

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

SECRETARIA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "DR. ERNESTO RAMOS BOURS"

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA INFUSIÓN DE SACARATO
FERRICO INTRAVENOSO A DOSIS ALTAS EN EL
TRATAMIENTO DE ANEMIA FERROPRIVA EN PACIENTES
CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN HEMODIÁLISIS
SACARATO FÉRRICO + ERITROPOYETINA "vs" SACARATO FÉRRICO SOLO.
Estudio Comparativo

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ PAUL MARTÍNEZ SANDERS

ASESORES:
DRA. ROSA ELENA SOSA CAMAS
DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO 2005

0350889

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

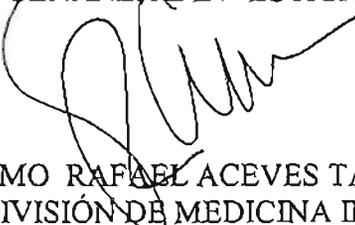
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
"DR. ERNESTO RAMOS BOURS"
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA


DR. JOAQUÍN SÁNCHEZ GONZÁLEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. GUILLERMO RAFAEL ACEVES TAVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE MEDICINA INTERNA


DRA. ROSA ELENA SOSA CAMAS
JEFA DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
ASESORA DE TESIS


DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR
ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
ASESOR DE TESIS


MTO. MIGUEL NORSAGARAY MENDIVIL
ASESOR METODOLÓGICO


DR. JOSÉ PAUL MARTÍNEZ SANDERS
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA




SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA INFUSIÓN DE SACARATO FÉRICO
INTRAVENOSO A DOSIS ALTAS EN EL TRATAMIENTO DE ANEMIA
FERROPRIVA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN
HEMODIÁLISIS
SACARATO FÉRICO + ERITROPOYETINA "vs" SACARATO FÉRICO SOLO.
Estudio Comparativo

Introducción: La causa de anemia en el paciente con insuficiencia renal crónica se debe principalmente al déficit de eritropoyetina; sin embargo, si no existen los depósitos corporales de hierro suficientes fracasa el tratamiento. Recientemente se ha introducido el sacarato férrico ofreciendo una mejor disponibilidad en médula ósea y con menos efectos adversos,

Objetivo: Valorar la tolerabilidad, y seguridad del sacarato férrico en infusión total a dosis mayores a las convencionales, evaluando su efecto en base a la hemoglobina y perfil de hierro. En un estudio longitudinal y prospectivo. Comparando el uso de sacarato férrico solo vs eritropoyetina más sacarato férrico

Material y Métodos: De 36 pacientes del servicio de hemodiálisis se seleccionaron 17 casos con anemia ferropriva en base a biometría hemática, perfil de hierro, así como, tinción de Pearls en médula ósea para descartar hemosiderosis y confirmar el diagnóstico. Se establecieron dos grupos en relación al uso o no concomitante de eritropoyetina y en base al déficit de hierro total se aplicó sacarato férrico intravenoso en dosis mayores a las convencionales y fraccionadas; registrando tolerabilidad y efectos colaterales además de evaluar y calcular el porcentaje de corrección de la hemoglobina y los niveles de ferritina, así como la respuesta de los reticulocitos. Se tomaron controles a los 15 y 30 días

Resultados: Se obtuvieron muestras homogéneas en relación a los grupos de edad y sexo. Se observó buena tolerabilidad del sacarato férrico con efectos adversos mínimos, ninguno grave en tiempo promedio de 2.5 hrs de infusión incluso a dosis de 500mg. Sin embargo no se encontró diferencia significativa $P > 0.05$ en ambos grupos a los 15 y 30 días después de la infusión total de hierro intravenoso en los niveles de hemoglobina. Con un aumento con significancia estadística ($P < 0.05$) en las cifras de ferritina en los dos grupos.

Conclusión: En base a los requerimientos corporales de hierro y parámetros de seguridad la infusión de sacarato férrico es una alternativa segura y bien tolerada a dosis hasta de 500mg sin complicaciones relevantes a una infusión de 2-3 horas. No se mostró diferencia estadística ($p > 0.05$) tanto en el grupo con sacarato férrico solo, comparado con el grupo de sacarato férrico más empleo regular de eritropoyetina en el aumento de los niveles de hemoglobina. Obteniendo un incremento significativo en los niveles de ferritina en ambos grupos ($p < 0.05$). Los factores multifactoriales en el paciente con enfermedad renal crónica así como su comorbilidad influyen de manera directa en los resultados obtenidos en este estudio, dejando la pauta para futuras investigaciones

DEDICATORIA

A MIS PADRES

Por su amor y darme todo lo que soy, mi identidad

A MIS HERMANOS

Liliana, Cindy y Daniel, presentes en cada momento de mi vida siendo este un logro de toda la familia.

A MI ESPOSA

Por su apoyo verdadero, su amor real y su presencia en mi alma en cada momento

A MI HIJA

Pues quizás este logro mío represente soledad en algunos momentos tuyos. Te dedico este esfuerzo por tu comprensión, amor y sonrisa a pesar de mis ausencias, esta meta de papa no sería nada si tú Jimena

A MI MAESTRO

A la memoria de mi maestro, DR. Baltasar Rodríguez Hernández, glorioso en el arte médico pero infinito como ser humano.

Una veladora en correspondencia suya

A MI ESCUELA

Orgulloso Puma es a ti mi preciada UNAM a la que debo mi educación.

AL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Por haberme permitido ser parte de ti, conocer tu espacio, olor color y armonía humana en pro del bienestar de la salud.

AL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

Brindarme la oportunidad de concretar mi especialidad con la generosidad de tu gente. En este estado al que le debo mucho.

AGRADECIMEINTOS

Agradezco el apoyo incondicional del Dr. Jorge Isaac Cardoza, su asesoría en este trabajo, pero sobre todo su amistad. Orgulloso Nicaragüense y digno representante de la Medicina Interna, con la virtud más importante en esta profesión, ser *humanista*. Hago mía también su voz. *Que no se me olvide quien soy y de donde vengo.*

A la Dra. Rosa Elena Sosa. Hematología de este Hospital y Jefa de nuestro servicio, ya que sin su orientación paciencia y conocimiento no se hubiera concretado este estudio. Gracias por su confianza.

A los Doctores Roberto de León Caballero y Emilio Vázquez Zazueta del servicio de Patología por su trabajo a este estudio.

Al Dr. Romero, Dr. Soto y Dr. Sau. del servicio del servicio de Hemodiálisis por la orientación y comentarios al trabajo.

Al personal de laboratorio por el procesamiento de las muestras y disponibilidad así como interés en el trabajo

Especial reconocimiento al personal de enfermería del servicio de Hemodiálisis por su noble tarea diaria y consuelo a sus pacientes. Sin la participación de cada una de ellas este trabajo no existiría

Agradezco infinitamente al paciente del servicio de hemodiálisis del Hospital General del Estado, por permitirme conocer más allá de tu lado enfermo, poder verte a los ojos y decirte gracias por tu nombre sabiendo tu historia la cual que llevare por siempre en mi corazón, Por tu lucha, seguiremos adelante.

INDICE

Capitulo I

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.1. Anemia Ferropénica. | 5 |
| a) Diagnóstico de la anemia ferropénica | 6 |
| a) Tinción de Pearls | 8 |
| 1.2 Metabolismo del Hierro. | 9 |
| 1.3. Almacenamiento y Sobrecarga de Hierro. | 10 |
| 1.3 Anemia en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica. | 11 |
| 1.4 Tratamiento de la Anemia en el paciente con Insuficiencia Renal Crónica | 13 |
| a) Eritropoyetina | 13 |
| b) Tratamiento con Hierro | 14 |
| c) Sacarato Férrico: características farmacológicas. | 16 |

Capitulo II

| | |
|-----------------------------------------------|----|
| 2.1 Planteamiento del problema. | 18 |
| 2.2 Justificación | 18 |
| 2.3 Hipótesis | 18 |
| 2.4 Objetivos | 19 |
| 2.5 Tipo de Estudio | 19 |
| 2.6 Criterios de Inclusión | 19 |
| 2.7 Criterios de Exclusión | 19 |
| 2.8 Criterios de eliminación | 20 |
| 2.9 Material y Métodos | 20 |
| 2.10 Evaluación e Instrumentación estadística | 21 |

Capitulo III

| | |
|---------------------|----|
| 3.1 Resultados | 22 |
| 3.2 Discusión | 27 |
| 3.3 Conclusiones | 30 |
| 3.4 Bibliografía | 31 |
| 3.5 Anexos y tablas | |

CAPITULO I

ANEMIA FERROPENICA

La anemia se presenta cuando la masa eritrocitaria está tan disminuida que es insuficiente para aportar el oxígeno necesario a las células. Debido a hemorragia, hemólisis, eritropoyesis fallida o la combinación de estas alteraciones. Normalmente en la práctica utilizamos los valores de hemoglobina o de hematocrito para definirla. Se acepta que existe anemia cuando la cifra de hemoglobina es inferior a 13 g/dl en el varón o a 12 g/dl en la mujer. Sin embargo, en caso como embarazo esplenomegalia insuficiencia cardiaca hemorragia aguda, etc., pueden producir aumentos del volumen plasmático y como consecuencia anemia dilucional, de manera que en estas circunstancias los valores considerados normales deben modificarse. La Anemia Férropenica es la causa más frecuente en el mundo y en nuestro país.

La anemia ferropénica es el resultado final de un largo proceso que cursa con un déficit de hierro. Originando una serie de eventos en relación proporcional a la disminución de la cantidad de hierro en el organismo. Desaparece en primer lugar el hierro almacenado, en forma de depósitos de reserva, localizado fundamentalmente en los hepatocitos y macrófagos del hígado, bazo y médula ósea seguido de una reducción del contenido de hierro plasmático y el suministro de hierro a la médula ósea comienza con una eritropoyesis ineficaz. Por lo que comienza la producción de hematíes microcíticos y el nivel de hemoglobina en sangre disminuye. Presentándose tres estadios reconocidos

La fase de deficiencia prelatente de hierro o de depleción de hierro, en la que existe una disminución del hierro almacenado, sin disminución del hierro sérico y que sólo se detectará mediante biopsias o determinación de la ferritina.

La fase de deficiencia latente de hierro que ocurre cuando los depósitos férricos están vacíos, pero el nivel de hemoglobina se mantiene por encima de los valores inferiores de la normalidad. En este estadio, ciertas anomalías del metabolismo del hierro se suelen detectar, particularmente una disminución en la saturación de la transferrina; se detecta, también, un aumento de la protoporfirina libre eritrocitaria. 1

a partir de la mitad y al final de esta fase. Otras observaciones incluyen una disminución de la excreción urinaria de hierro tras inyección de desferroxiamina, disminución de los niveles de citocromo oxidasa tisular y un aumento en la capacidad total de unión al hierro (TIBC). El volumen corpuscular medio (VCM) se mantiene dentro de los valores normales, pero en el frotis se pueden detectar algunos hematíes microcíticos.

Finalmente, cuando los niveles de hemoglobina en sangre disminuyen, se desarrolla la anemia por déficit de hierro o anemia ferropénica. Otras enzimas que contienen hierro también disminuyen y se producen todas las manifestaciones clínicas del síndrome anémico

Las alteraciones clínicas que se pueden presentar por la ferropenia son: disfunción neurológica con disminución del rendimiento intelectual, irritabilidad, cefalea y pica. Disminución de la secreción de ácido gástrico. Se puede presentar, además, atrofia de la mucosa oral, vía gastrointestinal, piel y faneras, así como glositis, queilitis, estomatitis, alteraciones en las uñas y cabello entre otras manifestaciones clínicas ya conocidas. 1

DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FERROPRIVA

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro típica se realiza por los hallazgos del hemograma de microcitosis e hipocromia junto con un descenso de la cifra de ferritina o la saturación de transferrina. En muchos de los casos, como en las enfermedades crónicas nos podemos enfrentar a una anemia normocítica normocrómica haciendo necesario un análisis y una estrategia diagnóstica más certera.

Algunos contadores celulares actuales proporcionan otros índices que reflejan con mayor sensibilidad la existencia de una disminución en el contenido de Hb de los hematíes, como el porcentaje de hematíes hipocromos. Incluso con un VCM y una CMH normales, un porcentaje elevado de hematíes con hemoglobinización deficiente traduce una situación de ferropenia aunque algunos procesos inflamatorios pueden alterar estos valores.

Otro parámetro relativamente nuevo es el contenido en Hb de los reticulocitos, permitiendo un diagnóstico más temprano del estado de alteración de la síntesis de Hb por carencia de hierro. El valor a partir del cual debe considerarse que el paciente se encuentra en esta situación carencial está aún por determinar, pero se discute que se sitúa entre los valores de 26 y 28 pg por célula. La amplitud de distribución eritrocitaria, que no es más que una cuantificación del grado de anisocitosis se puede ver aumentada. 4

El dato analítico más importante es la hipocromía, que puede ser evidente gracias a un descenso de la CMH, o manifestándose sólo gracias al porcentaje de hemáties hipocromos, el contenido de Hb de los reticulocitos o la simple observación de la sangre periférica.

Otro estudio recientemente utilizado para evaluar la ferropenia es la determinación de protoporfirina eritrocitaria libre (PEL) o de su equivalente, la protoporfirina zinc, por fluorimetría. Con una sensibilidad diagnóstica arriba del 95% cuando la anemia tiene ya un tiempo de instaurada estando normal en las anemias agudas.

Existen marcadores para evaluar los distintos compartimentos en el metabolismo del hierro que incluyen: las reservas de hierro, la disponibilidad de hierro para los tejidos, la captación por los precursores de la médula ósea y la incorporación a la hemoglobina.

La determinación de la capacidad total de transporte de hierro del suero (TIBC) y el índice de saturación son parámetros importantes cuando existe una situación de eritropoyesis ferropénica,

El Receptor soluble de la transferrina (rsTRF) expresado en prácticamente todas las células del organismo, con predilección en la membrana de las células precursoras de la serie roja, puede cuantificarse fácilmente mediante técnicas convencionales de laboratorio. Su sensibilidad en el diagnóstico de anemia ferropénica no complicada es superior a la de la saturación de transferrina. Sin embargo, su mayor valor debería radicar en la distinción entre una anemia ferropénica y la anemia de los trastornos crónicos. 2-3

La determinación de ferritina informa del estado de las reservas de Fe del organismo, y es un dato fiel del la deficiencia de hierro, aunque hay que recordar que la ferritina es un reactante de fase aguda la cual se puede elevar en un proceso infeccioso, inflamatorio o neoplásico, de la misma manera que lo hace la velocidad de sedimentación globular, el fibrinógeno, la proteína C reactiva o las alfa 2 globulinas. el caso peculiar de la insuficiencia renal crónica donde se el paciente puede estar llevando a cabo una una reacción inflamatoria, son de utilidad el empleo combinado de la determinación de ferritina y del rsTRF logrando distinguir con una alta de sensibilidad si un paciente presenta o no una ferropenia en el curso de una situación de fase aguda. Sin embargo, la determinación de rsTRF sólo se realiza en pocos laboratorios de nuestro medio. 2

Aunque existen diversas pruebas para determinar el estatus corporal del hierro, la complejidad del Síndrome Anémico y los factores antes mencionados hacen que la tinción de Pearls continúe siendo el patrón de referencia para el estudio de los depósitos férricos por su alta confiabilidad a pesar de ser un proceder traumático

TINCION DE PEARLS

La tinción de Pearls o de azul de Prusia como también se le conoce, consiste en la observación directa de los depósitos de hierro en un frotis de aspirado de médula ósea, normalmente extraído de la cresta iliaca y en algunos casos por vía anterior (esternal) manifiesta de forma inequívoca si existen o no reservas de Fe y si éste se incorpora o no a los eritroblastos. Por lo que se considera el "estandar de oro" diagnóstico.

A pesar de ser un evento traumático, cabe mencionar que las complicaciones son mínimas de presentarse, es un procedimiento sencillo y rápido además que no solo nos provee de estatus del hierro medular sino no olvidar que también puede informar sobre anomalías que podrían haber pasado inadvertidas hasta el momento, como la existencia de signos de megaloblastosis o de mielodisplasia. Situaciones que influyen de manera directa en la respuesta terapéutica.

Los depósitos de hierro pueden estar ausentes o disminuidos. Su evaluación es el parámetro más confiable para el diagnóstico de anemia ferropénica. En relación a la celularidad hematopoyética, ésta se halla, generalmente, incrementada con predominio de la serie eritroide. Dicha tinción detecta sólo el hierro férrico de depósito insoluble en agua (hemosiderina), y no el hidrosoluble o ferritina.⁵

Con esta prueba, se evalúa el hierro que se halla en los macrófagos, y el porcentaje de sideroblastos, que son eritroblastos con partículas de hemosiderina. El Hierro reticuloendotelial generalmente tiene aspecto de partículas azules en el frotis de médula ósea, en el citoplasma o en las células fagocíticas.

Los sideroblastos son eritrocitos nucleados que contienen al menos un pequeño gránulo azul.

Si los gránulos azules rodean el núcleo, la célula se convierte en un sideroblasto anillado.

Los siderocitos son eritrocitos no nucleados que contienen al menos un gránulo azul.

Básicamente existen tres patrones de hierro medular según las distintas patologías:

- a) Aumento del número de sideroblastos y del hierro macrofágico, característico de los estados de sobrecarga de hierro, anemias megaloblásticas, hemolíticas, refractarias, aplásticas y talasemias, entre otros.³

b) Descenso del número de sideroblastos y disminución o ausencia absoluta del hierro macrófagico, lo cual es absolutamente característico de los estados ferropénicos puros y además ocurre precozmente.

c) Descenso del número de sideroblastos, pero con aumento del hierro macrófagico medular. Ello es propio de entidades que condicionan un bloqueo de hierro en los macrófagos, por lo que el hierro no puede incorporarse al interior del eritroblasto, causando una síntesis de hemoglobina defectuosa. Esto se observa en las anemias denominadas de inflamación crónica o por bloqueo, asociadas a neoplasias, infecciones crónicas. 5

METABOLISMO DEL HIERRO

El contenido total de hierro en el adulto oscila entre 2000 y 4000 mg. Constituye parte fundamental de la formación de hemoglobina y mioglobina., actúa como catalizador en la oxigenación, hidroxilación y en otros procesos metabólicos vitales. También participa en la proliferación celular, la producción y suministro de radicales de oxígeno.

El metabolismo del hierro forma un ciclo completo de almacenamiento, utilización, transporte, división y reutilización constituyendo un proceso dinámico y eficaz.

Su distribución se lleva a cabo en tres compartimientos: a) el funcional, comprende a la hemoglobina, mioglobina, la cadena transportadora de electrones, así como el hierro que forma parte del sistema enzimático para la síntesis de ADN. b) el de depósito, que incluye a la ferritina y hemosiderina en las células del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y médula ósea, y en los hepatocitos y c) el de transporte, representado por el hierro unido a la beta-2-globulina específica o transferrina

Solo una mínima cantidad del hierro se elimina a través de la orina, sudor, heces o sangre, ya que en su mayoría se reutiliza, constituyendo el hierro un sistema cerrado en que cada átomo del elemento circula en forma repetida desde el plasma y el líquido extracelular hasta la médula ósea

La cantidad de hierro corporal, ya que su eliminación es escasa, se encuentra regulada por su absorción. Este mecanismo es realizado por la placenta del feto y luego, por la mucosa intestinal. La absorción es regulada a su vez por la dieta, los depósitos corporales de hierro y la eritropoyesis siendo la última la más relevante al comunicar a la célula intestinal la producción sanguínea en la médula ósea.

El hierro no hem el cual predomina en la dieta, se ingiere como ión férrico (Fe^{3+}), se solubiliza en el medio ácido del estómago y se une a mucinas, que lo mantienen alcalino hasta el intestino delgado. Al llegar al duodeno principalmente, en el borde del cepillo de la vellosidad intestinal a través de la ferrireductasa pasa a la forma ferrosa y es absorbido.

El transporte del hierro se da gracias a la transferrina a la cual se une, llenándolo desde el sitio de absorción intestinal hasta los receptores efectores celulares (TfR). 8

ALMACENAMIENTO Y SOBRECARGA DE HIERRO

El hierro se almacena fundamentalmente unido a la apoferritina, para constituir la ferritina. Esta consiste en 24 subunidades de apoferritina para formar una esfera en cuyo interior se localiza el hierro en forma de hidroxifosfato férrico. La ferritina es sintetizada en el espacio intracelular en respuesta al aumento del contenido de hierro. Las células liberan una cantidad de ferritina a la circulación sistémica, proporcional al contenido de hierro celular y es la que se determina en suero.

En situaciones de déficit de hierro, se ejerce un efecto inhibitorio sobre el ARN mensajero, en el que se halla el elemento de respuesta al hierro. Disminuye, así, la síntesis de ferritina y aumenta la del receptor de membrana para la transferrina (TfR) PATRIK

La ausencia de hiperferritinemia permite descartar el diagnóstico de sobrecarga de hierro. A la inversa, muchas son las causas de ferritina elevada, sin revelar directamente sobrecarga de hierro. En estos casos, un dato importante es el IST, que está elevado cuando hay sobrecarga de hierro, tanto en la hemocromatosis como en las sobrecargas no hemocromatósicas.

La causa más común de exceso de hierro es la hemocromatosis hereditaria. Enfermedad de transmisión genética. Se caracteriza por un exceso de absorción del hierro de la dieta. Este exceso se acumula en diversos órganos (hígado, páncreas, corazón...). Ante la sospecha de hemocromatosis hereditaria debe solicitarse un índice de saturación de la transferrina, que característicamente estará elevado. Se pueden aplicar técnicas de biología molecular en el diagnóstico de la hemocromatosis hereditaria.

En el 90% de los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria existen dos mutaciones situadas en un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6. Estas mutaciones se denominan C282Y y H63D. Sin embargo ante evidencias clínicas de la enfermedad y la negatividad de los test genéticos al que escapan alrededor de un 10% de los casos, la biopsia hepática será el "gold standard" en estas situaciones.

Otras causas de sobrecarga de hierro pueden ser debidas a hemocromatosis , tanto hereditarias (síndrome de Zellweger, atransferrinemia hereditaria, aceruloplasminemia hereditaria), como adquiridas (hemosiderosis en politransfundidos, hepatopatías crónicas, carcinoma hepatocelular, porfiria cutánea tarda, diseritropoyesis, y anemias hemolíticas)***

En los pacientes en hemodiálisis crónica el riesgo de sobrecarga tisular de Hierro está disminuido en relación a distintos factores: 1. - El tratamiento con EPO provoca la transferencia masiva de Hierro desde los depósitos tisulares a las células eritropoyéticas y 2. - Las pérdidas crónicas de sangre asociadas a la hemodiálisis hacen que los valores de ferritina disminuyan fácilmente con la suspensión de los suplementos de Hierro. 5

ANEMIA EN EL PACIENTE CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

En la medida que se deteriora la función renal, las nefronas intactas se adaptan a estos cambios compensatoriamente, tratando de mantener el equilibrio del medio interno, lo que no logra y al disminuir la tasa de filtración glomerular por debajo del 20 % del valor normal aparecen un conjunto de alteraciones clínicas y bioquímicas que constituyen el síndrome urémico. Constituyendo la anemia parte del mismo.

En 1836 Richard Bright fue el primero que el cuadro de anemia en los pacientes con afección renal.

La anemia en el paciente con insuficiencia renal es multifactorial, hiporregenerativa, normocítica, normocrónica e influenciada por otros elementos como son: la enfermedad causal, su etapa evolutiva, la rapidez de instalación del fallo renal, la presencia de factores que disminuyen normalmente la producción de eritropoyetina, el grado y severidad del hiperparatiroidismo secundario, el déficit de factores indispensables para la producción de hemoglobina, el estado nutricional, el acortamiento de la vida media del hematíe inducido por el ambiente urémico o el déficit asociado de G6PD entre otros. 6,7

En los **pacientes en hemodiálisis crónica** se pueden describir dos patrones de deficiencia de hierro: la absoluta y funcional.

En la deficiencia absoluta hay una depleción de las reservas corporales de hierro explicable principalmente por la pérdida crónica de sangre, en relación con factores como: Retención de sangre en tubuladuras y filtros de sangre, extracciones frecuentes de sangre para pruebas de laboratorio. Sangrado gastrointestinal oculto. Se ha demostrado una alta prevalencia de sangre oculta en heces en pacientes en hemodiálisis crónica en comparación con pacientes sin enfermedad renal, así también estudios recientes en pacientes hemodializados tratados con eritropoyetina muestran una marcada reducción de la absorción gastrointestinal de hierro, presenten o no deficiencia del mismo

La deficiencia funcional se presenta cuando las reservas de hierro está conservadas, pero no hay una disponibilidad adecuada de este elemento en relación a las demandas para mantener un nivel dado de eritropoyesis. En las enfermedades crónicas de distintos tipos incluyendo la insuficiencia renal, existe una producción incrementada de citoquinas que provocan un aumento de la captación de hierro en los macrófagos del sistema reticulo-endotelial, con una consecuente disminución de la disponibilidad para la eritropoyesis. 8

Una de las principales causas de insuficiencia renal crónica es la Diabetes Mellitus en sus fases terminales o por un descontrol glucémico continuo. A igual que en las otras causas de falla renal crónica la principal causa de anemia en el paciente renal diabético es la deficiencia de eritropoyetina la cual se manifiesta más precozmente.

Se han detectado niveles menores de EPO en pacientes anémicos diabéticos (sin IRC) comparados con pacientes anémicos no diabéticos. Se ha especulado que la menor respuesta eritropoyética de los pacientes con diabetes sin nefropatía instalada podría deberse a un daño intersticial temprano o a mecanismos de glicosilación . 6

En los pacientes diabéticos tipo1 se detectó anemia asociada a neuropatía aún con nefropatía incipiente. La mayoría de estos pacientes tiene bajos niveles de Epo. El mecanismo exacto no ha sido dilucidado pero la denervación renal secundaria a la neuropatía autonómica en presencia de daño en las células productoras de EPO de la corteza renal podría ser la causa. 9

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Las alteraciones fisiopatológicas determinan la anemia en el paciente con insuficiencia renal crónica cuya corrección hace unas décadas atrás dependía de las transfusiones sanguíneas, con el problema inherente para el paciente de riesgos biológicos, no biológicos, inmunológicos y de supresión del funcionamiento normal de la médula ósea, cambio de manera drástica en los noventa con la introducción masiva de la eritropoyetina humana recombinante (EPO HU). Es conocido también para que exista una adecuada respuesta a la EPO es necesario tener una buena disponibilidad de hierro. Sin olvidar un adecuado control de la uremia, estado nutricional y factores estresantes (inflamación, infección, etc.) Sin olvidar el estatus de la médula ósea y las otras causas de anemia las cuales pueden presentarse de manera conjunta 6

ERITROPOYETINA

La eritropoyetina (EPO) es el principal estimulador de la eritropoyesis sintetizada en el organismo. Es una hormona de naturaleza glicoproteica con 30 400 d de peso molecular y regula la proliferación y diferenciación de los precursores eritroides en la médula ósea, su gen se expresa en el cromosoma 7(q11- q22) y codifica una proteína de 193 aminoácidos. Su producción y liberación es regulada por el nivel de oxigenación hístico y se produce principalmente por estimulación del RNA m en los riñones a nivel de las células peritubulares de la corteza interna y la médula externa, y en segundo lugar, en el hígado a nivel de los fibroblastos intersticiales. El mecanismo que lleva a la producción de EPO pasa por la estimulación del sensor de oxígeno hístico ante una proteína del hemo, su vida media en la circulación es de 6 a 10 h, se desconoce su destino final y no existe almacenamiento en ningún tejido, por lo que su producción mantiene los niveles plasmáticos oscilando las cifras normales en 430 m μ /mL.

Algunos factores que disminuyen la producción de EPO son el embarazo, , hiperviscosidad sanguínea, inflamación, infecciones, cirugía, neoplasias, quimioterapia para cáncer y por supuesto la IRC

Su vía de administración puede ser intravenosa aprovechando la sesión de hemodiálisis, a su finalización; aunque la vía subcutánea es la más usada, requiere dosis inferiores, es más económica su vida media es superior a las 24 h al igual que su concentración máxima en el suero con el 10 al 15 % en relación con la vía intravenosa otra medio para ser utilizada es la vía peritoneal.

Algunos pacientes muestran una inadecuada respuesta por los mismos factores que disminuyen la producción de EPO,^{1,4,9,11} siendo estos el déficit de hierro y de factores de maduración, carnitina, infecciones, hiperparatiroidismo secundario, hemoglobinopatías, malnutrición, hemólisis y diálisis o hemodiálisis insuficiente.

El efecto adverso más conocido es la hipertensión arterial la cual debe controlarse antes de su administración para evitar complicaciones. Otros posibles eventos adversos no demostrados del todo son: convulsiones, trombosis del acceso vascular (las fistulas arteriovenosas que se trombosan son las que ya tienen estenosis). 9,10

TRATAMIENTO CON HIERRO.

La terapéutica con hierro es la más empleada tanto por médicos generales y especialistas ante la consulta inicial de un cuadro de anemia, existen diferentes preparaciones orales intramusculares e intravenosas.

La vía oral es la más usada con sus presentaciones de sulfato ferroso y fumarato ferroso con las limitantes del antagonismo de los preparados lácteos por el calcio, no sucediendo así, en los preparados de complejo polimaltosado. Sin embargo los estudios acerca de la eficacia del hierro oral en los pacientes con insuficiencia renal han arrojado resultados no satisfactorios.

Se han encontrado en el paciente con enfermedad crónica terminal los siguientes factores en contra del hierro oral: a) mal apego del paciente asociado a los efectos secundarios, principalmente gastrointestinales como pirosis, náuseas, flatulencias y diarrea. síntomas atribuibles a la producción de radicales hidroxilo en el intestino cuando las sales de hierro interactúan con el oxígeno. b) Inadecuada absorción intestinal por la ingesta de alimentos a la par del hierro con la interacción a quelantes del fósforo, calcio o empleo de antiácidos. 8

El uso de vitamina C recomendado para aumentar la absorción del hierro están contraindicados en el paciente con insuficiencia renal crónica debido al alto riesgo de oxalosis.

Acorde a las Normas DOQI un intento de suplementación con hierro por vía oral es aceptable en el paciente hemodializado, pero es poco probable que se logren las metas terapéuticas de: niveles de saturación de Transferrina superiores al 20 %, Ferritina superior a 1 00 ngr/ml y el hematocrito o entre 33 % y 36 %. 8

Existen diversos preparados de hierro para uso parenteral, el **hierro dextrán** es el más usado preferentemente por vía intramuscular; es un complejo de hidróxido férrico con dextranos de 5000 a 7000 daltons. La estructura química de compuesto previene la toxicidad celular del hierro libre. Sin embargo existen múltiples reacciones adversas hasta un 4.7%, entre las más comunes figuran mareos, malestar general, cefalea, prurito, urticaria, náuseas, vómitos , dolor, artralgias mialgias, fiebre y reacciones anafilácticas tan severas que puedan provocar paro cardiorrespiratorio, disnea, hipertensión y dolor precordial

A pesar de que las reacciones adversas serias como consecuencia de la administración de Hierro IV en pacientes hemodializados son poco comunes. En pacientes con antecedentes de alergia a múltiples drogas el riesgo aumenta.

La terapia endovenosa de hierro se encuentra disponibles en las formas de hierro dextrán, ya comentado, gluconato férrico y sacarato férrico el cual se comentara más adelante.11,13

El gluconato férrico, que se encuentra en una preparación de sucrosa es complejo macromolecular estable está libre de los polisacaridos del ion y del dextran. Debe Administrarse a infusión lenta diluido en solución salina. El riesgo de reacción de anafilaxia se ha estimado en 3.3 casos por millón en comparación con 8.7 casos por millón reportados en el hierro dextrán en base a estudios retrospectivos. La reacción adversa más frecuente con el gluconato férrico es la *hipotensión*, como resultado de la acumulación de hierro libre por sobresaturación de los sitios de unión a transferrina. 12

SACARATO FERRICO

El sacarato férrico es un complejo de sacarato de óxido férrico, disponible en ampollitas de 100mg con un 32% de azúcar, para administración endovenosa únicamente.

En forma de hidróxido férrico después de haber formado el complejo con la apoferritina se almacena en parte bajo la forma de ferritina. En el plasma, el hierro se transporta ligado con la transferrina p-globulina reaccionado con dos átomos de Fe^{+++} por molécula de proteína.

El sacarato férrico después de su administración endovenosa alcanza a la médula ósea eritroide, donde se puede encontrar hasta 50% de la dosis administrada a las 3 horas de la inyección I.V. a las 16 horas, virtualmente todo el hierro administrado está disponible en los sitios de síntesis de hemoglobina, en contraste con el hierro dextrán, al cual le toma hasta 3 a 4 días para alcanzar el 50% de la dosis suministrada por vía endovenosa para alcanzar la médula ósea eritroide y el tejido reticuloendotelial. Por lo tanto, la biodisponibilidad del sacarato férrico para la síntesis de hemoglobina es hasta 20 veces más rápida.

Esta contraindicado en los casos de hemosiderosis, hemocromatosis. Debiendo evaluar la relación riesgo -beneficio debe evaluarse en los siguientes casos: alcoholismo activo o tratado, alergias o asma, hepatitis o disfunción hepática, enfermedad renal aguda infecciosa, pancreatitis, artritis reumatoide, anemia aplásica y hemolítica, talasemia.

Las reacciones adversas que se pueden presentar son las siguientes: sabor metálico al momento de la infusión; en el caso de personas sensibles se manifiesta dolor en el sitio de inyección, dolor de espalda o mialgias, escalofríos, mareos, fiebre con diaforesis, cefalea, náuseas, vómitos, parestesias y disestesias en manos y pies, taquicardia, hipotensión, urticaria, disnea; muy raramente pueden presentarse reacciones alérgicas o choque anafiláctico.

El uso prolongado de hierro y el consumo de alcohol puede dar lugar a toxicidad, especialmente si éste es elevado. Para evitar la interacción con penicilamina se recomienda administrar el hierro con una diferencia de dos horas.

Dosis grandes de hierro pueden aumentar el requerimiento diario de vitamina E, se recomienda la observación en pacientes en los que se administran ambas.

La dosis total puede determinarse con base en un nivel de hemoglobina ideal para un volumen de sangre estimado en 7% del peso corporal, un porcentaje de hierro en la hemoglobina de 0.34%. También es necesario saturar los depósitos de hierro en el organismo, administrando una cantidad adicional de 15 mg/kg de peso corporal (para individuos de hasta 34 kg). Los depósitos promedio de hierro para el adulto, deben calcularse en 500 mg aproximadamente. La dosis total debe fraccionarse en varias aplicaciones, en dosis promedio de **100-200** mg de hierro elemental/día (1-2 ampolletas), *en casos especiales se han administrado hasta 500 mg/día (5 ampolletas de 5 ml)*.

Se puede aplicar de forma directa diluida una ampolleta de 5ml. con sangre aspirada en la jeringa o preferentemente diluida con 5-20 ml de solución salina 0.9% durante un periodo de 5 minutos.

La dosis diaria máxima recomendada para la inyección directa es 100 mg. Este esquema puede repetirse diariamente o cada tercer día de acuerdo con el déficit total de hierro. Si se lleva a cabo a través de infusión continua, se debe diluir cada ampolleta de 5ml en 100ml de solución salina 0.9%. La dosis promedio recomendada en infusión es de 200 mg por día.

La dosis máxima en adultos es de 500 mg de hierro elemental (5 ampolletas) diluidos en 500 ml de solución salina al 0.9% administrados en un periodo de **3-4** horas. Si los requerimientos totales de Fe^{+++} son superiores a 500 mg, la administración deberá realizarse en sesiones de 500 mg cada tercer día sin exceder 1,000 mg/semana hasta completar la dosis total requerida.

En caso de intoxicación severa por sobredosis o ingesta accidental administrar deferoxamina lentamente por vía intramuscular o intravenosa. 11,12,13

CAPITULO II

PROBLEMA.

¿Existe diferencia significativa en el efecto en la hemoglobina y niveles de ferritina entre el uso de sacarato férrico solo y eritropoyetina más sacarato férrico?

¿Cual la tolerabilidad del sacarato férrico en infusión intravenosa y su seguridad en dosis más elevadas a las convencionales y en un menor tiempo de aplicación?

JUSTIFICACIÓN

El incremento gradual y progresivo de pacientes con insuficiencia renal crónica así como la saturación de las unidades de hemodiálisis con incremento de los gastos hospitalarios, los requerimientos altos de transfusiones sanguíneas por paciente con anemia crónica e insuficiencia renal y la pobre disponibilidad de eritropoyetina por cuestiones económicas en nuestro medio , justifica el uso de medidas alternativas ya comprobadas en el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedades crónicas como la nefropatía terminal con sustitución de la función renal.

HIPOTESIS

No existe diferencia estadística significativa en los resultados obtenidos en la hemoglobina y los niveles de ferritina tras la infusión de sacarato férrico solo comparado con eritropoyetina más sacarato férrico.

La aplicación del sacarato férrico a dosis altas y administradas en menos de 4 horas incrementa los efectos adversos.

OBJETIVOS

- a) Valorar la efectividad de la administración de hierro intravenoso solo, en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, en comparando resultados en pacientes con empleo regular de eritropoyetina
- b) Contribuir en la solución al problema de la anemia en el paciente en hemodialis crónica
- c) Aplicar el sacarato férrico de una manera más practica sin generar complicaciones, logrando resultados de manera temprana.
- d) Usar la tinción de Pearls en médula ósea de una manera regular en el estudio de la anemia por deficiencia de hierro.

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo llevado a cabo en los meses de Junio a Septiembre del 2005

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis, sin importar la etiología , con anemia ferropriva, acudir de manera regular a sus sesiones de hemodialis, con o sin uso concomitante de eritropoyetina y no haber usado hierro oral, intramuscular o intravenoso en un lapso de dos semanas previas al estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Proceso infeccioso e inflamatorio, insuficiencia renal aguda, reacciones de anafilaxia ya conocidas al sacarato férrico, enfermedad hepática conocida o hepatitis viral, aplasia medular, transfusión de cualquier hemoderivado o uso de hierro en sus diferentes presentaciones dos semanas antes de la toma de los estudios basales.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No completar la fase inicial de toma de exámenes de laboratorio o retiro voluntario del estudio. Sepsis o proceso infeccioso agudo durante la investigación, requerir transfusión sanguínea y efectos adversos o reacción anafiláctica severa.

MATERIAL Y METODOS

Previa aprobación por la Comisión de Investigación y la Comisión de Bioética del Hospital General del Estado "Ernesto Ramos Bours" y de consentimiento informado libremente firmado y autorizado. **Anexo 1**

De 39 pacientes del servicio de hemodiálisis, se incluyeron a 29 pacientes, de manera inicial para determinar grado de anemia y déficit de hierro, Eliminando al resto por no ser constantes en sus sesiones de hemodiálisis contar con algún criterio de exclusión o no completar los estudios iniciales. Se les realizó biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos, perfil de hierro, y aspirado de médula ósea con tinción de Pearls, para llevar a cabo el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro. De tal manera se actualizó el panel viral para descartar hepatitis B o C. Se consideraron como candidatos a terapia de hierro endovenoso a 16 pacientes en total, en base a hemoglobina menor de 10g/dl, niveles de hierro (37 a 145 ug/dl) y ferritina bajos (13 a 150 ng/dl) y / o deficiencia de hierro demostrada por análisis el de la tinción de Pearls en médula ósea. De los 16 pacientes seleccionados se dividió la muestra en dos grupos: **Grupo A** aquellos pacientes con uso regular de eritropoyetina subcutánea (Una dosis cada tercer día) y **Grupo B** pacientes sin acceso al empleo de eritropoyetina.

El déficit total de hierro y dosis requerida se calculó mediante la siguiente fórmula :

Peso (kg) x (Hb ideal – Hb del paciente) x 2.4 + 500 (saturación de reservas)

Tomando como peso real al promedio registrado en las dos últimas semanas al finalizar la hemodiálisis, para quitar el exceso de líquido acumulado del paciente entre cada sesión.

Considerando los requerimientos y parámetros en América Latina, se tomo el rango de 12g/dl de hemoglobina como valor ideal.

La dosis total de hierro calculada se administro en forma de Sacarato Férrico (Venoferrum , Altana Pharma). Por cada 100mg se diluyo en 100cc de solución salina al 0.9%; fraccionada en tres dosis sin rebasar 1 gramo a la semana.

La infusión se llevo a cabo de manera intrahospitalaria en el servicio de hemodiálisis vigilada y supervisada por investigador principal para registro de eventos adversos o eventualidades. Aplicada al finalizar a su sesión de hemodiálisis con un promedio de dos a dos y media horas, comenzando con una velocidad de infusión lenta (20 a 50ml/h) en los primeros 10 minutos y en caso de no presentar reacción de anafilaxia se incrementaba la velocidad para llevarse a cabo en dos horas.

Se tomaron controles de laboratorio: biometría hemática, reticulocitos y perfil de hierro a los 15 días y solo hemograma con reticulocitos a los 30 días subsecuentes a la infusión total del hierro.

EVALUACIÓN E INSTRUMENTACION ESTADISTICA.

Se llevo a cabo un registro de los efectos adversos más comunes reportados en la literatura al sacaro férrico y se anotaron en una hoja de datos para el analisis de tolerabilidad.

Debido al carácter ordinal y el número pequeño de muestra se aplico la prueba de **U de Mann – Whitney** como alternativa a la **prueba de t**. Para evaluar la respuesta al tratamiento en base a la corrección de la hemoglobina e incremento de los niveles de ferritina, buscando en los resultados $P < 0.05$.

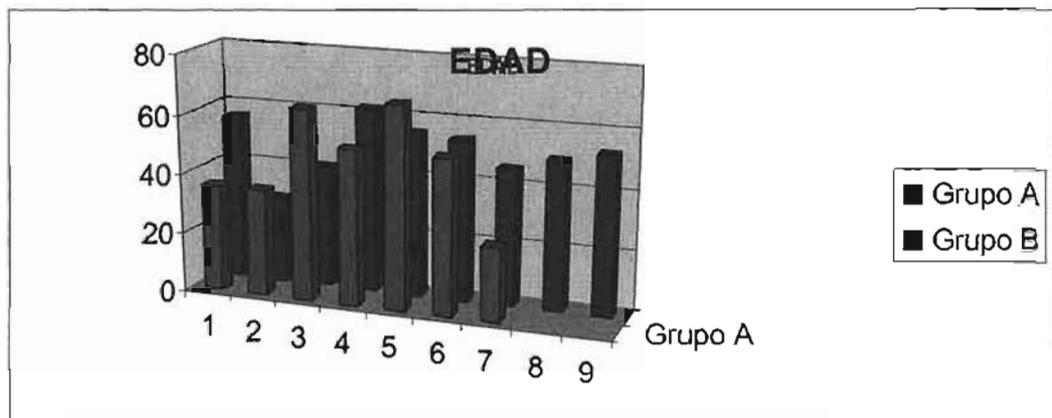
Para el manejo de las variables demográficas se empleará estadística descriptiva (medidas de orden, frecuencia, gráficas, etc.)

CAPITULO III

RESULTADOS

Se completo el estudio y l análisis en 16 pacientes divididos en dos grupos: grupo A, asignado a los que se les administró sacarato férrico más eritropoyetina y el grupo B, con sacarato férrico solo.

El grupo A se con 3 hombres y 4 mujeres, mientras que en el grupo B se hallaron 6 hombres y 3 mujeres. En la variable demográfica de edad en el grupo A se encontró una media de 47.5 con una desviación estándar de ± 15.8 , mientras que en el grupo B la media fue 49.5 con una desviación estandar de ± 9.7



El tiempo promedio de sustitución renal a través de hemodiálisis que se encontró en el total de la muestra en ambos grupos fue de 6 meses como mínimo hasta 4 años como máximo.

Las principales causas de insuficiencia renal crónica en los dos grupos se muestran en los siguientes cuadros:

PRINCIPALES CAUSAS DE IRC EN GRUPO A

| NEFROPATIA CRONICA | No. Casos | Porcentaje |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| DIABETES MELLITUS | 3 | 42.8 |
| HIPERTENSION ARTERIAL | 1 | 14.28 |
| HIPERURICEMIA | 1 | 14.28 |
| GLOMERULOPATIAS | 1 | 14.28 |
| NEFROPATIAS OBSTRUCTIVAS | 0 | 0 |
| OTRAS CAUSAS | 1 | 14.28 |
| TOTAL | 7 | 100% |

PRINCIPALES CAUSAS DE IRC EN GRUPO B

| NEFROPATIA CRONICA | No. Casos | Porcentaje |
|---------------------------|------------------|-------------------|
| DIABETES MELLITUS | 4 | 44.44 |
| HIPERTENSION ARTERIAL | 1 | 11.11 |
| HIPERURICEMIA | 0 | 0 |
| GLOMERULOPATIAS | 2 | 22.22 |
| NEFROPATIA OBSTRUCTIVA | 1 | 11.11 |
| OTRAS CAUSAS | 1 | 11.11 |
| TOTAL | 9 | 100% |

El déficit total de hierro calculado en base a la hemoglobina basal, se fracciona en dosis aplicadas cada tercer día.

DEFICIT TOTAL DE HIERRO Y DOSIS ADMINSTRADAS

GRUPO A

| No. | 1a. Dosis | 2a. Dosis | 3ª.Dosis | TOTAL |
|-----|-----------|-----------|----------|-------|
| 1 | 400 | 500 | 300 | 1200 |
| 2 | 300 | 500 | 200 | 1000 |
| 3 | 400 | 500 | 300 | 1200 |
| 4 | 300 | 500 | | 800 |
| 5 | 400 | 400 | | 800 |
| 6 | 300 | 500 | | 800 |
| 7 | 400 | 500 | 300 | 1200 |

DEFICIT TOTAL DE HIERRO Y DOSIS ADMINISTRADAS

GRUPO B

| No. | 1a. Dosis | 2a. Dosis | 3ª Dosis | TOTAL |
|-----|-----------|-----------|----------|-------|
| 1 | 400 | 500 | 100 | 1000 |
| 2 | 400 | 500 | 300 | 1200 |
| 3 | 400 | 400 | 300 | 1100 |
| 4 | 400 | 300 | 300 | 1000 |
| 5 | 300 | 200 | 200 | 700 |
| 6 | 500 | 500 | 100 | 1100 |
| 7 | 400 | 500 | 300 | 1200 |
| 8 | 400 | 300 | 300 | 1000 |
| 9 | 400 | 500 | 300 | 1200 |

La **tolerabilidad** se valoro en base a un registro de efectos adversos reportados en la literatura médica, más frecuentes por el sacarato férrico. Anotando un mínimo de efectos adversos leves y solo uno de intensidad moderada en el cual se aplico hidrocortisona en dosis única y sin complicaciones mayores. Más detalles en la **tabla 1**

El **tiempo** promedio de infusión del sacarato férrico fue de **2 hrs**, solo en dos caso de prolongo a 2 :30hrs y 2:45hrs respectivamente. Ningún paciente manifestó nauseas o vómito por lo que, en algunos casos se les permitió ingerir alimento en la mitad y al final de la infusión.

En un periodo de **seguimiento a 2 meses** no se presentaron fenómenos en relación al sitio de aplicación del sacarato férrico intravenoso no se presentaron eventos de celulitis, flebitis o fenómenos trombóticos en el trayecto de las fístulas arteriovenosas No hubo disfunción del catéter de hemodiálisis (Mahurkar).

En relación a la **biometría hemática** basal; en el grupo A, solo 1 paciente tenía Hb de 11g/dl, el resto por debajo de 10g/dl. En el grupo B, ningún paciente alcanzo la cifra de 10g/dl, solo un paciente presentaba Hb basal de 9.8g/dl. No hubo diferencia estadísticamente significativa (**p>0.05**) entre las cifras de hemoglobina de los dos grupos a comparar. En ambos grupos el recuento de reticulocitos basal en su mayoría, se encontró por arriba de los rangos normales (0.5-1.5%), Solo 3 casos en el grupo B con cifras de 1.00%. **Anexo 2**

Dentro del **perfil de hierro** basal; los niveles de hierro sérico en el grupo A se encontro una media de 60.77con una desviación estándar de 28.46, solo 3 casos por debajo de los valores normales (50-150mg/dl); la ferritina en el mismo grupo con una media de 170.03 y una desviación estandar de 122.10.3. En el Grupo B una media en el hierro sérico de 46.7 con una desviación estándar de 17.92. La ferritina de este grupo con 46.7 de media y 208.23 de desviación estándar. Comparando la ferritina basal con una **p>0.05**. **Anexo 3**

No se documento significancia estadística con respecto a las cifras de hemoglobina basal con los controles a los 15 y a los 30 días posteriores a la infusión total tanto en el grupo con eritropoyetina (Grupo A) y el grupo con solo sacarato férrico(grupo B) con **p >0.005**. **Anexo 4-5**.

En cambio si hubo un incremento significativo **p<0.05** de los niveles de ferritina en los dos grupos, y comparando ambos no hubo diferencia estadística **p>0.05** **Anexo 6**

Se transfundió 1 paquete globular en un paciente del grupo B, además de demostrar sangrado de tubo digestivo alto por endoscopia alta y sangre oculta en heces.

A pesar de que en muchos de los casos en los dos grupos los niveles de ferritina o hierro sérico no estaban disminuidos al realizar la tinción de Pearls como estándar de oro diagnóstico en la ferropenia, se encontraron los siguientes datos: En el grupo A 2 casos con ausencia de gránulos de hierro en médula ósea, 4 con déficit de hierro por encontrar escasos gránulos o depósitos de hierro, 1 caso con datos de normalidad en función a depósitos de hierro y ningún caso de con depósitos excesivos a nivel medular. Mientras que el grupo B 7 casos con depósitos escasos de hierro y dos con aspecto normal. No casos registrados de hemosiderosis o ausencia total de hierro en médula ósea.

TINCION DE PEARLS EN MÉDULA ÓSEA

| DEPÓSITOS DE HIERRO | | No. | % |
|---------------------|-------------------------------------|-----|------|
| PRESENTE | Escasos gránulos en citoplasma (+1) | 11 | 68.7 |
| | Difusa mancha en el citoplasma (+2) | 3 | 18.7 |
| | Cúmulos abundantes (+3) | 0 | 0 |
| AUSENTE | (0) | 2 | 12.5 |
| TOTAL | | 16 | 100. |

Fuente: Modificado de Dra. Yanísei Díaz Ferrer. Comportamiento del metabolismo del hierro en pacientes en hemodiálisis.

* En los 16 casos se reviso el aspirado de médula ósea por hematólogo calificado. Para ver detalles ver Anexo 7

DISCUSION

La insuficiencia renal crónica, independientemente de la causa que la origine, presenta una sin fin de manifestaciones en relación a síndrome urémico con la necesidad extrema de sustituir la función renal y confinar al paciente a un método dialítico en cavidad peritoneal o a hemodiálisis, cambiando radicalmente su estilo de vida. Además de todo esto la anemia es una de las causas principales de agotamiento y repercusión clínica importante en estos pacientes, desde síntomas leves hasta inestabilidad hemodinámica.

Anteriormente el tratamiento de la anemia para restablecer las funciones vitales del transporte de oxígeno además de otras funciones de la hemoglobina, estaba confinado al soporte con paquetes globulares. Con la introducción de la eritropoyetina cambió las expectativas de vida en relación al Síndrome Anémico en el paciente renal crónico. Y últimamente con el soporte del hierro intravenoso en donde se han publicado diversos beneficios y adecuadas respuestas en la terapéutica de la ferropenia.

En los últimos años múltiples publicaciones enfocadas al soporte del hierro en el tratamiento de la anemia por el déficit de este elemento, han mostrado la preferencia intravenosa sobre la pobre respuesta al tratamiento oral. ***Los estudios iniciales empleando hierro dextrán recientemente se han dejado por los efectos adversos encontrados, así por el retraso a la incorporación de la médula en comparación con los nuevos productos (gluconato férrico y sacarato férrico) 8, 12

En el 2002 Reynoso-Gómez realiza un estudio prospectivo, longitudinal no controlado en donde se demuestra la eficacia y la seguridad del empleo del hierro intravenoso en infusión total en pacientes con anemia ferropriva, con elevación significativa de los niveles de hemoglobina y hematocrito reduciendo los requerimientos de transfusión sanguínea y evitando los riesgos que de ello derivan. Dentro de los efectos colaterales describen artralgias, mialgias náusea, vómito, fiebre, lumbalgia y una reacción anafilactoide, esta última se ha observado en otros estudios y en la literatura sin relación a la vía de administración, tanto intravenosa como la intramuscular, y ceden al empleo de hidrocortisona. (Hierro dextran). Cita en su trabajo solo dos publicaciones mexicanas encontradas con hierro dextran IV en mujeres gestantes 11

La escasez de trabajos con hierro intravenoso parece continuar en nuestro país. No encontrando uno con el uso de sacarato férrico.***

En la publicaciones mundiales se encuentran un sin fin de estudios basados en la eficacia de la eritropoyetina como piedra angular del tratamiento y con el empleo de hierro intravenoso. Pero como es obvio, en los países industrializados no se concibe la terapéutica de la anemia sin el uso inherente de la eritropoyetina por la importancia claramente demostrada estudios anteriores de la misma. Sin embargo la realidad en los Hospitales públicos de nuestro país y muy seguramente en el resto de América Latina y otros países en desarrollo, la limitante económica es enorme, priorizando los enfoques de la salud a otros rubros. Por eso no existen estudios que comparen la eficacia sola del hierro intravenoso contra la eritropoyetina agregada. De hecho y muy seguramente por esta realidad antes mencionada, solo se encontró una publicación Chilena del 2002 donde se empleo sacarato férrico solo, con resultados no desalentadores.¹⁴

Las repercusiones del síndrome anémico sobre la vida del paciente renal, al cual los apoyos de servicios de Banco de Sangre están limitados, ante la etiqueta de enfermedad crónica terminal, el desgaste económico de la misma patología, etc., fueron los justificantes primordiales para desarrollar un estudio comparativo empleando un producto demostrado en la literatura como el sacarato Férrico.

Mucho se ha mencionado el cuidado de no sobrecargar las reservas de hierro ante la posibilidad de hemosiderosis y daño hepático, es por eso que basados en las recomendaciones de las NORMAS DOQUI sobre el cuidado y seguimiento de los niveles de ferritina se excluyeron a los pacientes que tenían ferritinas elevadas.⁸

Aunque en la literatura científica se reconoce la utilidad de la ferritina sérica como marcador principal de los depósitos férricos en los pacientes hemodializados, tanto para el diagnóstico de los trastornos del metabolismo férrico como para el monitoreo de los depósitos durante la aplicación terapéutica de EPO puede, sin embargo encontrarse un incremento no específico de sus niveles por hepatopatías, tumores, inflamaciones o infección activa y en presencia de otras enfermedades sistémicas por ser una proteína de fase aguda. Por lo que la observación y evaluación del hierro medular mediante la tinción azul de Prusia continúa considerándose como un patrón de referencia para el estudio de los depósitos férricos por su alta confiabilidad a pesar de ser un proceder traumático.

Con respecto a la controversia en el incremento de las infecciones con hierro intravenoso en pacientes con hemodiálisis. La revista española de Nefrología en el 2002 en un estudio prospectivo observacional por más de 6 meses no demostró mayor incidencia de infecciones, enfatizando en **evitar niveles tóxicos de hierro con los niveles séricos de ferritina menores de 500**. En EU, un estudio de cohorte de 32566 pacientes en hemodialisís no encontro relación estadísticamente significativa con la mortalidad y el hierro. ^{15,16}

A pesar del soporte bibliográfico y las expectativas sobre el sacarato férrico los resultados obtenidos en el presente estudio no mostraron una eficacia clara en el incremento de la hemoglobina y si un aumento significativo $p < 0.05$ en las cifras de ferritina.

Llama la atención que el grupo de eritropoyetina no tuvo diferencia estadística posterior a la infusión del hierro total y comparado con el grupo control.

Además del uso de eritropoyetina, hierro para que la primera actué de manera correcta en la eritropoyesis, es menester mencionar que la filtración adecuada a través de la hemodiálisis debe ser efectiva, participando muchos factores en los que destacan funcionalidad y viabilidad de la vía donde se lleva a cabo la hemodialis (fistula arteriovenosa o cateter Mahurkar), el apego dietetico, que el pacienta acude de manera regular a sus sesiones, la comorbilidad de las enfermedades que dieron origen a la falla renal (Diabetes Mellitas, con todo lo que implica a nivel sistémico), etc. Es necesario comentar que el nivel socioeconomico de nuestra población de estudio es bajo, en su mayoría con nivel de EXENTO, en el pago de recuperación financiera del hospital.

Así también los hallazgos en el aspirado de médula ósea con afección de la eritropoyesis en muchos de los casos, nos deja claro que independientemente del estatus del hierro , soporte con eritropoyetina o tratamiento hemodialítico, la respuesta fallida en la terapéutica de la anemia, puede tener sus orígenes a nivel, central.

A pesar de los resultados, resaltamos la buena tolerabilidad del sacarato férrico sin ninguna reacción grave, y sin complicaciones en un tiempo de infusión de 2 horas en promedio, contrario a lo que recomienda la literatura y especificaciones del producto, bajo los niveles de seguridad y vigilancia hospitalaria, creemos es una buena alternativa.

Si bien no se logro el objetivo fundamental del estudio, de mejorar el estado clínico por la anemia, dada su tolerabilidad y considerando las características y tamaño de nuestra muestra, el hecho apropiado de reproducir este estudio siguiendo las pautas de seguridad, en una muestra mayor. Asi como valorar el trabajo en otros estratos sociales.

Por lo inocuo y noble del producto mostrado en este trabajo, valdría la pena llevar a cabo estudios posteriores en otras enfermedades crónicas como el cancer o en hemorragias digestivas crónicas, en donde el déficit de hierro juega un rol importante en la fisiopatología.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

En conclusión, en este estudio, el sacarato férrico no mostró eficacia al no incrementar los niveles de hemoglobina, en una población, si bien pequeña, pero representativa de los servicios de hemodiálisis de este país, en un modelo de salud carente de recursos económicos suficientes para solventar el gasto de la eritropoyetina. No excluimos la posibilidad de confrontar resultados con nuevos estudios en nuestra población a mayor escala

Nos queda claro la importancia de atender de manera oportuna la anemia del paciente renal, así también dejar la terapéutica empírica, por la dirigida, en el sentido de concretar e individualizar el protocolo diagnóstico y terapéutico del síndrome anémico en el paciente con nefropatía crónica.

Las alteraciones encontradas en el análisis del aspirado de médula ósea explican en parte la pobre respuesta al tratamiento por lo que a partir de ahora tomaremos más en cuenta este estudio e incluso la toma de biopsia de hueso para llegar al origen verdadero de la anemia.

De la misma forma involucrar a las diversas especialidades en la atención del paciente renal, sirviendo este estudio como un protocolo a seguir antes de administrar suplementos de hierro, y cuidando la integridad del paciente con los niveles recomendados de seguridad para evitar la sobrecarga del hierro en el organismo.

No excluimos la posibilidad de confrontar resultados con nuevos estudios en la población mexicana a mayor escala y un protocolo estricto.

La anemia en el paciente con una enfermedad crónico degenerativa que además presenta una falla orgánica que requiere sustitución de su función, como es el caso del paciente en hemodiálisis hacen de esta entidad ser parte de un complejo cuadro clínico y fisiopatológico, difícil de afrontar si no se tiene el conocimiento y el cuidado, aun en nuestros tiempos de avance médico.

BIBLIOGRAFIA.

1. Wargner Patrick. La Anemia: Consideraciones Fisiopatológicas, Clínicas y Terapéuticas. Anemia Working Group Latinoamérica. 2005
2. Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-1057.
3. Juncà J, Fernández-Avilés F, Oriol A, Navarro JT, Millá F, Sancho JM et al The usefulness of the serum transferrin receptor in detecting iron deficiency in the anemia in chronic disorders. *Haematologica* 1998; 83: 676-680
4. Fernández Rodríguez AM, Guindeo Casasús MC, Molero Labarta T, Domínguez Cabrera C, Hortal Cascón L, Pérez Borges P et al Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 508-513.
5. Van Wyck DB, Stivelman JC, Ruiz J, Kirlin LF, Katz MA, Ogden DA. Iron status in patients receiving erythropoietin for dialysis-associated anemia. *Kidney Int* 1989;35:712-716
6. Pisoni R.L. Anemia management and outcomes from 12 countries in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44(1):94-111.
7. Lindley E. et al. Management of renal anemia: comparison of practice in the Czech Republic and Northern England. *EDTNA ERCA J.* 2004; 30(2):75-83
8. María Elena Bruzzone Anemia por déficit de hierro en el paciente en hemodiálisis crónica. *Rev. Nefrol. Dial. y Transpl.* no.47, marzo 1999, pp11-20.
9. Blanco Diaz et. Cols. Eritropoyetina recombinante humana en la insuficiencia renal crónica. *Rev. Cubana Med. Milit.* 2003; 32(4)

10. Kaufman, J.S. Erythropoietin for end Stage Renal Disease. NEJM Vol.339; 9; 625-627.
11. Eduardo Reynoso, et al. Eficacia y seguridad de la infusión total de hierro en el tratamiento de la anemia ferropriva en adultos no gestantes. Rev. Inv. Clin.Vol.54(1); 2002, pp12-20.
12. Bastani, B. Lack of Reaction to Ferric Gluconate in Hemodialysis Patients with a History of Severe Reaction to Iron Dextran. ASAIO Journal. 2002. 48(4):404-406.
- 13.. George R, et als. Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens: Kidney International 2004. 66 (3): 1193
14. Miriam Alvo A, Leticia Elgueta S. Corrección de la anemia en hemodiálisis, efecto del fierro intravenoso sin eritropoyetina. Rev Méd Chile 2002; 130: 865-868
15. J. Fernández, et al. Tratamiento con hierro intravenoso e infección en hemodiálisis. Nefrología. Vol.XXII.No.1. 2002, pp89-90.
16. Harol I. Feldman, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. Journal of the American Society of Nephrology. Vol. 15, no.6, june 2004

TABLA 1

| TOLERABILIDAD DEL SACARATO FERRICO A DOSIS ALTAS | | | |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|
| REACCIONES ADVERSAS | GPO A | GPO B | Intervención Médica |
| SABOR METALICO | | | |
| DOLOR EN SITIO INYECCION | | | |
| DOLOR MUSCULAR | | | |
| ESCALOFRIOS | | | |
| MAREOS | | 1 | * |
| FIEBRE | | | |
| DIAFORESIS | | | |
| CEFALEA | | | |
| NAUSEA | | | |
| VOMITO | | | |
| DISURIA | 1 | | ** |
| DISESTESIAS EN MANOS O PIES | 1 | 1 | *** |
| DOLOR TORACICO | | | |
| LIPOTIMIAS | | | |
| TAQUICARDIA | | | |
| HIPOTENSION | | | |
| HIPERTENSION | 2 | 2 | **** |
| RASH | | | |
| CHOQUE ANAFILACTICO | | | |
| TOTAL | 4 | 3 | |

- * Se disminuyo la velocidad de infusión cediendo el mareo a los 5 minutos
- ** Un caso disuria aguda en la primera micción posterior a 3 horas de la 1er. Dosis de hierro . Se manejo con hidratación oral y anagésico no esteroideo (paracetamol), autolimitandose y sin repetición de evento
- *** Gpo. A Un caso con hormigueo leve en pies, mejoría al disminuir velocidad de la infusión. Grupo B un caso de disestesias con calambres en miembros pélvicos y manos al final de la 2a. Dosis de infusión de hierro, administrando de hidrocortisona, (100mg) desapareciendo síntomas de manera inmediata.
- **** Tanto en grupo A y B se presentaron 4 casos de hipertensión moderada permitiendo la administración oral de sus antihipertensivos empleados de manera regular

TABLA 1

| TOLERABILIDAD DEL SACARATO FERRICO A DOSIS ALTAS | | | |
|---------------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------|
| REACCIONES ADVERSAS | GPO A | GPO B | Intervención Médica |
| SABOR METALICO | | | |
| DOLOR EN SITIO INYECCION | | | |
| DOLOR MUSCULAR | | | |
| ESCALOFRIOS | | | |
| MAREOS | | 1 | * |
| FIEBRE | | | |
| DIAFORESIS | | | |
| CEFALEA | | | |
| NAUSEA | | | |
| VOMITO | | | |
| DISURIA | 1 | | ** |
| DISESTESIAS EN MANOS O PIES | 1 | 1 | *** |
| DOLOR TORACICO | | | |
| LIPOTIMIAS | | | |
| TAQUICARDIA | | | |
| HIPOTENSION | | | |
| HIPERTENSION | 2 | 2 | **** |
| RASH | | | |
| CHOQUE ANAFILACTICO | | | |
| TOTAL | 4 | 3 | |

* Se disminuyo la velocidad de infusión cediendo el mareo a los 5 minutos

** Un caso disuria aguda en la primera micción posterior a 3 horas de la 1er. Dosis de hierro . Se manejo con hidratación oral y anagésico no esteroideo (paracetamol), autolimitandose y sin repetición de evento

*** Gpo. A Un caso con hormigueo leve en pies, mejoría al disminuir velocidad de la infusión. Grupo B un caso de disestesias con calambres en miembros pélvicos y manos al final de la 2a. Dosis de infusión de hierro, administrando de hidrocortisona, (100mg) desapareciendo síntomas de manera inmediata.

**** Tanto en grupo A y B se presentaron 4 casos de hipertensión moderada permitiendo la administración oral de sus antihpertensivos empleados de manera regular

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO "Dr. ERNESTO RAMOS BOURS"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Eficacia y tolerabilidad de la infusión de hierro intravenoso en el tratamiento de Anemia Ferropriva en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.

Estoy informado sobre el objetivo del presente estudio con **Sacarato Férrico (VENOFERRUM)**, el cual está indicado en el tratamiento de la anemia ferropriva. Para ingresar a este estudio deberé presentar las siguientes características: anemia ferropriva, diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica y en tratamiento con hemodiálisis, acudir de manera regular a las sesiones programadas de hemodiálisis, con o sin uso concomitante de eritropoyetina y no haber usado hierro vía oral, intramuscular o intravenoso en un lapso de dos semanas previas al estudio.

Este estudio consiste en dos fases. La primera consiste en la toma de los siguientes laboratorios para determinar parámetros basales (Biometría Hemática y Perfil de hierro), así como aspirado de médula ósea, indispensable para descartar hemosiderosis y llevar a cabo la tinción de Pearls, "estandar de oro" para el diagnóstico de anemia ferropriva. Estoy enterado de la técnica y riesgos de este procedimiento.

La segunda parte consta de la **administración de hierro intravenoso, a nivel hospitalario**, de acuerdo al cálculo basado en mis requerimientos de hierro. Una vez recibido la dosis total o fraccionada de hierro intravenoso, debo realizarme cuatro tomas de laboratorios subsecuentes, durante un periodo de dos meses con un intervalo de dos semanas.

Otorgo libremente mi autorización para ser incluido en el presente estudio, el cual ha sido aprobado por el Comité de Investigación y Ética de este Hospital. El **Dr. Paul Martínez Sanders** me ha explicado el objetivo del estudio, el cual evaluará la eficacia y tolerabilidad del Sacarato Férrico (VENOFERRUM).

Se me explicó acerca de las posibles reacciones adversas que pudieran ocurrir con la aplicación del sacarato férrico, tales como: sabor metálico al momento de la infusión, dolor en el sitio de la aplicación, dolor muscular, escalofríos, mareos, fiebre y diaforesis, cefalea, náuseas, vómito, disestesias en manos y pies, dolor torácico, lipotimias, taquicardia, hipotensión, rash cutáneo, urticaria y reacción de hipersensibilidad. He sido plenamente informado(a) que durante cualquier momento del estudio puedo retirar mi consentimiento o participación en el mismo, sin existir ninguna obligación y sin perder ningún derecho o calidad en la atención médica.

Mediante la firma de participación en este documento, autorizo a que los datos en relación con mi enfermedad sean registrados para los fines de la presente investigación clínica y para que en caso necesario, sean supervisados por las autoridades de este hospital, siempre y cuando se manejen de manera confidencial y anónima.

**Biometría Hemática Basal y Aplicación del
Sacarato Férrico Grupo A**

| No. | Hb | Hto | VCM | CMH | Plaq | Reticulocitos |
|-----|-----|------|------|------|------|---------------|
| 1 | 8.6 | 27.9 | 80.4 | 24.8 | 230 | 3.00% |
| 2 | 8.7 | 28.1 | 107 | 33.2 | 164 | 2.50% |
| 3 | 7 | 25.4 | 73.6 | 20.3 | 411 | 4.00% |
| 4 | 9.5 | 30.1 | 92.7 | 29.1 | 215 | 2.00% |
| 5 | 9.5 | 33 | 95.4 | 27.5 | 221 | 3.00% |
| 6 | 11 | 36.6 | 97.6 | 29.6 | 278 | 3.00% |
| 7 | 5.8 | 19.2 | 80.7 | 23.9 | 221 | 2.00% |

**Biometría Hemática Basal y Aplicación del
Sacarato Férrico Grupo B**

| No. | Hb | Hto | VCM | CMH | Plaq | Reticulocitos |
|-----|-----|------|------|------|------|---------------|
| 1 | 8.5 | 27.7 | 93 | 28.5 | 234 | 3.00% |
| 2 | 7.2 | 23.5 | 93.3 | 28.6 | 197 | 2.00% |
| 3 | 8 | 26.5 | 95.7 | 28.9 | 174 | 1.00% |
| 4 | 7.8 | 26.7 | 92.4 | 27 | 332 | 2.00% |
| 5 | 9.8 | 30.6 | 86.9 | 27.8 | 217 | 2.50% |
| 6 | 6.5 | 20.3 | 99.8 | 30.3 | 511 | 1.00% |
| 7 | 6.6 | 22.8 | 89.1 | 25.8 | 230 | 2.50% |
| 8 | 6.7 | 23.1 | 98.7 | 27.9 | 241 | 1.00% |
| 9 | 6.1 | 19.5 | 88.6 | 27.7 | 192 | 2.00% |

**Perfil de Hierro Basal y Tinción de Pearls en
Médula Osea Grupo A**

| No | Hierro | UIBC | TIBC | Ferritina | Hierro AMO |
|----|--------|-------|------|-----------|------------|
| 1 | 44.4 | 189.2 | 234 | 20.33 | 1+ |
| 2 | 70 | 182 | 252 | 267.1 | 0 |
| 3 | 18.1 | 133.9 | 152 | 80.59 | 1+ |
| 4 | 46.9 | 172.9 | 224 | 187 | 1+ |
| 5 | 58.5 | 109.1 | 168 | 343 | 0 |
| 6 | 81.2 | 225.2 | 306 | 50.53 | 1+ |
| 7 | 106.3 | 71 | 177 | 241.7 | 2+ |

**Perfil de Hierro Basal y Tinción de Pearls en
Médula Ósea Grupo B**

| No | Hierro | UIBC | TIBC | Ferritina | Hierro AMO |
|----|--------|-------|------|-----------|------------|
| 1 | 44.7 | 192 | 237 | 349.9 | 1+ |
| 2 | 71.3 | 198.8 | 270 | 89.5 | 2+ |
| 3 | 40.4 | 168.5 | 209 | 47.04 | 1+ |
| 4 | 27.5 | 220.7 | 248 | 217.1 | 1+ |
| 5 | 61 | 227.7 | 289 | 45.94 | 1+ |
| 6 | 20.8 | 122.2 | 143 | 314.7 | 1+ |
| 7 | 34.3 | 170 | 205 | 273.1 | 1+ |
| 8 | 69.6 | 138 | 208 | 260.7 | 1+ |
| 9 | 48 | 212.2 | 260 | 276.1 | 2+ |

**Primer Control de Biometría Hemática Posterior a
Infusión de Hierro IV Grupo A**

| No | Hb | Hto | VCM | CMH | Plaq | Reticulocitos |
|----|------|------|-------|------|------|---------------|
| 1 | 9.6 | 33.2 | 83 | 24 | 245 | 2.00% |
| 2 | 8.3 | 26.4 | 106.9 | 33.6 | 178 | 4.00% |
| 3 | 6.7 | 24.4 | 77.7 | 21.3 | 360 | 5.00% |
| 4 | 9.2 | 29.2 | 96.4 | 30.4 | 206 | 3.00% |
| 5 | 7.8 | 26.6 | 94.3 | 27.7 | 258 | 4.00% |
| 6 | 11.1 | 36.3 | 99.2 | 30.3 | 265 | 2.50% |
| 7 | 5.5 | 18.9 | 80.4 | 23.4 | 238 | 0.50% |

**Primer Control de Biometría Hemática Posterior a
Infusión de Hierro IV Grupo B**

| No | Hb | Hto | VCM | CMH | Plaq | Reticulocitos |
|----|-----|------|-------|------|------|---------------|
| 1 | 8.9 | 28.4 | 94.4 | 29.6 | 198 | 1.30% |
| 2 | 8 | 24.7 | 93.2 | 29.1 | 214 | 1.00% |
| 3 | 7.9 | 26 | 98.5 | 29.9 | 164 | 2.00% |
| 4 | 7.9 | 26.4 | 95.3 | 28.5 | 374 | 5.00% |
| 5 | 8.7 | 28.7 | 94.7 | 28.7 | 184 | 4.00% |
| 6 | 5.2 | 17.7 | 102.9 | 30.2 | 371 | 3.00% |
| 7 | 7 | 23 | 91.1 | 27.2 | 251 | 2.30% |
| 8 | 7.8 | 26.1 | 99.3 | 28.6 | 258 | 1.00% |
| 9 | 6.3 | 20 | 87.3 | 27.5 | 265 | 2.00% |

**Segundo Control de Biometría Hemática Posterior a
Infusión de Hierro IV Grupo A**

| No. | Hb | Hto | VCM | CMH | Plaq | Reticulocitos |
|-----|------|------|------|------|------|---------------|
| 1 | 10.6 | 35.9 | 83.1 | 24.5 | 231 | 3.00% |
| 2 | 6.49 | 27.4 | 105 | 33.3 | 142 | 3.00% |
| 3 | 7.3 | 25.4 | 78.9 | 22.7 | 296 | 2.50% |
| 4 | 8.6 | 28.2 | 95.9 | 29.3 | 252 | 0.80% |
| 5 | 10.8 | 35.3 | 91.7 | 28.1 | 182 | 2.50% |
| 6 | 10.7 | 35.8 | 98.4 | 29.4 | 247 | 2.00% |
| 7 | 6 | 20.2 | 82.1 | 24.4 | 221 | 4.50% |

**Segundo Control de Biometría Hemática Posterior a
Infusión de Hierro IV Grupo B**

| No. | Hb | Hto | VCM | CMH | Plaq | Reticulocitos |
|-----|-----|------|-------|------|------|---------------|
| 1 | 8.1 | 25.8 | 93.1 | 29.2 | 186 | 1.50% |
| 2 | 8.4 | 26.9 | 94.4 | 29.5 | 210 | 0.50% |
| 3 | 8.7 | 28.4 | 97.9 | 30 | 180 | 3.00% |
| 4 | 7.9 | 25.6 | 88.3 | 27.2 | 316 | 1.50% |
| 5 | 9.7 | 31.2 | 90.4 | 28.1 | 232 | 1.00% |
| 6 | 5.5 | 18.6 | 105.1 | 31.1 | 514 | 5.50% |
| 7 | 7.3 | 25.5 | 92.4 | 26.4 | 266 | 1.00% |
| 8 | 7.2 | 24.9 | 99.2 | 28.7 | 231 | 1.00% |
| 9 | 7.4 | 24.9 | 87.7 | 26.1 | 259 | 2.00% |

Control de Perfil de Hierro Grupo A

| No | Hierro | UIBC | TIBC | Ferritina |
|----|--------|-------|------|-----------|
| 1 | 36.4 | 173.8 | 210 | 99.83 |
| 2 | 69.4 | 116.9 | 186 | 606.4 |
| 3 | 20.8 | 131.3 | 152 | 261.4 |
| 4 | 45.1 | 159.7 | 205 | 338.4 |
| 5 | 43.6 | 135.6 | 179 | 506.4 |
| 6 | 109.2 | 147.8 | 257 | 172.9 |
| 7 | 58.9 | 113.3 | 172 | 563.3 |

Control de Perfil de Hierro Grupo B

| No | Hierro | UIBC | TIBC | Ferritina |
|----|--------|-------|-------|-----------|
| 1 | 46 | 165.6 | 212 | 646.1 |
| 2 | 81.4 | 180.2 | 253 | 303.5 |
| 3 | 57 | 140.1 | 191 | 66.26 |
| 4 | 51.8 | 199.6 | 251 | 549.1 |
| 5 | 53.9 | 186.7 | 241 | 227.1 |
| 6 | 26.7 | 125.1 | 152 | 404.4 |
| 7 | 42.3 | 168.4 | 199.7 | 509.3 |
| 8 | 73.9 | 140.2 | 187.1 | 489.5 |
| 9 | 39.9 | 237.3 | 279.1 | 564.6 |

ASPIRADO MEDULA OSEA Grupo A

| Px | Reporte de AMO |
|----|---------------------------------|
| 1 | Anemia megaloblástica |
| 2 | Reacción plasmocitoide |
| 3 | Normal |
| 4 | Normal |
| 5 | Dispoyesis leve |
| 6 | Hiperplasia de serie blanca |
| 7 | Síndrome Mielodisplásico tipo I |

ASPIRADO DE MEDULA OSEA Grupo B

| Px | Reporte AMO |
|----|------------------------------|
| 1 | Normal. |
| 2 | Mieloblastos 6%. AREB |
| 3 | Dispoyesis leve |
| 4 | Reacción plasmocitoide |
| 5 | Normal |
| 6 | Hiperplasia de serie blanca |
| 7 | Disminución de la serie roja |
| 8 | Linfopenia |
| 9 | Hipocelular |