 75% respectivamente.²⁸ Ya se han realizado estudios de ERC con aplicación del test de MoCA, en un estudio en el que separaron por grupos de acuerdo al filtrado glomerular se encontró en estadio 3b y 4 la media de puntajes es de 28.72 y 26 respectivamente; presentando una reducción mayor del puntaje con estadio 5 o ya encontrándose en terapia de remplazo renal, además de que se identificó una correlación positiva entre el puntaje en MoCA y los niveles de hemoglobina.²⁹



Planteamiento del problema

México es uno de los países en el que la prevalencia de ERC es de las más altas a nivel mundial, con múltiples comorbilidades asociada como la presencia de alteraciones del metabolismo óseo mineral, enfermedad cardiovascular y anemia, siendo esta última una de las más importantes por su elevada prevalencia e impacto a largo plazo.

Aunado a lo anterior se encuentra el deterioro de la función cognitiva que se puede presentar desde estadios tempranos de ERC. La presencia de las 2 comorbilidades se asocia a una evolución más tórpida de los pacientes, ya que generalmente se realiza una detección tardía. Se ha reportado que en pacientes sin ERC la corrección de anemia con la administración de hierro intravenoso ayuda a mejorar la función cognitiva, respaldado por mejoría en los puntajes de pruebas neurocognitivas; Sin embargo, este mismo planteamiento en pacientes con ERC hasta el momento carece de suficiente evidencia que permita respaldar este punto.

En nuestra institución la administración de hierro intravenoso es una práctica común en los pacientes con ERC que padecen anemia por déficit de hierro, sin que hasta el momento se haya evaluado su efecto sobre la hemoglobina y la función cognitiva, por lo que consideramos necesario conocer el impacto de este.



Justificación

La presencia de anemia en ERC es una comorbilidad común, así como el impacto que ambas comorbilidades tienen sobre la función cognitiva de los pacientes es un punto que no ha sido ampliamente estudiado, pese a que ha sido reportado que la mejoría en la función cognitiva de los pacientes con ERC representa una mejor calidad de vida y mayor sobrevida. En nuestro centro es una práctica estandarizada el manejo de la anemia por déficit de hierro en los pacientes con ERC mediante hierro intravenoso, ya que el empleo de esta modalidad se ha asociado con una corrección más eficaz y rápida de las reservas de hierro en el organismo que a comparación de vía enteral, a pesar de su uso continuo hasta el momento no se ha evaluado su efecto, por lo que consideramos necesario conocer el impacto que la administración de hierro intravenoso ejerce sobre la función cognitiva, evaluada mediante la prueba MoCA (Montreal Cognitive Assessment), en pacientes con anemia y ERC en estadio 3b y 4 que acuden al servicio de nefrología para administración de hierro intravenoso como tratamiento en la corrección de anemia o para manejo de deficiencia de hierro.



Hipótesis

Los pacientes con ERC estadio 3b y 4 que reciban hierro intravenoso como tratamiento para la anemia durante 3 meses o hasta la corrección del déficit de este, presentarán un incremento $\geq 13.3\%$ (4 puntos) en la puntuación de MoCA (función cognitiva) en comparación con la que presentaban previo a que iniciarán su tratamiento con hierro intravenoso.

-Unidad de observación: pacientes con ERC KDIGO 3b y 4 con anemia por déficit de hierro

-Variables

A) Variables dependiente: función cognitiva, corrección de la anemia

B) Variable independiente: administración de hierro intravenoso

-Enlace lógico: la corrección de la anemia con hierro intravenoso cuenta con un efecto benéfico sobre la función cognitiva



Objetivos

General

Evaluar el efecto de la administración de hierro intravenoso durante tres meses o hasta la corrección del déficit de este, como tratamiento para la anemia por déficit de hierro en pacientes con ERC estadio 3b y 4 sobre la función cognitiva.

Específicos

- Describir las características clínicas, bioquímicas y de función cognitiva de los pacientes al ingresar al estudio
- Comparar los niveles de hemoglobina, ferritina e ISAT al inicio del estudio y al termino
- Determinar la diferencia en la función cognitiva entre el inicio del estudio y al finalizarlo
- Evaluar la efectividad con la administración de hierro, aumento de hemoglobina al término del estudio
- Identificar y documentar la presencia de efectos adversos con el hierro intravenoso
- Establecer que pacientes requirieron transfusión sanguínea de concentrados eritrocitarios durante el seguimiento del estudio y cuantos se transfundieron.

Metodología

-Tipo y diseño del estudio

Se trata un estudio cohorte, con las siguientes características: longitudinal, prospectivo, analítico, observacional

-Población

Pacientes con ERC en estadio 3b y 4 con anemia por deficiencia de hierro.

Tamaño de muestra

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra en el programa G*Power 3.1.9.7, mediante un test de la familia de t para diferencia de medias dependientes, se consideró un tamaño del efecto (dz) de al menos 0.45 para el efecto del hierro intravenoso sobre la función cognitiva, con un error alfa de 0.05 y un poder del 95%, con lo que se obtuvo un tamaño mínimo de muestra de 54 pacientes, más un 20% por pérdidas asociadas al seguimiento, requerimos un tamaño de muestra final de 65 pacientes.

Las unidades de observación son pacientes con ERC estadio KDIGO 3b y 4 con anemia por déficit de hierro, que son enviados a la clínica de diálisis peritoneal por su médico tratante para la administración de hierro intravenoso.

Criterios de selección

A) Criterios de inclusión

- Mayores de 18 años
- Déficit de hierro: IST <30% y/o ferritina < 100 ng/ml
- ERC estadio 3b y 4
- Clínicamente estable: paciente sin inestabilidad hemodinámica, sin requerimiento de vasopresor, sin ventilación mecánica invasiva
- Se pueden encontrar en terapia con Agentes estimulantes de la eritropoyesis o hayan recibido transfusión de concentrado eritrocitario
- Aceptar participar en el estudio, y firmen consentimiento firmado

B) Criterios de exclusión

- Se encuentren en Terapia de remplazo renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis)
- Antecedente de trasplante renal
- Diagnóstico establecido de demencia
- Esperanza de vida menor de 12 meses, por juicio clínico. Paciente en el que se observa nula red de apoyo con múltiples comorbilidades, nula red de apoyo, alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal al muy corto plazo, sin apego a tratamiento médico, malas condiciones clínicas generales. Conocimiento de enfermedades de alta mortalidad como procesos neoplásicos, autoinmunes, etc.
- Malignidad activa
- Sangrado activo
- Diagnóstico establecido de algún tipo de anemia específico e.g. hemolítica
- Infección activa
- Embarazo y en periodo de lactancia
- Con antecedente de reacciones severas de hipersensibilidad con el hierro
- En tratamiento con hierro oral

C)Criterios eliminación

- Pérdida de seguimiento. Pacientes que hayan decidido participar en el estudio, pero durante el mismo no hayan acudido a las aplicaciones subsecuentes de hierro intravenoso y se les haya aplicado por segunda ocasión la prueba de MoCA
- Retiro del consentimiento para participar en el estudio



Operacionalización de las variables

Variable	Definición conceptual	Unidad de medición	Tipo de Variable	Codificación
Edad	Suma de años que han transcurrido desde el nacimiento	Años	Cuantitativa discreta	No aplica
Género	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar exclusivamente biológico	Masculino/ femenino	Cualitativa nominal	0: masculino 1: femenino
Nivel de escolaridad	Grado máximo alcanzado de años de estudio	Ninguna/ Primaria/ Secundaria/ Preparatoria/ Licenciatura/ Posgrado	Cualitativa ordinal	0: ninguna 1: primaria 2: secundaria 3: preparatoria 4: licenciatura 5: posgrado
Enfermedad renal crónica	Síndrome común para diversas enfermedades que se caracteriza por la presencia de alteración	TFG (tasa de filtrado glomerular) < 60 ml/min por al menos 3 meses	Cualitativa nominal	0: No 1: Si



	estructural y funcional renal persistente			
Estadio ERC	Estadios de ERC por TFG de acuerdo con las guías KDIGO	Estadios	Cualitativa ordinal	0: estadio 1 1: estadio 2 2: estadio 3 a 3: estadio 3 b 4: estadio 4 5: estadio 5
Hipertensión arterial	Enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de la tensión arterial mantenido	Tensión arterial > 140/90 en las menos 2 ocasiones	Cualitativa nominal	0: No 1: Si
Diabetes tipo 2	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa	-Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl -HbA1c $\geq 6.5\%$ -Glucosa a las 2 horas -Sobrecarga oral glucosa: 200 mg/dl	Cualitativa nominal	0: No 1: Si



		-Determinación al azar + síntomas: 200 mg/dl *Al menos 2		
Etiología ERC	Es la causa del daño renal que condiciona una pérdida irreversible de la función renal	Causa identificada	Cualitativa nominal	0: no identificada 1: diabetes 2: hipertensión arterial 3: obstructiva 4: glomerulopatía 5: otra
Anemia	Enfermedad caracterizada por disminución de hemoglobina en la sangre	-Hb < 13 g/dL en hombres y <12 g/dl en mujeres	Cualitativa nominal	0: sin anemia 1: Anemia
Tiempo de diagnóstico anemia	Tiempo en el que se diagnosticó por primera vez la anemia	Años desde el diagnóstico	Cuantitativa continua	0: menos de un 1 año 1: 1-3 años 2: igual o más de 4 años



Déficit de hierro	Déficit de los depósitos totales de hierro en el organismo	-Índice de saturación de transferrina < 30% y/o ferritina <de 100	Cualitativa nominal	0: sin déficit 1: con déficit
Ferritina	Proteína transportadora y liberadora de hierro	Niveles séricos de ferritina en ng/ml	Cuantitativa continua	No aplica
Índice de saturación de transferrina	Mide el porcentaje de hierro transportado por la transferrina total disponible	Se mide en porcentaje	Cuantitativa continua	No aplica
Niveles de hemoglobina	Se miden en niveles de sangre, generalmente se expresan en gramos por decilitro	Gr/dl	Cuantitativa continua	No aplica
Hemoglobina glucosilada	Fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida	Porcentaje	Cuantitativa continua	No aplica
Proteinuria	Presencia de proteínas en la orina 24 hrs ajustada por creatinuria	Mg/dl	Cuantitativa continua	No aplica
Urea	Producto del metabolismo final de las proteínas el cual se utiliza como marcador de función renal	Mg/dl	Cuantitativa continua	No aplica



Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de creatina	Md/dl	Cuantitativa continua	No aplica
Proteína C reactiva	Proteína producida por el hígado que se eleva en procesos inflamatorios	mg/l	Cuantitativa continua	No aplica
Tasa de filtrado glomerular	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo en el riñón, que se utiliza como marcador de función renal	Ml/min	Cuantitativa continua	No aplica
Volumen corpuscular medio	Índice hematológico que sirve para valorar el tamaño promedio de los eritrocitos	fL	Cuantitativa continua	No aplica
Hemoglobina corpuscular media	Mide la cantidad promedio en un solo eritrocitos	pg	Cuantitativa continua	No aplica
Uso agentes estimuladores eritropoyesis	El empleo de eritropoyetina en ERC se utiliza para la corrección de anemia	Uso/ no uso	Cualitativa nominal	0: no 1: si
Trasfusión de concentrado eritrocitario	Procedimiento en el cual se administra componente sanguíneo directamente al torrente	Requerimiento en el último año/ no requirió	Cualitativa nominal	0: no 1: si



Eventos adversos graves asociados con la administración hierro IV	Reacciones severas asociadas a la administración con el hierro intravenoso, durante la administración y hasta las 2 hrs posterior a la administración	Tipo de eventos que se presentan: 0: ninguno 1: anafilaxia 2: arritmia 3: choque 4: angioedema 5: convulsiones 6: fiebre	Cuantitativa nominal	0: ninguno 1: anafilaxia 2: arritmia 3: choque 4: angioedema 5: otro 5: convulsiones 6: fiebre
Capacidad visuoespacial MoCA	Capacidad de decir dónde están los objetos	Puntaje 0-5	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2 3:3 4:4 5:5
Identificación MoCA	Se evalúa la identificación de 3 animales	Puntaje 0-3	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2



				3:3
Memoria MoCA	Capacidad cuya función es codificar, almacenar y recuperar información	Puntaje 0-5	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2 3:3 4:4 5:5
Atención MoCA	Capacidad de seleccionar y concentrarse en los estímulos relevantes	Puntaje 0-6	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2 3:3 4:4 5:5 6:6
Lenguaje MoCA	Capacidad de expresión de pensamientos	Puntaje 0-3	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2 3:3



Abstracción MoCA	Capacidad de crear ideas a partir de otras	Puntaje 0-2	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2
Orientación MoCA	Capacidad para determinar espacio y tiempo	Puntaje 0-6	Cuantitativa discreta	0:0 1:1 2:2 3:3 4:4 5:5 6:6

La anemia por déficit de hierro es frecuentemente identificada en ERC y aunque parezca paradójico los niveles de hierro sérico no representan un marcador diagnóstico de ferropenia en el organismo; incluso fuera del contexto de ERC tampoco tiene un gran papel. En ERC se establecen 2 parámetros fundamentales para valorar los niveles de hierro en el cuerpo, los cuales son la ferritina (proteína de almacenaje de hierro) y el índice de saturación de transferrina (ISAT); los cuales son los que se incluyen en el estudio. Se hace hincapié que como se mencionó uno de los parámetros más útiles es el índice de saturación de transferrina. Sin embargo, para obtener el mismo es la relación del hierro sérico con el índice de captación de hierro.

El nivel de hierro sérico que, aunque se utiliza para calcular el ISAT, no es un marcador por sí solo de ferropenia en el organismo.

Los niveles de hierro en la sangre muestran una importante fluctuación a lo largo diaria, además de que son ampliamente influenciados por la dieta. Se ha encontrado a su vez que no hay asociación entre los niveles de hierro y los niveles de ferritina (“principal marcador de valoración de hierro en el organismo”). Por lo que el hierro sérico, aunque se reporta de manera frecuente, sólo refleja ingesta reciente y no se utiliza por sí solo como un marcador de déficit de hierro.

Procedimiento Los pacientes con ERC estadio 3b y 4 que acudieron a consulta externa de Nefrología y que por indicación de su médico tratante requirieron aplicación de hierro intravenoso; como parte de su tratamiento para la corrección de la anemia por déficit de hierro. Previo a que el personal responsable de la administración de hierro les administre el medicamento, se les invitó a participar en el estudio a aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se les explicó en que consiste y se les dió a firmar su consentimiento informado.

En caso de aceptar y posterior a su firma de consentimiento informado, antes de que se les administró el hierro intravenoso se les aplicó la prueba de función cognitiva MoCA. Durante la administración de hierro intravenoso se revisó y buscó la presencia de eventos adversos, asociados a la administración de este. En caso

de que se llegaran a presentar a alguno se realizaran las medidas clínicas inmediatas pertinentes. La administración de hierro en Nefrología se encontró en constante vigilancia por el personal médico y de enfermería para su manejo oportuno

Se recabaron los resultados de laboratorio, los cuales fueron recolectados en una cédula de recolección (anexo 2).

Se dió seguimiento al paciente al menos cada mes o en cada ocasión que acudiera a recibir su dosis de hierro por 3 meses, la administración del hierro intravenoso se realizó de acuerdo con la indicación de su médico tratante; al cabo del tercer se volvió a aplicar el test de MoCA.

Puntos importantes

- El hierro intravenoso se administrará por personal enfermería de nefrología capacitado y con amplia experiencia en la administración de este.
- El seguimiento mínimo en temporalidad será de 3 meses o hasta que corrija los niveles de hierro sérico, lo que ocurra primero
- Queda a decisión del médico tratante la dosis de hierro a administrar y el número de dosis a administrar, así como si se indica la administración de premedicación.
- No se realizará ninguna maniobra de intervención en los pacientes, únicamente se observará el efecto que se tiene en los pacientes la administración de hierro intravenosa en la función cognitiva por medio por el test de MoCA.
- Los autores de la prueba reconocen la variabilidad que puede haber por grupo y nivel de escolaridad. Sugieren añadir un punto al puntaje final si cuenta con 12 o menos años de escolaridad.
- Existen múltiples causas de alteración en la función cognitiva. En bien sabido que los pacientes con ERC cuentan con muchas comorbilidades asociadas con deterioro de la misma, por lo que en medida de controlar el sesgo se busca un grupo más uniforme de pacientes renales, que incluye a los estadios de ERc 3b y 4, ya que en pacientes con estadios menores como 3a la función cognitiva no se encuentra con importante alteración mientras que en un estadio 5 el estado clínico es podrá encontrar severamente afectado por síndrome urémico, alteraciones bioquímicas y

clínicas que difícilmente puedan permitir la valoración de los pacientes. Sin embargo, se reconoce como una debilidad del estudio eliminar de manera total el efecto del sesgo de anemia y deterioro cognitivo.

- Metas de tratamiento TSAT igual o mayor al 30%, ferritina ≥ 500 ng/ml y hemoglobina de 11.5 g/dl

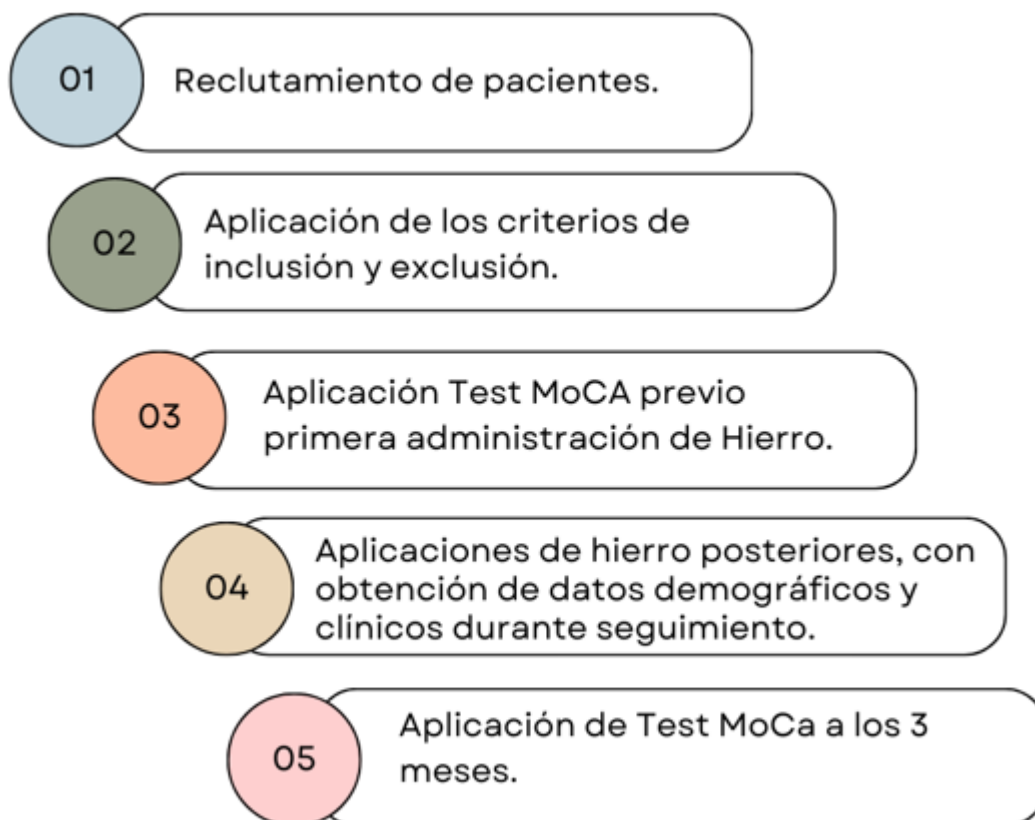


Figura 1 Diagrama del flujo del proceso del estudio



ACTIVIDAD	NOVIEMBRE 2022- OCTUBRE 2023				OCTUBRE 2023 - FEBRERO 2024				FEBRERO 2024 - JULIO 2024				AGOSTO 2024				SEPTIEMBRE 2024				OCTUBRE 2024			
Elaboración del protocolo																								
Evaluación del protocolo																								
Recolección base de datos																								
Análisis de resultados																								
Redacción manuscrita																								
Publicación resultados																								

Tabla 1 Cronograma de actividades



Análisis estadístico

En un primer análisis, se realizó estadística descriptiva, las variables cuantitativas se presentan con medias $\pm$ ds, en caso de distribución normal, de lo contrario se emplearon como medianas y rangos intercuartilarios; mientras que, las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis cualitativo se realizaron prueba de t de Student para muestras dependientes o prueba exacta de Wilcoxon dependiendo del comportamiento de las variables cuantitativas, para la comparación de frecuencias se utilizó prueba de X² o prueba de U de Mann-Whitney. Se realizó correlación de Pearson, así como un análisis de regresión lineal múltiple. Se estimaron deltas de cambio. Se empleó un Intervalo de confianza del 95% y un poder mínimo del 80%. El análisis estadístico se realizó en el paquete estadístico SPSS v25

Aspectos éticos y de bioseguridad

La presente investigación se apegó a la normatividad internacional, nacional e institucional sobre investigación; se solicitó consentimiento informado por escrito; se mantendrá estrictamente la confidencialidad de los datos individuales, A cada participante se le asignó un número con el cual será identificado cada cuestionario, así como las hojas de recolección de información. Los datos completos solo estarán disponibles para a los investigadores responsables del protocolo, quienes manifiestan su obligación de no revelar la identidad de los participantes, durante la realización del estudio e incluso durante la divulgación de los resultados. Respetando en todo momento su derecho a retirarse del mismo cuando así lo considere y respetando el principio de beneficencia del paciente.

Esta investigación no afecta a los seres humanos en estudio, y se ajusta a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos y a la declaración de Helsinki con modificación en Tokio, en 1983. En este sentido de acuerdo con la ley General de Salud, este estudio es considerado como de riesgo menor al mínimo, ya que los investigadores no realizarán ningún tipo de intervención o toma de muestra sanguínea.



Se cumplió con las pautas especificadas asegurando el control y calidad de los datos. No se manipulará ningún dato que arroje la investigación para ningún propósito ajeno a la investigación en cualquier momento de esta. No se obliga de ninguna forma a los pacientes para la recolección de los datos.

Relevancia y expectativas

Es un estudio de gran importancia al tener como punto central de la investigación el efecto del empleo de hierro intravenoso sobre los niveles de hemoglobina y la función cognitiva de los pacientes con ERC, en estadio 3b y 4, esta investigación espera realizar nuevas líneas de investigación como el efecto que puede tener el hierro IV en la calidad de vida, fatiga, función cardiovascular etc. De manera inicial se espera llevar un trabajo al Congreso del IMIN 2024-2025, así como también su publicación es una revista nacional o internacional indexada de Nefrología.

Recursos disponibles

Recursos humanos

- a. Miguel Angel Lopez Lievanos: elaboración del protocolo, identificación de pacientes, aplicación de la prueba, recolección de datos, redacción de manuscrito final.
- b. Lucia Monserrat Perez Navarro: análisis estadístico, revisión final, asesoría metodológica.
- c. Laura Gabriela Amador Reyes: análisis metodológico y estadístico.

Recursos materiales

-1 laptop Lenovo, software SPSS

Recursos financieros: por el momento no disponibles

RECURSOS POR ADQUIRIR

No necesarios

Resultados

Durante el periodo diciembre 2023 a julio 2024 se reclutaron 36 pacientes, que cumplieron con los criterios de selección, de los cuales se excluyó a un paciente por pérdida de seguimiento. Figura 2

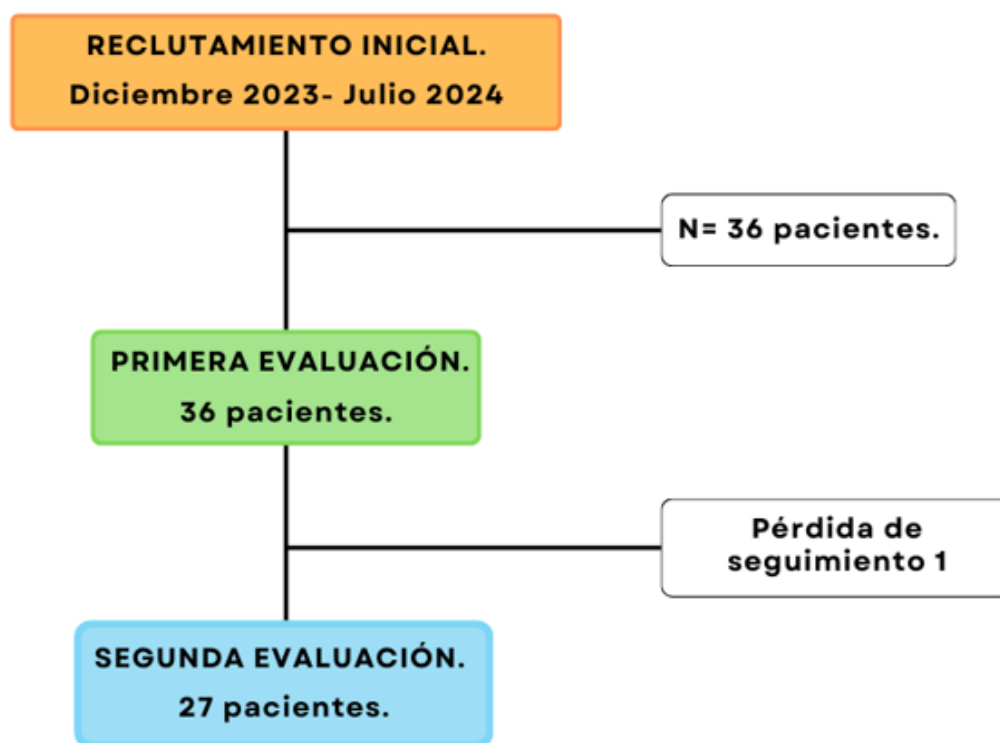


Figura 2 Flujograma de selección de pacientes

Se incluyeron 36 pacientes en la valoración basal, de los cuales 27 (75%) contaron con valoración a los tres meses de haber recibido su dosis de hierro intravenoso (Figura 2).

Características basales de la población de estudio

En la Tabla 2, se presentan las características sociodemográficas de los pacientes al ingresar al estudio, la edad media fue de 57.89 ± 14.42 años, con mayor frecuencia de mujeres (69%); se identificó variabilidad en el nivel de escolaridad de los pacientes, incluyéndose pacientes que no tenían escolaridad hasta licenciatura, ningún paciente en grado de estudios con posgrado.

Tabla 2. Características generales de la población n=36 (%)		
Mujeres		25 (69)
Edad (años)*		57.89±14.42
Escolaridad	Ninguna	1 (2.8)
	Primaria trunca	7 (19.4)
	Primaria terminada	10 (27.8)
	Secundaria trunca	3 (8.3)
	Secundaria terminada	5 (13.9)
	Preparatoria trunca	1 (2.8)
	Preparatoria terminada	4 (11.1)
	Licenciatura terminada	4 (11.1)
	Licenciatura trunca	1 (2.8)
* Medias $\pm$ desviación estándar		

En la tabla 3 se presentan las características antropométricas y clínicas basales de los pacientes. La media de IMC fue de 26.89 ± 5.3 kg/m², la media de tensión arterial sistólica para la población de estudio se encontró en metas de acuerdo con guías KDIGO. La causa más frecuente de enfermedad renal crónica (ERC) fue la diabetes (50%), únicamente en 2 pacientes no se identificó la causa de la ERC, el tiempo de evolución promedio de ERC fue de 4.0 ± 5.2 años.

Tabla 3. Características antropométricas y clínicas	
Peso (kg)	64.15±13.95
Talla (metros)	1.54±0.05
IMC (kg/m ²)	26.89±5.3
Circunferencia pantorrilla (cm)	32.07±3.0
TAS (mmHg)	126.89±22.7
TAD (mmHg)	71.83±13.3
Etiología Enfermedad renal crónica n=36(%)	
Diabetes	18(50)
No identificada	2(5.6)
Obstruktiva	3(8.3)
Glomerulopatía	4(11.1)
Cáncer renal	2(5.6)
Consumo crónico AINE	1(2.7)
Litiasis	1(2.7)
Síndrome cardiorenal	1(2.7)
Otro	3(8.3)
Preeclampsia	2(5.6)
* Medias ±desviación estándar. IMC: índice de masa corporal. TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. AINE: antiinflamatorios no esteroideos	

En la figura 3, se presenta la distribución de la población de acuerdo con su estado nutricional, identificándose que solo el 3% (1) de los pacientes presentaba bajo peso (IMC <18.5), mientras que, el 60 % (20) presentaba sobrepeso (IMC 25-29.99) o algún grado de obesidad (IMC ≥30), a 3 pacientes no fue posible realizar la medición antropométrica por encontrarse en silla de ruedas.

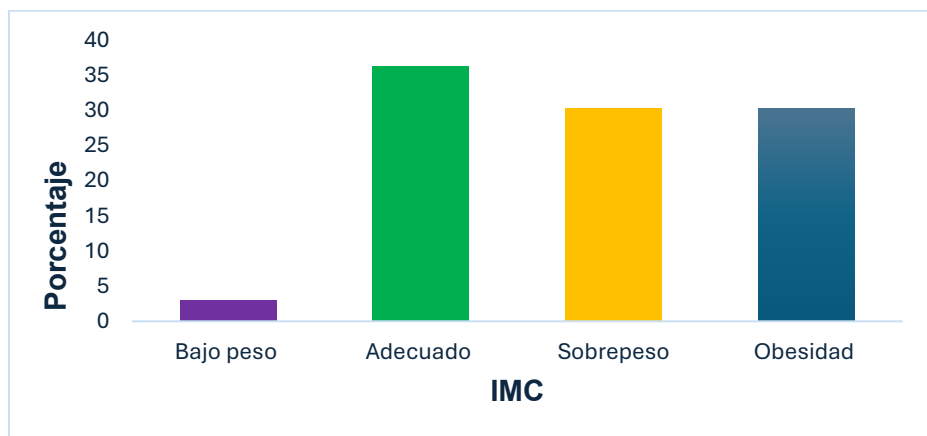


Figura 3 Distribución de paciente de acuerdo con IMC

En la tabla 4, se muestran las principales características bioquímicas renales de los pacientes, la mayoría de los pacientes (55.6%) se encontró en el estadio G4 de ERC. La media de la proteinuria encontrada fue 2.04 ± 2.33 gr, considerada como en rango subnefrótico

Al comparar los valores de la eGFR basal, urea y creatinina con los valores presentados en la visita de seguimiento no se observó diferencia significativa en los mismos.

Tabla 4. Características bioquímicas renales			
	Basal n=36	Final n= 27	p
eGFR basal (ml/min/1.73 m ²) *	27.17±8.50	30.54±13.68	0.53
Urea basal (mg/dl) □	91.1 (35.6-154.0)	89.4(31.6-205.5)	0.41
Creatinina basal (mg/dl) □	2.21(1.49-3.9)	1.98(1.19-6.31)	0.74
Cistatina* (n=24)	2.96±0.77		
Proteinuria□ (n=27)	0.81(0.08-9.7)		
*Medias± desviación estándar. □ Medianas (Min-Max), Valor de p para muestras dependientes con Wilconxon .eGFR: Estimado del filtrado glomerular			

Con respecto a los parámetros bioquímicos hematológicos, como se puede observar en la tabla 5, al momento de ingresar al estudio la media de hemoglobina sérica fue de 11 ± 1.13 , VCM 87.32 ± 6.97 , HCM 29.47 ± 2.88 e IST 17.31 ± 6.51 , mientras que la ferritina debido a la gran dispersión de la variable se identificó la mediana con mínimo y máximo (95.65, 3.9-789).

Tabla 5. Parámetros bioquímicos basales	
	N= 36
Sodio	139.13±2.94
Potasio	4.75±0.48
Cloro	108.52±4.16
Fósforo	4.11±0.82
Magnesio	2.51±0.17
Calcio	9.13±0.67
Albúmina	3.92±0.28
PTH [□]	119.85(15.3-525)
Hemoglobina	11.0±1.13
VCM	87.32±6.97
HCM	29.47±2.88
Ferritina [□]	95.65(3.9-789)
IST	17.31±6.51
Medias± desviación estándar. [□] Medianas (Min-Max), PTH: hormona paratiroidea. VCM: volumen corpuscular medio. IST: índice de saturación de transferrina. HCM: hemoglobina corpuscular media	

En la figura 4, se presenta el puntaje medio basal obtenido por los participantes para cada sección que compone el MoCA, la media total fue de 20.31±4.91 puntos.

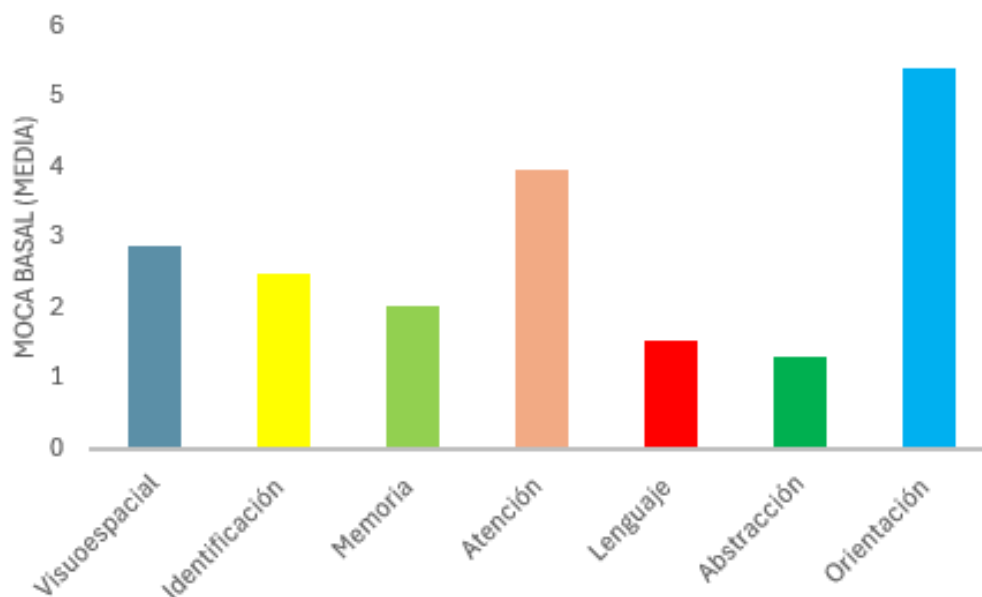


Figura 4 Puntaje basal test MoCA

Debido a la distribución de la escolaridad en los participantes se realizó la reagrupación de esta en: grupo 1) que incluye sin escolaridad a primaria trunca, grupo 2) de primaria terminada a preparatoria trunca y grupo 3) preparatoria terminada hasta estudios de licenciatura. En la figura 4 se muestra el puntaje de MoCA basal obtenido de acuerdo con el grado de escolaridad. Observándose que a mayor grado escolaridad mayor puntaje MoCA, con diferencias significativas entre los grupos.

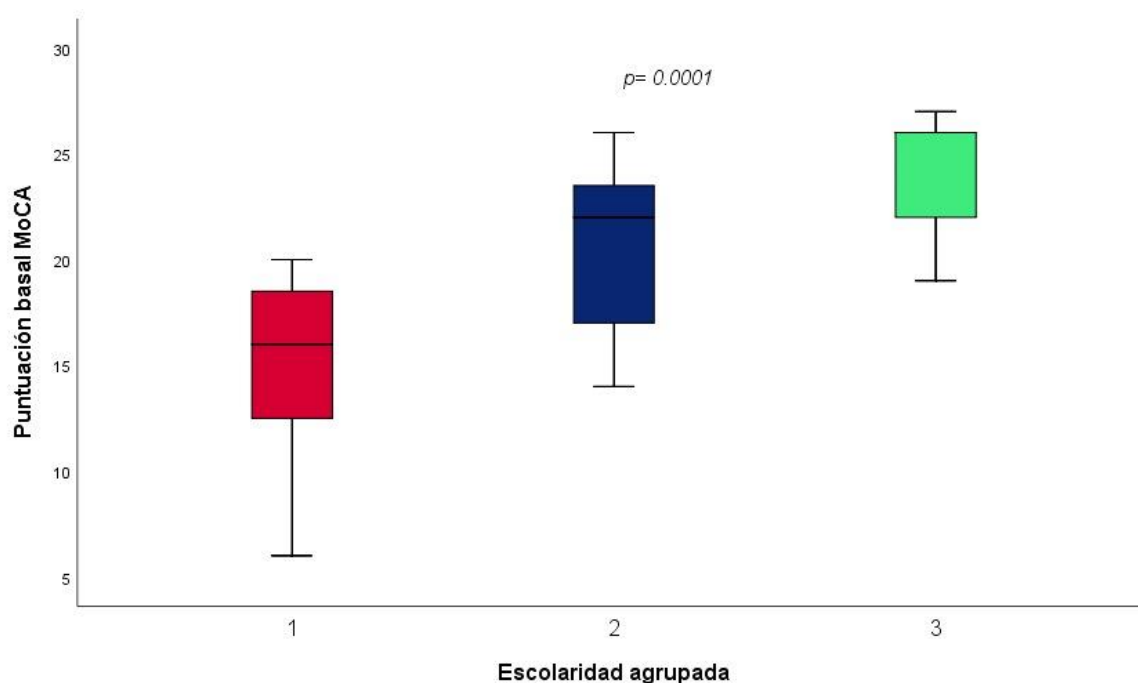


Figura 5. Puntaje por grupo de escolaridad y puntuación del test de MoCA

Mediante una correlación de Pearson, se midió la relación entre la concentración de hemoglobina y la dosis de hierro total ministrada, identificándose una correlación negativa con significancia estadística. Estableciendo que entre menor nivel de hemoglobina mayor dosis administrada de hierro intravenoso indicada. (Figura 6)

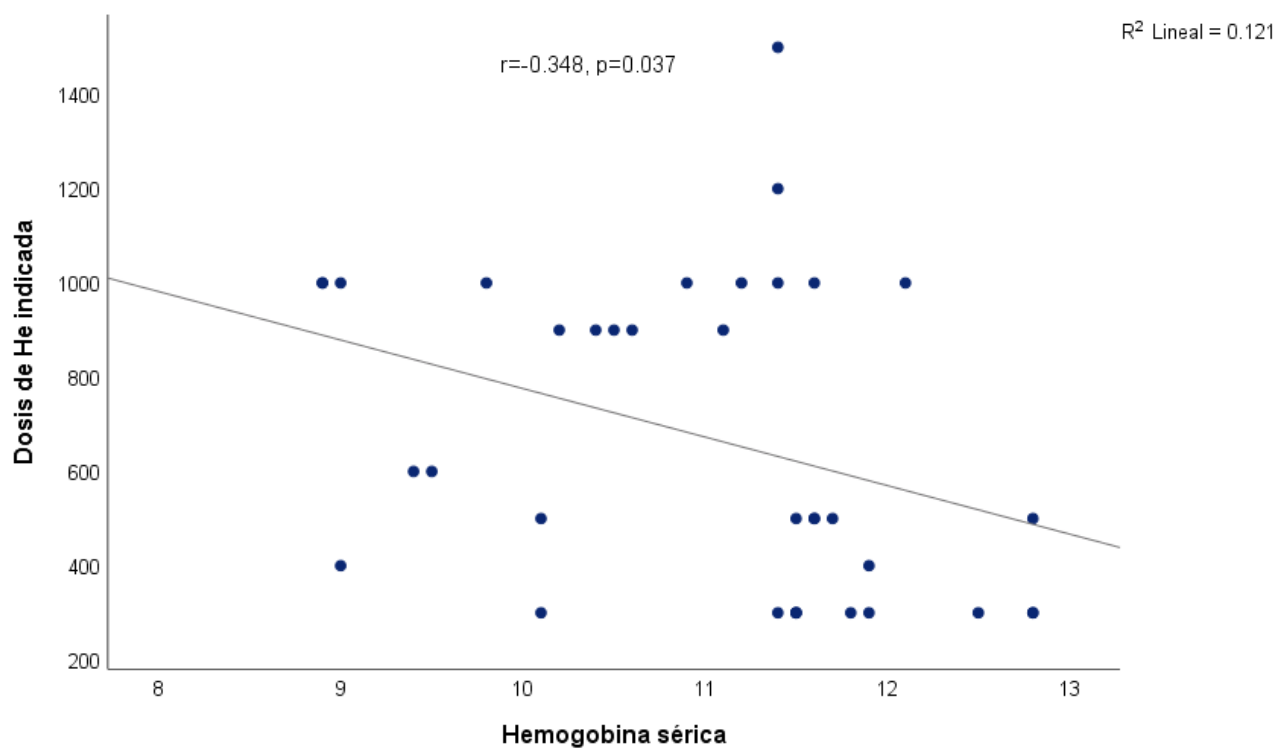


Figura 6 Correlación entre hemoglobina y dosis de hierro indicada

Final del seguimiento

Se realizó una segunda evaluación a los tres meses de haber recibido el hierro intravenoso. En la tabla 5 se observa los cambios en la biometría hemática al término del seguimiento, tanto el VCM, HCM, ferritina e IST, presentaron diferencias significativas a excepción la hemoglobina. 17 de los 27(62.9%) pacientes al final del seguimiento lograron meta de tratamiento por ferritina (mayor de 100 mg/dl), 10 (37%) pacientes lograron un IST mayor de 30%. Finalmente, con la conclusión del estudio solo 3 pacientes (11.1%) se encontraron en fuera de meta de hemoglobina, hemoglobina menor de 10.

Tabla 6. Características bioquímicas hematológicas finales

	Basal n=27	Final n= 27	P
Hemoglobina*	11.0±1.13	11.91±1.61	0.97
VCM*	87.32±6.97	88.94±5.53	0.02
HCM*	29.47±2.88	30.83±3.04	0.00
Ferritina [□] (n=23)	95.65(3.9-789)	448(17.97-1561)	0.04
IST* (n=33)	17.31±6.51	28.92±12.44	0.01
*Medias± desviación estándar. [□] Medianas (Min-Max), Valor de p para muestras dependientes con Wilcoxon. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. IST: índice de saturación de transferrina			

Es de remarcar que de acuerdo con los datos de la tabla 6, no se encontraron diferencias significativas en los valores generales de electrolitos séricos, albúmina y la hormona PTH.

Tabla 7. Características bioquímicas generales finales

	Basal	Final	<i>p</i>
Na*	139.13±2.94	138.74±2.52	0.39
K*	4.75±0.48	4.46±0.48	0.24
Cl*	108.52±4.16	107.55±3.79	0.31
P*	4.11±0.82	4.03±0.73	0.94
Mg*	2.51±0.17	2.15±0.28	0.81
Ca*	9.13±0.67	9.18±0.59	0.47
Albúmina *	3.92±0.28	4.04±0.36	0.18
PTH $\square$	119.85(15.3-525)	110.6(70.2-387.6)	0.74
*Medias $\pm$ desviación estándar. $\square$ Medianas (Min-Max), Valor de p para muestras dependientes con Wilcoxon			

En la figura 7 se observa la media del puntaje del test de MoCA al termino del seguimiento, mientras que, en la figura 8, compara los puntajes basal y final.

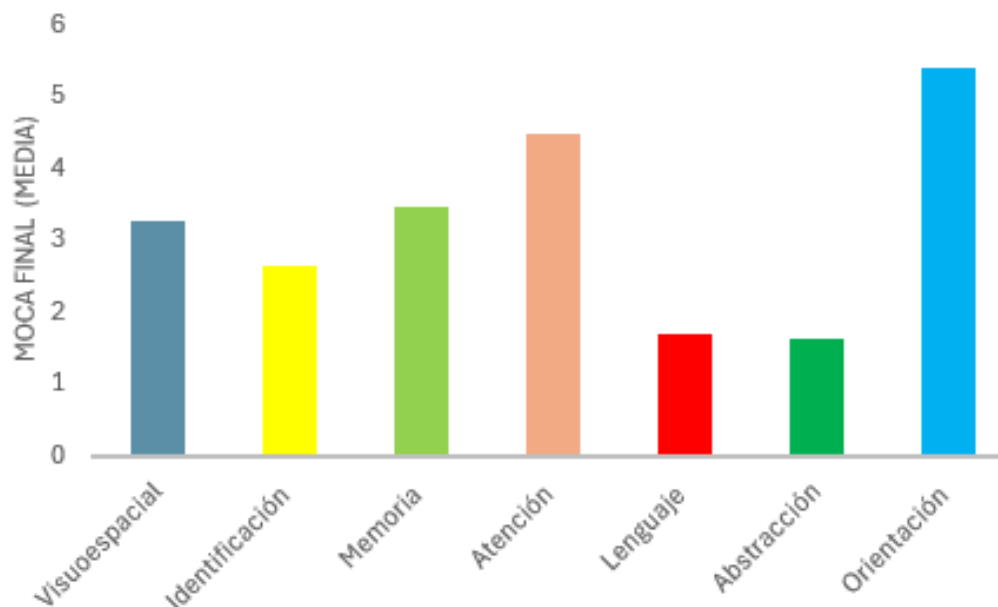


Figura 7 Puntaje final test MoCA

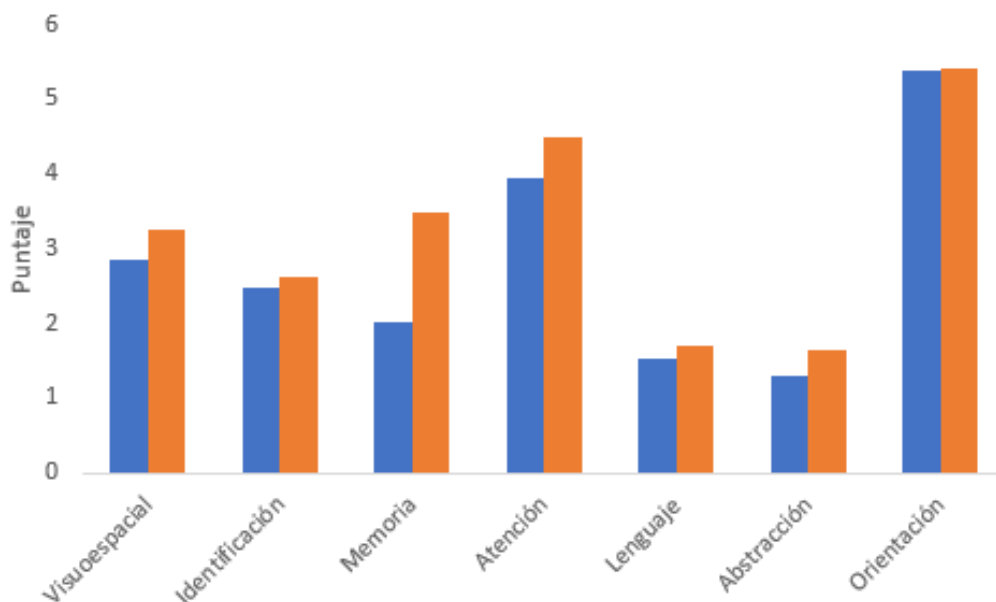


Figura 8 Comparativa puntaje basal-final prueba MoCA

Se observan el puntaje obtenido del test de MoCA tanto basal como final en la tabla 8, identificándose diferencias significativas en las áreas de memoria, atención y abstracción, el resto de las secciones no presentó diferencias significativas.

Tabla 8. Resultados generales pruebas MoCA			
	Basal	Final	p
Visuoespacial (0/5)	2.89±1.21	3.26±1.02	0.12
Identificación (0/3)	2.48±0.84	2.63±0.56	0.33
Memoria (0/5)	1.89±1.62	3.48±1.42	0.001
Atención (0/6)	3.89±1.73	4.48±1.12	0.018
Lenguaje (0/3)	1.67±1.0	1.7±1.03	0.79
Abstracción (0/2)	1.19±0.73	1.63±0.62	0.001
Orientación (0/6)	5.3±1.29	5.41±1.01	0.87
Total (0/30)	20.31±4.91	22.96±4.46	0.001
Medias± desviación estándar.), Valor de <i>p</i> para muestras dependientes con Wilconxon			

Las figuras 9^a y 9^b, presentan la correlación entre el puntaje de MoCA final y el IST (figura 9^a) y la correlación entre el puntaje Moca final obtenido con el delta del IST, ambas correlaciones moderadas y significativas.

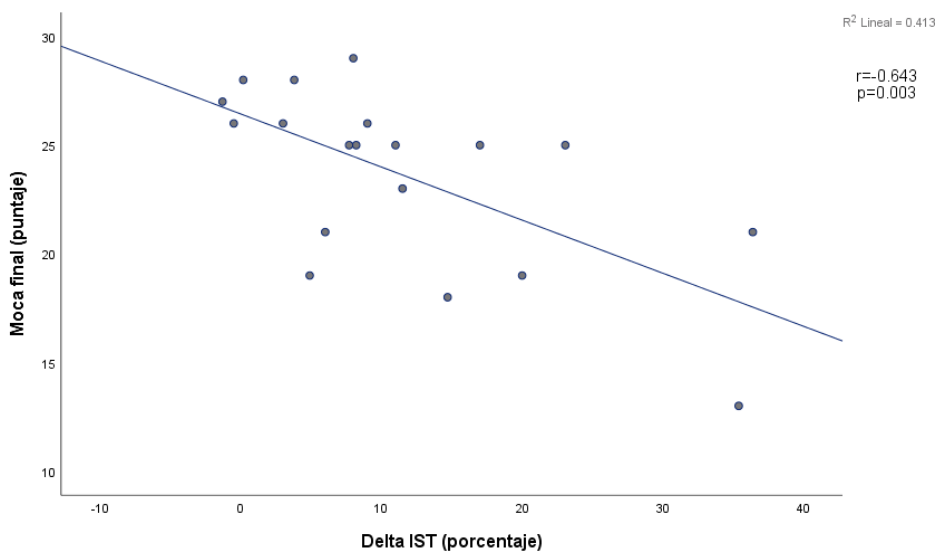
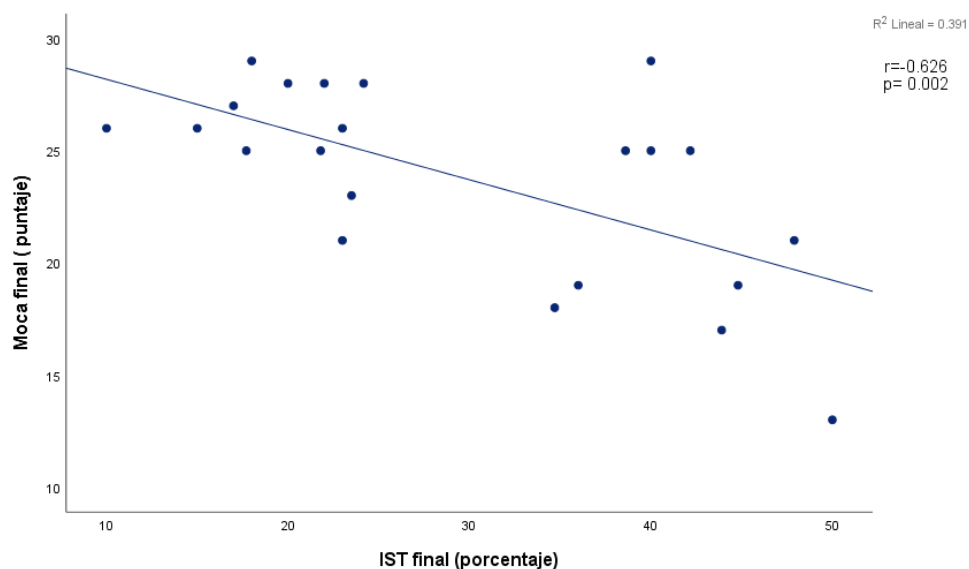


Figura 9 Correlación del puntaje MoCA final con el IST final y delta

A su vez, en la figura 10^a y 10^b, se observa la correlación entre el MoCA final y la ferritina y el delta de ferritina, que, aunque presenta una tendencia no alcanza significancia estadística.

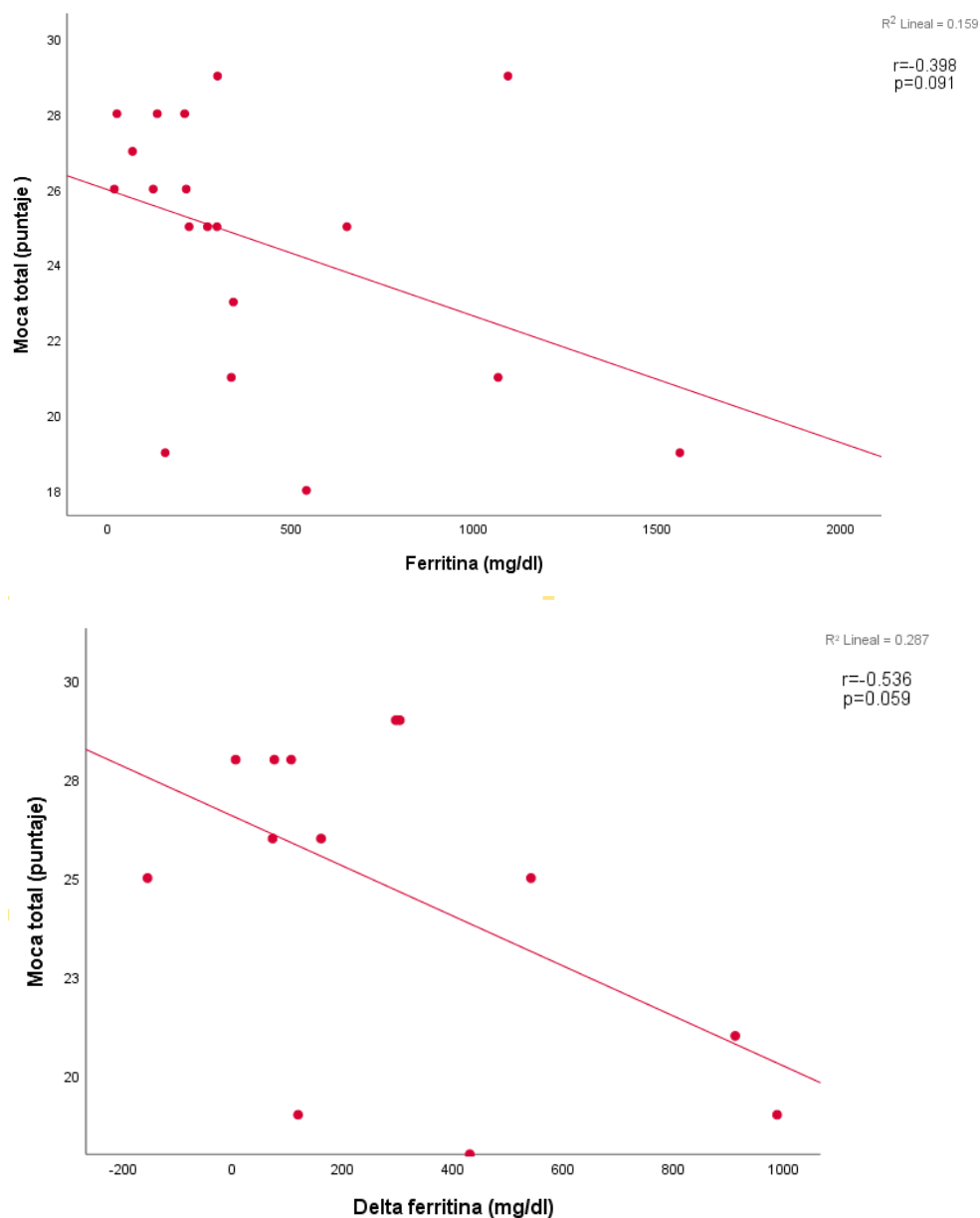


Figura 10 Correlación del puntaje MoCA final con el nivel final ferritina y delta

En la siguiente figura número 11 no se encontro asociaci00n entre el puntaje de MoCA y el nivel de hemoglobina (a su vez con su delta).

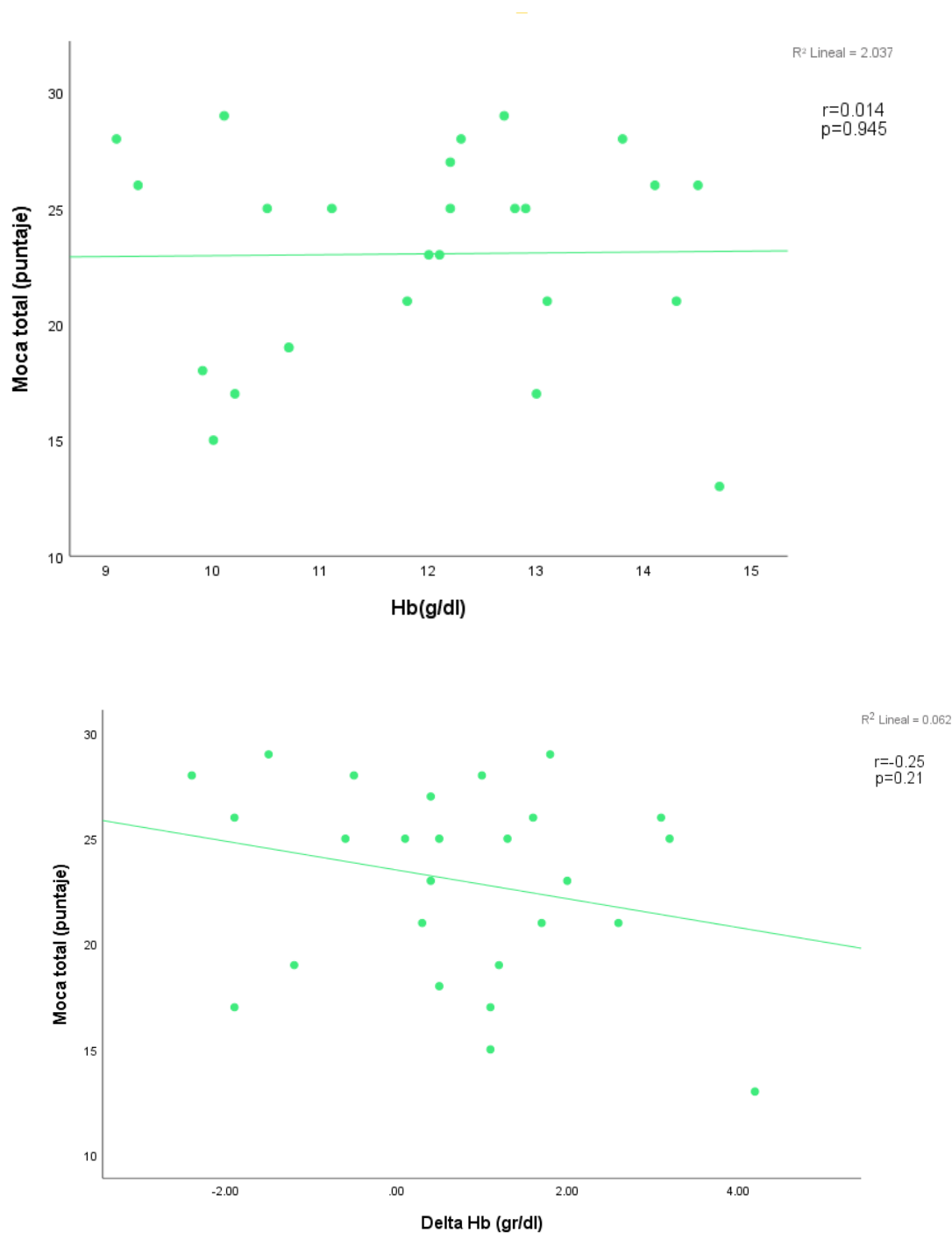


Figura 11 Correlaci00n del puntaje MoCA final con el nivel de hemoglobina y delta

Se encontró que la edad se comportó como una variable que influye de manera negativa, entre mayor edad menor puntaje en el test de MoCA, lo cual se puede ver representado en la figura 12

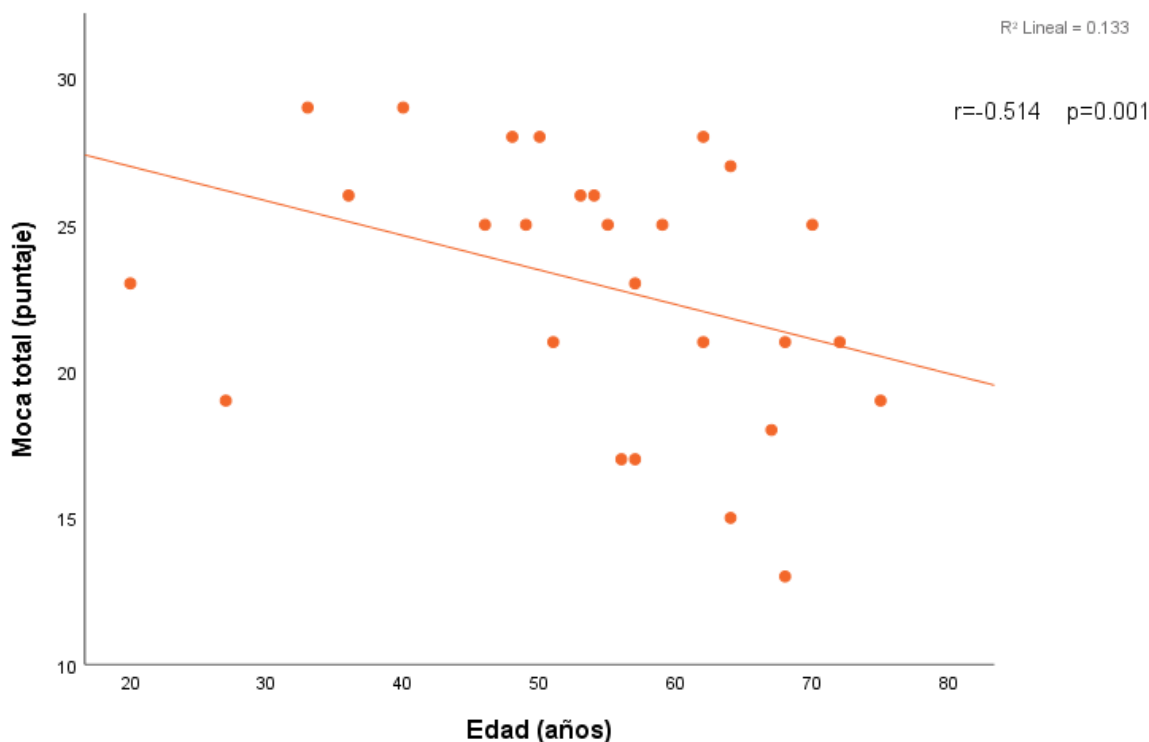


Figura 12 Correlación del puntaje MoCA final y edad

Respuesta a tratamiento de acuerdo con la dosis ministrada

Debido a los resultados mostrados previamente en donde se observa el comportamiento inverso entre los puntajes obtenidos en Moca, Hb, IST y cambios en estos, se decidió estratificar la población de acuerdo con la dosis indicada, reclasificándose por dosis total ministrada en dos grupos grupo 1 dosis de hierro intravenosa ≤ 500 mg y grupo 2 dosis mayores a 500 mg, quedando distribuida la población en grupos iguales. Se realizó un análisis de MANOVA, en el que se identificó diferencias significativas ($p=0.036$) en el puntaje final del MoCA de acuerdo a la dosis administrada, con un tamaño del efecto ($\eta^2= 0.165$).

Al realizar un modelo ajustado por la escolaridad agrupada, se mantuvieron las diferencias significativas ($p= 0.014$) con un η^2 de 0.334 y una potencia de 0.776

para un alfa de 0.05, lo cual indica que mantiene el efecto de la dosis administrada independiente de la escolaridad; las comparaciones entre grupos mostraron diferencias significativas entre el grupo de escolaridad 3 y el grupo 1 y 2 ($p=0.04$, $p=0.037$ respectivamente).

En la figura 13, se presenta la interacción entre la escolaridad y la dosis de hierro ministrada con el puntaje de MoCA, con diferencias entre los grupos.

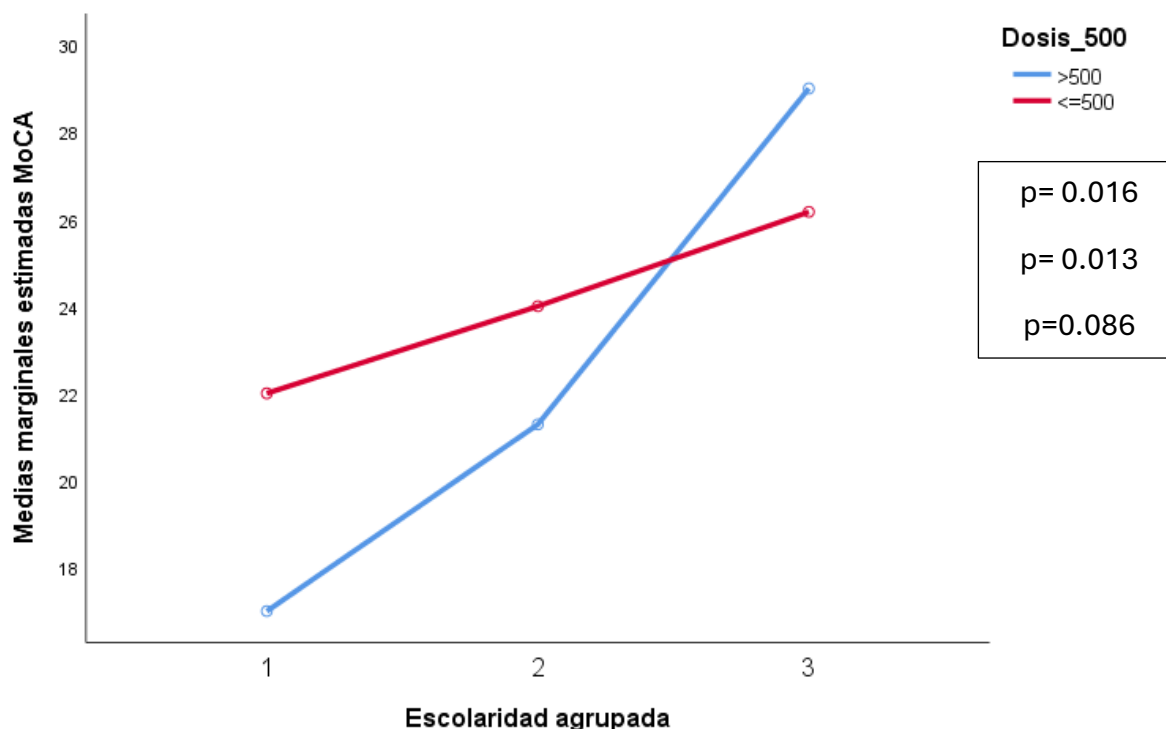


Figura 13 Correlación escolaridad agrupada por puntaje de MoCA y dosis de hierro

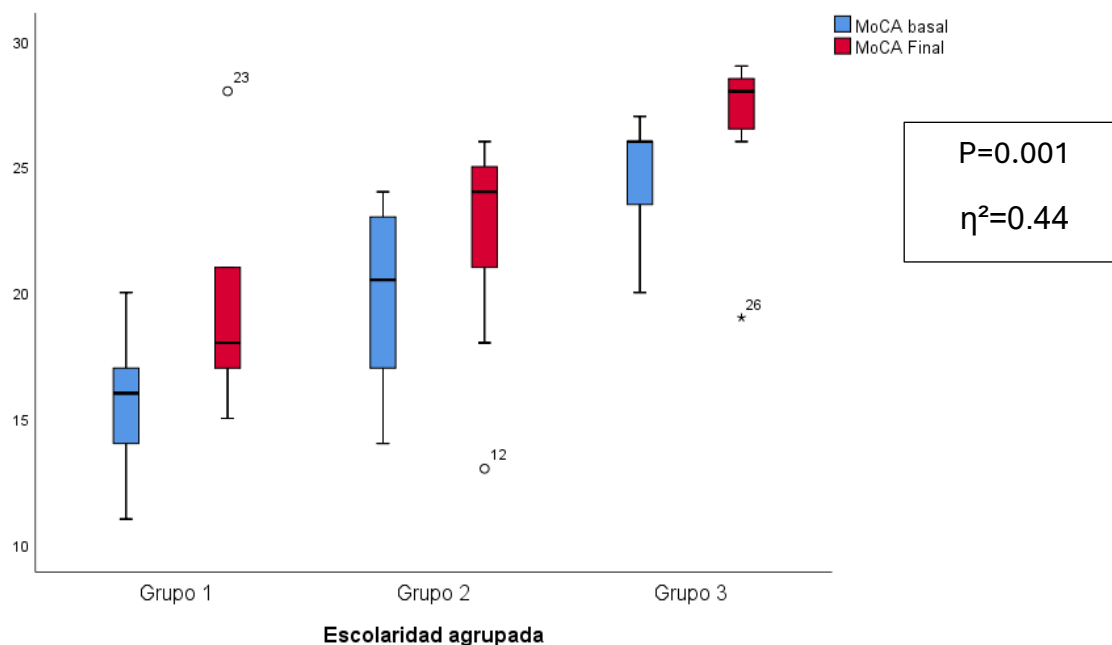


Figura 14 Correlación escolaridad agrupada con test MoCA basal-final

En la tabla 9, se observan los tamaños del efecto de múltiples variables del estudio, donde se observa que la ferritina, VCM, HCM y MoCA presentan un tamaño del efecto de alta magnitud (> 0.8), por lo que se podría decir que presentaron un impacto clínico.

Tabla 9 Tamaño del efecto				
	Basal	Final	p	d_{RM} pooled
Ferritina (n=14)	191.23 ± 235.96	548.79 ± 508.46	0.014	1.047
IST (n=20)	17.7 ± 6.34	28.06 ± 12.48	0.10	0.794
Hb (n=27)	11.19 ± 1.10	11.91 ± 1.61	0.096	0.382
VCM (n=27)	86.7 ± 7.16	88.9 ± 5.53	0.0001	1.15
HCM (n=27)	29.39 ± 3.1	30.83 ± 3.04	0.0001	1.12
MoCA (n=27)	20.19 ± 4.36	22.96 ± 4.46	0.0001	1.29
* dRepeated Measures, pooled IST: índice de saturación de transferrina. Hb: hemoglobina.VCM: volumen corpuscular medio.HCM: hemoglobina corpuscular media				

Conducta a seguir

Al momento de la finalización de la parte de este estudio, quedan pendientes 9 valoraciones de pacientes próximas a realizarse, por la evolución de los pacientes, resultados de la prueba de MoCA y resultados bioquímicos, el médico tratante tomo las decisiones terapéuticas mostradas en la tabla 10.

Tabla 10 Manejo subsecuente		
	Frecuencia	Porcentaje
Evaluación terminada	21	58.3
Evaluación parcial	9	25
Envío a protocolo de trasplante renal	1	2.8
Envío a neurología	3	8.3
Envío a geriatría	1	2.8
Realización endoscopia	1	2.8
	36	100

Apartado se seguridad

La dosis promedio a administrar de hierro fue de 672.22 ± 334.33 mg, durante el seguimiento ningún paciente tuvo requerimiento transfusional. Las 2 posologías más frecuentes indicadas fueron 300 mg y 1000 mg. Se presentaron 2 eventos adversos menores que fueron náuseas y prurito durante la administración de hierro, por lo que se disminuyó la velocidad de infusión, terminando la misma sin alguna otra eventualidad.

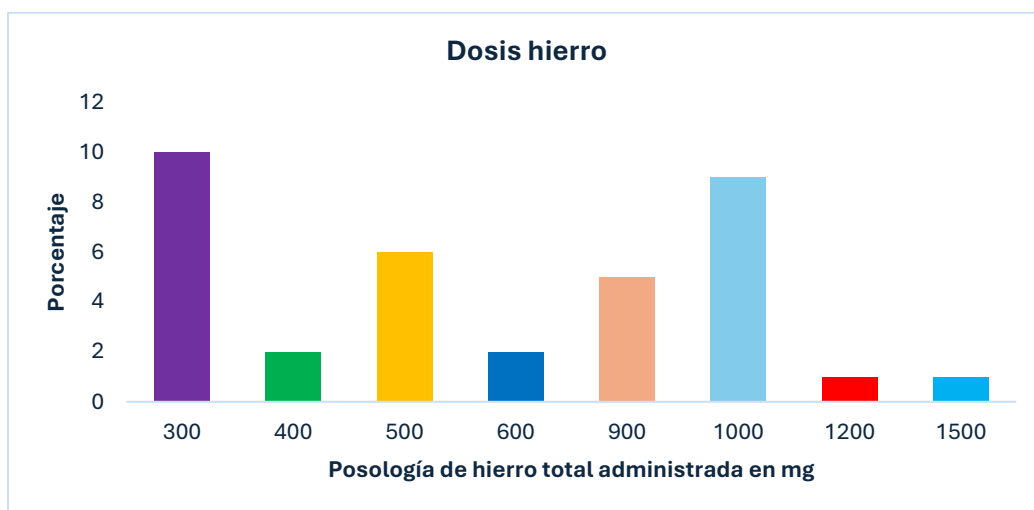


Figura 15 Porcentaje de diferentes dosis de hierro administrada

Discusión

El objetivo de presente estudio fue identificar el cambio que podrían tener en la función cognitiva los pacientes con ERC estadio 3^b y 4 posterior a la administración de hierro intravenoso, al momento la evidencia clínica del manejo de anemia en ERC es pobre; la última actualización de manejo de esta se publicó en el 2012, sin embargo en un consenso de controversias de manejo de anemia publicado por la KDIGO se presuponen múltiples efectos benéficos del hierro como: mejoría de la calidad de vida, de la función cardiaca y de la función cognitiva, el presente estudio se enfocará en este último.¹⁸

Ensayos clínicos importantes como el FIND-CKD reportó que la administración de dosis grandes de hierro intravenoso disminuye el requerimiento transfusional¹⁴, mientras que, el estudio PIVOTAL identificó que metas altas de IST podían disminuir los desenlaces cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis¹⁵.

Se presupone un eje riñón-cerebro que tiene una mayor relación intrínseca de la que se piensa actualmente. En el grupo de pacientes valorados con deficiencia de hierro, se encontró una media de hemoglobina de 11.0 ± 1.13 gr/dl. Siendo que los pacientes se encontraban en un estadio de ERC prediálisis (3^b y 4) se encontró una deficiencia cognitiva importante basal en ellos durante su primera evaluación con un puntaje 20.19 ± 4.36 . Es importante destacar que de acuerdo con la prueba de MoCA se considera como normalidad punto de corte 26 puntos, llamando la atención que sólo 7 pacientes (19%) se encontraron con una función cognitiva normal durante la primera evaluación. Por lo que presuponemos que este grado de deterioro de la función cognitiva tiene cierta conexión con la función renal presente y a su vez con la deficiencia de hierro como factor predisponente de la anemia.

El grupo de pacientes estudiados fue un grupo muy heterogéneo en el que el paciente de menor edad fue de 20 años y el de mayor edad tenía 60 años, por lo que, aunque se cumplían los criterios de ingreso al estudio, es un grupo complejo de valorar y que nos permita la obtención de datos más generales hacia la población. Se analizaron múltiples variables como etiología de la enfermedad renal



crónica, peso, talla, tensión arterial, niveles de azoados, proteinuria, albúmina sin embargo no logramos identificar diferencias estadísticas con los desenlaces del estudio. Sin embargo, la variable sociodemográfica que si tuvo relevancia fue la edad, estableciendo que a mayor edad menor era el puntaje obtenido en la prueba, lo cual es explicado por el mismo deterioro propio de la edad.

Se estableció en el estudio que el grado de estudios fue un punto esencial en la valoración de los pacientes, al identificar que, entre más años de estudio, los pacientes presentaban un mayor puntaje de la prueba MoCA. La misma prueba conoce la limitación del grado de escolaridad, por lo que, añade un punto si el paciente cuenta con menos de 12 años de estudio sin embargo en nuestro grupo de pacientes valorados, solamente 3 pacientes contaban con 12 o más años de escolaridad. Posterior a este hallazgo se decidió una estadificación en grupos de acuerdo con el nivel de escolaridad.

Un hallazgo de importante que se encontró fue que a los pacientes que les indicó las dosis de hierro más bajas eran el grupo de pacientes con el mayor nivel educativo y niveles de hemoglobina más alto. Al momento no encontramos una respuesta certera, pero aunque al momento no se encuentra con un protocolo bien establecido de la dosis de hierro para ministrar a los pacientes, como la fórmula de Manzoni, el personal médico indicó dosis de hierro más bajas al grupo de pacientes con la menor deficiencia de hierro

En nuestro estudio encontramos un efecto positivo sobre la hemoglobina en nuestros pacientes, así como, un aumento del puntaje de la prueba de MoCA a los 3 meses, en el que se observó un aumento cercano a los 3 puntos en los pacientes posterior a los tres meses de haber recibido hierro intravenoso, representando una mejoría del 10%. A su vez se encontró efectos benéficos en la condición hematológica de la biometría hemática (índice de saturación de transferrina y la ferritina), pese a lo anterior de manera sorpresiva identificamos una relación negativa entre los parámetros hematológicos (incluyendo los de ferropenia) y el puntaje final del test de MoCA. Suponemos que el efecto benéfico que puede llegar



a tener el hierro sobre los pacientes es independiente de los parámetros bioquímicos y podría tener un efecto directo a nivel del sistema nervioso central.

Se identificó una heterogeneidad en la dosis de hierro indicada, en el que el intervalo de la dosis de hierro administrada vario de 300 mg hasta 1500 mg, encontrándose que con dosis más alta de hierro por estratificación de grupos mayor puntaje de la prueba se obtuvo. Se reflejó a su vez, la eficacia y seguridad del hierro dextrano, ningún paciente presentó alguna reacción grave que incluyera alguna maniobra médica de urgencia, todos los pacientes terminaron la administración del hierro, sin requerimiento transfusional durante su seguimiento ni de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Aunque al final del término del estudio se estableció la seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la corrección de la anemia y mejoría de los parámetros como ferritina e IST, esta corrección no tuvo al momento correlación con el delta del puntaje final de la prueba de MoCA, en el que al momento presuponemos que el efecto benéfico al hierro que puede tener sobre la función cerebral es independiente de los valores hematológicos.

FORTALEZAS

-Pocos estudios se han realizado en México que aborden el manejo de anemia con hierro intravenoso en pacientes con ERC.

-Sin ningún estudio previo que valore de manera directamente el cambio de la función cognitiva en pacientes con ERC con la administración de hierro intravenoso.

-Seguimiento muy estrecho de los pacientes, en el que únicamente se presentó la pérdida de seguimiento de un paciente, y de acuerdo con el resultado del estudio se realizan acciones benéficas a los pacientes

-Aunque al momento se encuentran disponibles mejores presentaciones de hierro intravenoso, por cuestiones socioeconómicas en nuestro únicamente se encontró con disponibilidad del hierro dextrano. Ningún paciente presento anafilaxia, únicamente 2 reacciones alérgicas leves



DEBILIDADES

- La heterogeneidad de nuestro grupo poblacional y la falta de una posología de hierro estandarizada
- Al momento de esta evaluación del estudio nos encontramos con aproximadamente la mitad de la muestra requerida
- El tiempo de seguimiento como 3 meses al momento se puede considerar corto, por lo que amerita mayor tiempo de seguimiento
- Sesgo de memoria al aplicar por segunda la prueba de MoCA



Conclusiones

Una causa importante de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3^b y 4 es la deficiencia de hierro (corroborada por niveles bajos de IST y de ferritina), sin embargo, el uso de hierro intravenoso es una medida terapéutica subutilizada.

La aplicación de hierro dextrano se establece como una manera segura y eficaz en la corrección de anemia por deficiencia de hierro en pacientes con ERC etapa predialisis, (3^b y 4) reflejado en la mejoría de los niveles de hemoglobina, IST y ferritina.

En nuestro estudio no se encontraron efectos adversos graves durante la administración de hierro.

Se encontró una mejoría aproximada de 3 puntos durante el seguimiento a 3 meses en el puntaje del test de MoCA, sin encontrarse en asociación este aumento de puntaje con la corrección de la anemia

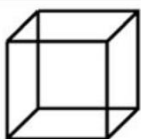
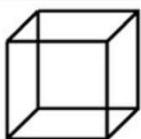
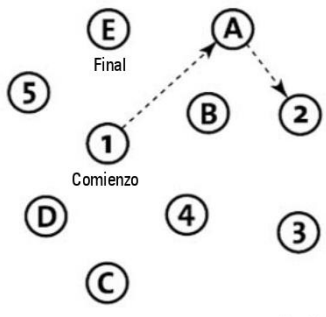
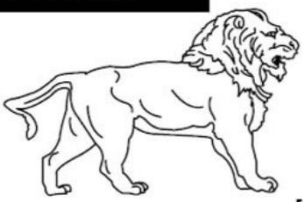
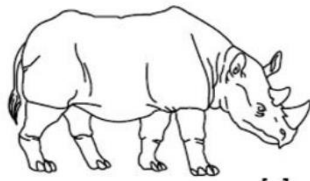
Anexos

1) Test de MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA		Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos				
 Copiar el cubo		 Copiar el cubo						
 [] []		[] [] [] Contorno Números Agujas		___/5				
IDENTIFICACIÓN								
 []		 []		___/3				
MEMORIA		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Sin puntos	
Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.		1er intento						
		2º intento						
ATENCIÓN		El paciente debe repetirla. [] 2 1 8 5 4					___/2	
Lea la serie de números (1 número/seg.)		El paciente debe repetirla a la inversa. [] 7 4 2						
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAJAMOFAB					___/1	
Restar de 7 en 7 empezando desde 100.		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3	
4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.								
LENGUAJE		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. []					___/2	
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min.		[] _____ (N ≥ 11 palabras)					___/1	
ABSTRACCIÓN		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tren-bicicleta [] reloj-regla					___/2	
RECUERDO DIFERIDO		ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS		[]	[]	[]	[]	[]	___/5	
Optativo	Pista de categoría							
	Pista elección múltiple							
ORIENTACIÓN		[] Día del mes (fecha)	[] Mes	[] Año	[] Día de la semana	[] Lugar	[] Localidad	___/6
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL		___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios		



2) Formato de recolección de datos

Formato de recolección de datos

Fecha:

Nombre completo:

ECU:

Folio:

Edad: Genero: 0 masculino 1 femenino

Escolaridad: 0 ninguna 1 primaria 2 secundaria 3 preparatoria 4 licenciatura 5 posgrado 6 analfabeta

Etiología ERC: 0 no identificada 1 diabetes 2 hipertensión arterial 3 obstructiva 4 glomerulopatía 5 otra Especificar

Año diagnóstico ERC:

Hipertensión arterial: 0 no 1 si Diabetes tipo 2: 0 no 1 si Comorbilidades especificar:

Fechas	Inicio	Seguimient o	Seguimient o	Seguimient o	Fin
Posología hierro administrada					
Estimado filtrado glomerular					
-Estadio ERC					
0:1					
1:2					
3: 3a					
4: 3b					
5: 4					
6: 5					
Urea (mg/dl)					
Creatinina (mg/dl)					
Proteinuria 24 hrs					
Proteína C reactiva (mg/L)					
Ferritina (ng/ml)					
Índice de saturación de transferrina (%)					



Hemoglobina (gr/dl)					
Hba1c (%)					
Volumen corpuscular medio (fL)					
Hemoglobina corpuscular media (pg)					
Uso Aes 0:no 1: si					
Trasfusiones 0:no 1:si					
Eventos adversos relacionados con administración Fe IV 0:no 1:si					
	MoCA inicio -Puntaje visuoespacial -P. identificación -P. memoria -P. atención -P. lenguaje -P. abstracción -P. orientación				MoCA final -Puntaje visuoespacial -P. identificación -P. memoria -P. atención -P. lenguaje -P. abstracción -P. orientación

Referencias

1. Aguiar-Hazin M. Anemia in chronic disease. *Rev Assoc Med Bras* 2020;66(1):55-58
2. Fishbane, S., & Spinowitz, B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2018; 71(3): 423–435.
3. Portolés J, Martín L, Broseta JJ and Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments to Future Agents. *Front. Med.* 2021; 8:642296.
4. Jodie L. Babitt and Herbert Y. Lin. Mechanisms of anemia in CKD *JASN* October. 2012; 23 (10): 1631-1634
5. Colin C Geddes, Pathophysiology of renal anaemia. *Nephrology Dialysis Transplanta*. 2018;34(6):1-2
6. De las Cuevas Allende, R., Díaz de Entresotos, L., & Conde Díez, S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Medicina Clínica*. 2021;156(5): 235–242.
7. Yodium M. Brain iron deficiency and excess; cognitive impairment with involvement of striatum and hippocampus. *Neurotoxicity research*. 2008;14(1):45-46.
8. Jáuregui-Lobera I. Iron deficiency and cognitive functions. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2014;10:2087-2095.
9. Cases, Aleix; Egocheaga, et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. *Nefrología* .2018;38(1): 8–12.
10. Kumar A, Sharma E, Marley A, et al, Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management *BMJ Open Gastroenterology*. 2022;9:e000759.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. Suppl.* 2012;2:279-335



12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 3: S1-S150

13 Gutierrez O. Treatment of iron deficiency anemia in CKD and End Stage Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2021; 6: 2261–2269;

14 Macdougall, I. C et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2014; 29(11): 2075–2084.

15 Macdougall, I. C., White, C., Anker, S. D., Bhandari, S., Farrington, K., Kalra, P. Ford, I. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *NEJM.* 2019;380(5):447-458.

16 Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B: Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 2019;142:44-50.

17 Auerbach M. Intravenous iron and chronic kidney disease. *Am Journal Hemat.* 2014;89(11). doi:10.1002/ajh.23849

18 Babitt J et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes Conference . *Kidney International* 2022; 99:1280–1295

19 Hong, C. H., et al. Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study. *Neurol.* 2013; 81(6): 528–533.

20 Porras, C.A.; Rouault, T.A. Iron Homeostasis in the CNS: An Overview of the Pathological Consequences of Iron Metabolism Disruption. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23, 4490.

21 Kurella Tamura, M., Vittinghoff, E., Yang, J., Go, A. S., Seliger, S. L., Kusek, J. W., Lash, J., Cohen, D. L., Simon, J., Batuman, V., Ordonez, J., Makos, G., & Yaffe, K. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC nephrology.* 2016;17(13).

22 Jongsiriyanyong, Sukanya; Limpawattana, Panita. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice: A Review Article. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias.* 2018;33(8):500-507.



23 Drew, D. A. et al. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis .2019; 74(6): 782–790

24 Viggiano, D., Wagner, C. A., Martino, G., Nedergaard, M., Zoccali, C., Unwin, R., & Capasso, G. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. Nat. Rev Nephrol.2020; 16(8): 452–469.

25 Gela, Y. et al. Cognitive Impairment and Associated Factors Among Chronic Kidney Disease Patients: A Comparative Cross-Sectional Study. Neuropsychiatric Dis Treat.2021; 17:1483-1492

26 Pépin, M., et al. D. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. Nephrol Dial 2021; 37(2): 23-32

27 Romo-Galindo A. Utilidad de los tests cognoscitivos breves para detectar la demencia en la población mexicana. INNN.2019;23(4):26-34.

28 Aguilar-Navarro et al. Validez y confiabilidad del MoCA(Montreal Cognitive Assessment) para el tamizaje del deterioro cognitivo en México. Rev Colomb Psiquiat.2018; 47(4):237-243

29 Aggarwal, H. K., Jain, D., & Bhavikatti, A.. Cognitive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. Saudi J Kidney Dis Transpl.2020;31(4):796–804.