

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

IGNACIO CHÁVEZ



**“USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL
LIPOSOMADO EN PACIENTES CON ANEMIA EN DIÁLISIS
PERITONEAL. ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD”**

Por: Dr. Pável Carrillo Molina

Asesora: Dra. Magdalena Madero Rovalo

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

Ciudad de México, Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**“USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL
LIPOSOMADO EN PACIENTES CON ANEMIA EN DIÁLISIS
PERITONEAL. ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD”**



DR. JUAN VERDEJO PARÍS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**Dirección de
Enseñanza**

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
ASESORA DE TESIS
JEFA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

DR. PÁVEL CARRILLO MOLINA
RESIDENTE DE NEFROLOGÍA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a mi familia, a mis profesores asesores de tesis, en especial al Dr. Bernardo Moguel González; a los colaboradores de este protocolo que participaron en el proceso de obtención y realización de las determinaciones de laboratorio, a mis compañeros y a los pacientes que aceptaron formar parte de este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
= RESUMEN	8
Capítulo II	
= INTRODUCCIÓN	12
Capítulo III	
= HIPÓTESIS	29
Capítulo IV	
= OBJETIVOS	30
Capítulo V	
= MATERIAL Y MÉTODOS	31
Capítulo VI	
= RESULTADOS	33
Capítulo VII	
= DISCUSIÓN	46
Capítulo VIII	
= ANEXOS	48
Capítulo IX	
= BIBLIOGRAFÍA	54
Capítulo X	
= RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	60

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
1. Tabla 1 (Distribución por grupos)	33
2. Tabla 2 (Características demográficas basales)	35
3. Tabla 3 (Diferencia entre grupos de hierro oral e intravenoso después de 4 semanas de tratamiento).	36
4. Tabla 4 (Diferencia en el desempeño de ambos grupos considerando valores basales y finales).	37
5. Tabla 5 (Datos demográficos nutricionales).	44
6. Tabla 6 (Efectos secundarios por el uso de hierro reportados por pacientes).	44
7. Tabla 7 (Apreciación de características del hierro oral por los pacientes).	45

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
1. Figura 1 (Tabla demográfica).	41
2. Figura 2 (Gráfica de barras de la clasificación poblacional).	42
3. Figura 3 (Gráfica de barras de la distribución de la población de acuerdo al peso).	44
4. Figura 4 (Gráfica de componentes principales).	44
5. Figura 5 (Gráfica de desequilibrio de ligamiento UCP3).	47
6. Figura 6 (Gráfica de desequilibrio de ligamiento PON1).	47
7. Figura 7 (Manhattan plot de polimorfismos).	48
8. Figura 8 (Gráfica de ordenamiento alélico rs5218 KCNJ11).	48
9. Figura 9 (Gráfica de ordenamiento alélico rs751141 EPHX2).	49
10. Figura 10 (Gráfica de ordenamiento alélico rs757210 HNF1B).	49
11. Figura 11 (Gráfica de ordenamiento alélico rs854555 PON1).	50
12. Figura 12 (Gráfica de ordenamiento alélico rs3917542 PON1).	50
13. Figura 13 (Gráfica de ordenamiento alélico rs2242103 VLDLR).	51

ABREVIATURAS

ADA: American Diabetes Association
ADN: Ácido Desoxirribonucleico
AEC: Anemia de Enfermedades Crónicas
AEE: Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis
AEM: Agencia Europea de Medicamentos
ATP: Adenosin Trifosfato
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
DM: Diabetes Mellitus
DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2
EEMA: Encuesta Europea en el Manejo de la Anemia
ERC: Enfermedad Renal Crónica
FDA: Food and Drug Administration
GWAS: Genome Wide Association Study
IMC: Índice de Masa Corporal
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
MLMM: Mixed Linear Model Analysis
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa
TFG: Tasa de Filtrado Glomerular
TSAT: Porcentaje de Saturación de Transferrina
UCP: Uncoupling Protein

CAPÍTULO I

RESUMEN

Dr. Pável Carrillo Molina.

Fecha de graduación: Febrero 2017.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez.

Título del estudio: USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL LIPOSOMADO EN PACIENTES CON ANEMIA EN DIÁLISIS PERITONEAL. ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD.

Número de páginas: 60.

Área del estudio: Ciencias de la salud.

INVESTIGADORES:

Principal: Dr. Bernardo Moguel González, Médico Adscrito del Servicio de Nefrología.

Colaboradores: Dr. Pável Carrillo Molina, Residente de Tercer Año de Nefrología.

OBJETIVOS.

- ▶ Primario.
 - ▶ Evaluar la eficacia del uso de hierro oral liposomado como tratamiento de la anemia en pacientes con diálisis peritoneal y comparar su efecto con el uso de hierro intravenoso.
- ▶ Secundarios.
 - ▶ Evaluar la eficacia del uso de hierro oral liposomado en la mejoría de parámetros diferentes a hemoglobina, perfil de hierro en el tratamiento de la anemia relacionada con enfermedad renal crónica en pacientes con diálisis peritoneal.
 - ▶ Evaluar y comparar la aparición de efectos secundarios con el uso de hierro intravenoso y de hierro oral liposomado en el tratamiento de la anemia en pacientes con diálisis peritoneal.
 - ▶ Evaluar las posibles complicaciones de la aplicación de hierro en cualquiera de sus modalidades en los pacientes ingresados al estudio.
 - ▶ Evaluar la calidad de vida del paciente de acuerdo a la escala EQ5D.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Realizamos un estudio unicéntrico, aleatorizado, controlado, entre los meses de junio y septiembre de 2015. Los pacientes fueron seleccionados de entre los usuarios de la clínica de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. De los 56 pacientes en total, se seleccionaron los que cumplían los criterios de inclusión. Los pacientes son de ambos géneros, mayores de edad, todos ellos en tratamiento con diálisis peritoneal, en ambas modalidades, y además cumplen el criterio de anemia de acuerdo a la definición por la Kidney Disease Improving Global Outcomes, (KDIGO). Se excluyeron los pacientes que no tienen anemia o bien que tengan esta condición pero que ya se encuentren en tratamiento completo o parcial para la misma, como uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, hierro en cualquiera de sus formas o hemotrasfusiones recientes.

Se dividió a los pacientes en dos grupos; el grupo 1 formado por pacientes para la administración de hierro intravenoso, (400 mg de hierro sacarosa en una sola sesión), y un segundo grupo de pacientes para la ingesta de hierro liposomado por vía oral, (400 mg de hierro liposomado durante 20 días, 20 mg diarios). Se realizaron exámenes de laboratorio completos, (niveles séricos de albúmina, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina, capacidad de fijación de hierro, hierro total, hemoglobina, hematocrito, volumen celular medio, hemoglobina corpuscular media, leucocitos totales, plaquetas, proteína C reactiva, bilirrubinas totales, bilirrubina indirecta, aspartato transaminasa, alanino transaminasa, sodio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, potasio, hormona estimulante de la tiroides, T4), al inicio de la terapia y a las 4 semanas. Al término de ese período se citaron a una consulta de control en la cual se revisaron resultados de exámenes actualizados y se aplicó un cuestionario de aceptación al tratamiento.

En cuanto al material utilizado éste estuvo conformado por material general como soluciones de xilocaína, antiséptico, formatos de consentimiento informado y de orientación especializada. La dotación de dosis de hierro en cualquiera de sus modalidades se proporcionó por el área de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología, sin costo alguno para el paciente.

RESULTADOS

La albúmina, como uno de los parámetros de valoración nutricional, tuvo una diferencia negativa de -0.04 en el grupo de hierro intravenoso (HI); en el grupo de hierro oral (HO) la diferencia significó una ganancia marginal de 0.06. En cuanto al perfil de hierro, la ferritina

tuvo una diferencia positiva de 189 en el grupo de HI, en cambio disminuyó 14.1 en el grupo de HO. El TSAT aumentó 4.56% en HI mientras que en HO 8.58. La CF en el grupo HI aumentó 8.42, mientras que el grupo HO reportó 20.56. El Fe aumentó 16.04 en HI y en HO 20.94. La Hb como factor aislado tuvo una disminución de 0.35 g por dl en HI y aumentó de forma marginal (0.04) en HO. El Hto disminuyó, por lo tanto 0.5 en HI y aumentó 0.1 en HO. No hubo diferencia en valores absolutos de VCM entre los grupos aumentando 0.3 en HI y 0.5 en HO, pero la HCM sólo aumentó 0.3 en HI y 0.03 en HO. Los Leucos con variación de 1.32 en HI y de 0.35 en HO. Las Plaq aumentaron en HI 3 y bajaron 1 en HO. En cuanto al Na se registró una disminución en ambos grupos, 2 en cada uno. El Cl también con diferencia negativa en ambos, 2.0 en HI y 1.09 en HO. El Ca con disminución marginal en HI de 0.38 y de 0.15 positivos en HO. El Mg aumentó 0.2 en HI y 0.1 en HO. El P disminuyó en ambos, 0.8 en HI y 1.3 en HO. Mientras que K disminuyó ligeramente en HI en 0.4 y aumentó 0.32 en HO. PCR permaneció prácticamente sin cambios (1 positivos) en HI y ganó 1.7 en HO. La TSH aumentó en ambos, 0.84 en HI y 0.05 en HO. T4 registró diferencia positiva en HI 0.8 y de menos 0.5 en HO.

DISCUSIÓN.

Tomando en cuenta los datos demográficos iniciales de ambos grupos de pacientes se puede observar que a excepción del VCM y de la HCM no hay más parámetros que presenten una diferencia significativa entre ambos, por lo que podemos partir de una población considerada como bien aleatorizada.

En cuanto a los datos obtenidos después de la intervención farmacológica a las 4 semanas, se observa que sólo tres parámetros presentaron una diferencia estadísticamente significativa. Estos datos corresponden a los valores de ferritina, ($p=0.016$), VCM, ($p=0.019$) y potasio sérico, ($p=0.029$). Cabe mencionar que sólo la ferritina se consideró dentro del objetivo primario de medición de la eficacia del tratamiento. Para valorar este desempeño en específico se tomaron en cuenta 6 valores en total, ferritina, capacidad de fijación de hierro, porcentaje de saturación de transferrina, hierro sérico total, nivel sérico de hemoglobina y hematocrito. De estos seis parámetros, haciendo un análisis de la diferencia entre los valores basales y los obtenidos después de la intervención medicamentosa, (Δ), el único parámetro que sigue siendo significativo es el de la ferritina, ($p=0.012$).

Con esta información podemos sugerir que la diferencia real que existe entre el uso de hierro intravenoso y el de hierro oral liposomado en los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio no parece estadísticamente representativa.

Es claro que el estudio tiene dos limitantes importantes; el primer lugar, la cantidad de sujetos incluidos, ya que aunque se pudieron conformar dos grupos diferentes con pacientes con características similares, bien aleatorizados, con el mismo número de participantes, parecen ser insuficientes para establecer conclusiones con alto poder estadístico; además, el tiempo de tratamiento, aunque no está bien establecido en las guías de las autoridades en el tema a nivel internacional, puede ser corto, tomando en cuenta que en estudios similares se realiza seguimiento de los pacientes por lapsos de 4 a 10 semanas de tratamiento.

Puntos a favor del estudio son que se trata de un proyecto prospectivo, aleatorizado, controlado, con pacientes a quienes se conoce bien desde meses previos y se dará seguimiento a largo plazo.

Por tal motivo, las conclusiones principales que aporta nuestro estudio, es que con la información recabada podemos determinar que no existe una diferencia significativa estadísticamente entre el uso de hierro intravenoso y hierro oral liposomado en pacientes en diálisis peritoneal con anemia secundaria; tomando en cuenta los puntos comentados podríamos agregar que la información recién comentada se entendería más como una tendencia que como una conclusión final, por tal motivo cabe mencionar que una propuesta a futuro sería la de ampliar la cantidad de pacientes que se incluyan en el estudio, tomar éste como un estudio preliminar y también considerar la ampliación del tiempo de terapia a un mínimo de 8 semanas, todo con la finalidad de darle mayor poder estadístico a las conclusiones obtenidas en este ejercicio.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Actualmente se estima que tan sólo en Estados Unidos existen alrededor de 8 millones de personas Enfermedad Renal Crónica de moderada a severa. La deficiencia de hierro ocurre en la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica, (ERC). La anemia se presenta habitualmente durante la etapa moderada, (a partir del estadio 3) de la ERC, ya sea por una producción reducida de eritropoyetina, pero también por una deficiencia en el consumo de hierro. La eritropoyesis estimulada después de una terapia con eritropoyetina humana recombinante puede llevar a una deficiencia funcional de hierro que en ocasiones requiere de terapia con hierro intravenoso^{8,9,10} Es cierto que la corrección parcial de la anemia reduce la necesidad de hemotrasfusiones, pero también existe la toxicidad con la participación de hierro elemental como causa de daño celular y como generación de estrés oxidativo que aumenta la alerta de riesgos potenciales a la salud. Cabe recordar que el mismo estrés oxidativo juega un rol importante en la patogénesis y progresión de la enfermedad renal crónica¹¹

La causa de la deficiencia de hierro en estos pacientes es multifactorial. Algunas causas que contribuyen a la misma son una ingesta disminuida y una absorción intestinal alterada del hierro de la dieta, pérdidas sanguíneas, inflamación crónica relacionada con la ERC y/o aumento de requerimientos de hierro durante la terapia con agentes estimulantes de la eritropoyesis, (AEE)^{1,2}

La anemia, por lo tanto, es una complicación común de la enfermedad renal crónica que puede corregirse con AEE. La falta de respuesta a la terapia con AEE se debe a la falla en la adquisición de reservas de hierro adecuadas y su disponibilidad^{1,2}

En la enfermedad renal crónica, la anemia es una complicación que aparece de forma temprana y que tiene importantes consecuencias negativas. La anemia es un factor multiplicador de la morbimortalidad en cualquier persona y empeora su pronóstico, pero en los pacientes con enfermedad renal este efecto aún es más notable. La coexistencia de anemia y ERC prácticamente cuadruplica el riesgo de muerte de una persona⁶⁶

La anemia asociada a la ERC está causada, principalmente, por una reducción en la producción de eritropoyetina como consecuencia del daño renal, por una significativa disminución del ciclo vital de los glóbulos rojos circulantes secundaria a uremia y/o por una disminución de la respuesta de la médula ósea derivada de una reducción de la eritropoyetina en circulación. La presencia de anemia en la ERC no sólo reduce la

tolerancia al ejercicio, la capacidad laboral, la calidad de vida, el apetito y altera la función cognitiva y sexual, sino que también tiene graves efectos sobre la esfera cardiovascular y sobre el riesgo de mortalidad^{79,80} La reducción de la ingesta de hierro, una absorción gastrointestinal de hierro disminuida, la frecuente presencia de hemorragias gastrointestinales, así como la pérdida urinaria de hierro en pacientes con una proteinuria grave, son las principales causas que están detrás de la característica carencia de hierro en pacientes con ERC. La suplementación con hierro es esencial para el tratamiento del déficit de hierro en personas con ERC^{81,82}

Aunque la terapia con hierro es esencial para optimizar el uso de AEE no hay hasta el momento estudios controlados y/o aleatorizados que hayan sido capaces de evaluar de forma confiable la eficacia del hierro intravenoso como adyuvante del tratamiento con AEE en pacientes con diálisis peritoneal¹²⁻¹⁷

La suplementación con hierro se requiere en una muy importante cantidad de pacientes con diálisis peritoneal que se tratan con agentes estimulantes de la eritropoyesis^{18,19} Aunque algunos autores y guías recomiendan que esa suplementación se haga con hierro vía oral, muchos estudios han demostrado que debido a una combinación de biodisponibilidad pobre del hierro oral, además de intolerancia gastrointestinal y falta de apego, el hierro vía oral es insuficiente para mantener un balance férrico positivo en estos pacientes conforme pasa el tiempo. Algunos estudios controlados han demostrado que en los pacientes en diálisis peritoneal deficientes en hierro y repletados en hierro, la suplementación con hierro intravenoso resulta en mayores reservas y mayores niveles de hemoglobina con menos efectos secundarios comparados con los que produce el hierro vía oral^{20,21}

Los beneficios descritos de los agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina o la darbopoyetina alfa, han resultado en beneficios sustanciales de salud en pacientes con falla renal terminal, incluyendo mejoría en la calidad de vida, menores requerimientos de transfusiones sanguíneas, masa ventricular izquierda disminuida, desórdenes del sueño menores y capacidad de ejercitarse mejorada. Sin embargo, una cantidad importante de pacientes aún muestran una respuesta hematológica insuficiente, casi siempre explicada por una deficiencia de hierro^{22,23}

Según la Encuesta Europea en el Manejo de la Anemia de 2003, hasta el 34% de los pacientes tratados con eritropoyetina fallaron en lograr un nivel de hemoglobina de 11 g por dl o más y 51.6% se observaron con niveles inadecuados de hierro, definidos como un nivel de ferritina menor de 100 mcg por L o una TSAT menor de 20%. Es por eso que se

presume como una medida preponderante en esta población suplementar con hierro para lograr una respuesta adecuada a la administración de eritropoyetina²⁴

Ya se han realizado muchos estudios en población en hemodiálisis que demuestran la superioridad de la suplementación del hierro intravenoso comparado con el hierro vía oral en cuanto a mejoría de las reservas de hierro corporal, aumento de los niveles de hemoglobina y en la reducción de los requerimientos de eritropoyetina. Sin embargo, en la población de diálisis peritoneal no se ha estudiado cuál es la mejor ruta de suplementación de hierro. Ya es conocido que algunas guías y autores recomiendan de primera instancia el uso de hierro vía oral quizás por la mayor simplicidad y conveniencia, menor costo, evitación de canalización intravenosa repetida y menores pérdidas de hierro en pacientes en diálisis peritoneal que en hemodiálisis, eso sin contar las recientes dudas en cuanto a seguridad que ha despertado la administración intravenosa de hierro en la población con enfermedad renal crónica terminal²⁵

La deficiencia de hierro representa un problema muy importante en los pacientes con diálisis peritoneal, especialmente durante la terapia con eritropoyetina. Se debe usar una combinación de ferritina sérica, TSAT y/o porcentaje de células rojas hipocrómicas para evaluar el estatus de hierro en los pacientes con diálisis peritoneal⁴⁰ Se prefiere de primera instancia la suplementación con hierro vía oral, a pesar que se ha demostrado un decremento sostenido del nivel de ferritina. Es por eso que en un porcentaje de este tipo de pacientes se utiliza el hierro intravenoso y se prefiere esta modalidad si la ferritina está por debajo de 100 mcg por litro y detener la misma si se encuentra en 650 o mayor^{41,42}

Hay estudios que describen mayores niveles de hemoglobina/hematocrito así como una frecuencia menor de transfusiones y menores requerimientos de eritropoyetina en pacientes con diálisis peritoneal comparados con pacientes en hemodiálisis.^{43,44}

Una posible explicación de lo anterior es la mayor pérdida sanguínea en los pacientes en hemodiálisis, ya que se calcula una pérdida de hasta 9 ml de sangre por sesión de hemodiálisis, significando hasta una pérdida anual de 1400 ml de sangre.⁴⁵

El uso de eritropoyetina causa un aumento en la demanda de hierro para la eritropoyesis. En los pacientes con diálisis es común encontrar desbalance en la homeostasis del hierro, principalmente causada por sangrado gastrointestinal, pérdidas de sangre en las sesiones de hemodiálisis, absorción de hierro duodenal disminuida y por la demanda aumentada de hierro durante el uso de AEE⁵²

Los estudios realizados para determinar la mortalidad en pacientes en diálisis que se suplementan con hierro han dado resultados conflictivos. Algunos han demostrado que la

terapia con hierro a altas dosis conduce a una mayor mortalidad en general, pero otros estudios han fallado en demostrar ese hallazgo⁵³

En el estudio INVOR se realizó un seguimiento unicéntrico, prospectivo, observacional de pacientes en diálisis en Austria, en el que se incluyeron 235 pacientes en total y se les dio un seguimiento durante 7.6 años y se administró gluconato férrico de manera rutinaria como suplemento intravenoso una vez por semana en dosis diferentes, (desde 12.5 hasta 62.5 mg)^{54,55}

Los estudios que investigan el efecto de la suplementación de hierro en resultados clínicos sólidos, incluyendo supervivencia en un periodo largo, son escasos. Un reporte previo utilizando una base de datos retrospectiva de una cohorte de diálisis histórica encontró una mejoría en la supervivencia con hierro intravenoso a dosis de hasta 400 mg por mes, mientras que en dosis superiores de 400 mg por mes se encontró mortalidad ligeramente incrementada en un periodo de dos años. Otro estudio, el DOPPS, encontró mayor mortalidad con una dosis superior de 300 mg por mes²¹ Otro más, relacionó el aumento de la mortalidad cuando se utilizaron dosis superiores a 1000 mg por mes, o bien una dosis acumulada mayor de 1800 mg en seis meses. Se encontró como hallazgo que en la mayoría de los estudios realizados la proporción de pacientes en diálisis era menor que la de hemodiálisis^{56, 57}

Se recomienda que la terapia continua de mantenimiento con hierro a bajas dosis debe ser preferida sobre la aplicación de bolos a altas dosis debido a que se relaciona con menor tasa de infección relacionada con hospitalización e incremento de muerte⁵⁸

Concluye que la suplementación de hierro está asociada con una mortalidad disminuida por todas las causas en pacientes en diálisis. Los hallazgos de este estudio apoyan el uso de terapia con hierro hasta un nivel de ferritina de 600 a 800 ng por ml⁵⁹

Las guías internacionales recomiendan como límite superior máximo un nivel de ferritina de 500 mcg/L para evitar complicaciones potenciales asociadas con la terapia del hierro. Los niveles de ferritina superiores a 1200 mcg/L, sin embargo, no incrementan la muerte por todas las causas en paciente de hemodiálisis. Otro de los marcadores relevantes en cuanto a la respuesta del hierro es el porcentaje de las células rojas hipocrómicas, en especial cuando el porcentaje es mayor del 6%, ya que se considera el mejor marcador actual para identificar a los pacientes en hemodiálisis que tendrán mejor respuesta al hierro intravenoso³

Con el paso del tiempo se ha demostrado que el hierro vía oral es insuficiente para mantener un balance positivo de hierro en los pacientes con requerimientos de AEE,

quizás debido a la baja biodisponibilidad del hierro vía oral. La absorción intestinal del hierro se ve afectada por el uso concomitante de bloqueadores del receptor H2 o resinas de fosfato. La efectividad es parecida en todas las presentaciones, (sulfato, fumarato, gluconato, succinato, polimaltosa y complejo polisacárido). Varios estudios han demostrado que en pacientes en diálisis peritoneal la respuesta hematológica es mayor cuando se utiliza el hierro intravenoso que el hierro vía oral²⁶⁻²⁹

Aunque la ferritina sérica puede ser un parámetro adecuado para estimar las reservas de hierro en la médula, existen limitaciones para su uso en pacientes en diálisis peritoneal así como en los pacientes en hemodiálisis. En este tipo de pacientes los niveles de ferritina son más altos que en los pacientes con insuficiencia renal sin terapia de sustitución de la función renal. Se considera que el nivel de ferritina también es más alto en casos de neoplasia o de inflamación crónica. Es por eso que ante esta situación muchos autores sugieren la medición de la saturación de transferrina sobre la medición de ferritina para evaluar la necesidad de hierro en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina. También la saturación de transferrina ofrece una variación de día a día y un círculo circadiano, además de que disminuye en los casos de reacciones de fase agudas y como consecuencia de desnutrición. Se ha reportado que un nivel superior al 20% de células rojas hipocrómicas está relacionado con una saturación de transferrina de menos del 20%⁴⁶

Algunas otras técnicas sugeridas de evaluación del hierro en pacientes en diálisis, (tales como la ferritina en células rojas, la protoporfirina de eritrocito libre o la protoporfirina zinc de células rojas), aún faltan por validarse.⁴⁷

Es por eso que hoy por hoy lo recomendado es utilizar una combinación de niveles de ferritina sérica, con saturación de transferrina y el porcentaje de células rojas hipocrómicas.

En este estudio, realizado entre el 15 de agosto de 2008 y el 20 de octubre de 2014 se aleatorizaron 136 sujetos con anemia por deficiencia de hierro y ERC no en diálisis a la toma de sulfato de hierro vía oral o hierro sucrosa IV. De forma notoria se observó que el grupo con hierro IV era más joven, tenía menos enfermedad cardiovascular de base y menor historia de hospitalizaciones por procesos infecciosos. La Hb de base promedio fue de 10.6, ST 17.3% y ferritina de 152. Al inicio los AEE se usaron sólo en el 8.1% de los participantes. La TFG promedio fue de 34.5 ml/min por 1.73 m² de SCT y la proteinuria fue de 0.5 g/g. La media de seguimiento fue de 24 meses.

En los resultados se encontró que los niveles de Hb mejoraron en los dos grupos y no se notó una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los casos. El nivel de la concentración de ferritina fue significativamente más alto en el grupo de hierro IV del inicio del estudio a los 6 meses. El consumo promedio de AEE en el transcurso de dos años fue similar en los dos grupos. En ambos grupos hubo 12 pacientes que necesitaron hemotrasfusiones.

Este estudio se dio por terminado prematuramente debido a que la cantidad de eventos adversos serios en los pacientes del grupo de hierro IV se incrementó cuando se comparó con el grupo que recibió hierro vía oral. Además, la diferencia entre la TFG de ambos grupos fue pequeña. La tasa de disminución de la función renal medida con iotalamato fue similar en ambos grupos, e incluso se cerró más cuando se tomaron en cuenta las diversas variables. Hablando de los efectos adversos serios, estos ocurrieron en 176 ocasiones en 40 pacientes del grupo de hierro oral, mientras que se registraron en un número mayor, con 201 en 37 pacientes con hierro IV.

En este estudio multicéntrico de Singh et al, realizado por la Universidad de Mississippi se incluyeron 188 pacientes con anemia y enfermedad renal crónica dependientes de diálisis peritoneal, además de terapia bien establecida con AEE y un rango amplio de su estatus férrico, (ferritina menor a 500 ng/ml, TSAT menor de 25%), y se asignó a 80 pacientes para recibir 1 gramo de hierro sucrosa intravenoso en 3 dosis divididas, (300 mg en 1.5 horas los días 1 y 15 y 400 mg en 2.5 horas el día 29) versus 46 pacientes asignados al grupo de no hierro suplementario. No se reportaron efectos adversos importantes en cuanto a la administración del hierro y en cuanto a los objetivos principales se observó que el incremento de la hemoglobina fue mayor e intervenciones en relación a la anemia fueron menos comunes y ocurrieron después en los pacientes tratados con hierro intravenoso, (1.3 +- 1.1 versus 0.7 +- 1.1 en cuanto al incremento de la hemoglobina). Otro factor asociado que se observó fue que los pacientes en los que se introdujo el uso de hierro intravenoso, la dosis calculada de AEE fue disminuida comparada con los que no tuvieron tratamiento.

La administración oral de hierro se asocia frecuentemente con efectos secundarios gastrointestinales que ocurren en hasta el 50% de los casos y normalmente son dependientes de dosis^{30,31} Los efectos gastrointestinales normalmente se observan más en la administración oral que en la intravenosa, (46% vs 11%). Las principales manifestaciones son estreñimiento, náusea y dolor abdominal. En cambio, con la administración de hierro intravenoso se describen algunos otros efectos, como por

ejemplo reacciones de “hierro libre”, como hipotensión, disnea, artralgias, mialgias, náuseas, vómito y dolor abdominal o dorsal. Estos efectos también son dependientes de dosis y de frecuencia y se observan muy raramente cuando la dosis es menor de 300 mg o menor^{32, 33}

Las reacciones anafilácticas también se pueden presentar, pero se han visto más relacionadas con la administración del hierro dextrán, (hasta 0.7% incidencia)³⁴

Además de los efectos enunciados se reconoce en estudios epidemiológicos recientes que el aumento en las reservas de hierro también incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y de infecciones bacterianas, ya que está bien reconocido que bacterias como estafilococos requieren de hierro libre para el crecimiento y que niveles por arriba de lo recomendado de ferritina pueden predisponer a alteraciones en la función de neutrófilos³⁵

Así mismo, en cuanto a los efectos cardiovasculares se ha descrito que hay una relación entre la dosis anual de hierro intravenoso administrada, concentración de ferritina sérica, productos proteicos de oxidación avanzada séricos y el grosor de la media íntima de la arteria carótida, sugiriendo un rol potencial de la terapia con hierro intravenoso y el aumento del estrés oxidativo en la patogénesis de la aterosclerosis en estos pacientes. Se ha descrito que la administración intravenosa de hierro mayor de 400 mg se asoció con mortalidad cardiovascular y por todas las causas aumentada³⁶

Los peligros que implica la administración del hierro intravenoso incluyen un mayor riesgo de infección, ya que las bacterias pueden utilizarlo para crecer vía los sideróforos y/o el receptor de transferrina, permitiéndoles adquirir hierro que está disponible en el torrente sanguíneo y/o tracto urinario). La administración intravenosa de hierro incrementa la disponibilidad de este nutriente esencial para los microorganismos y eso hace que este tipo de terapia no esté recomendada en el contexto de una infección aguda⁶

En los pacientes con hemodiálisis la terapia con hierro sucrosa intravenoso resultó en un incremento de niveles de IL-4 plasmáticos y en una disminución de los niveles de TNF-alfa⁷

Se considera que en cuanto a las diferentes formas de administración de hierro, la manera intravenosa es superior a la vía oral en los pacientes con hemodiálisis, diálisis peritoneal y pacientes en ERC en general^{4,5}

Está demostrado que el cambio de terapia oral a parenteral en pacientes en hemodiálisis conduce a una disminución en la dosis total de eritropoyetina requerida. El no apego a la terapia vía oral llega a ser hasta del 32%. Los estudios en relación al mal efecto del hierro

vía oral son contradictorios, pero se entiende, por lo general, que tienen que ver con la mala absorción intestinal del mismo. Pero en pacientes con diálisis peritoneal, esto se ha estudiado poco; en un estudio de Milman et al se concluyó que la absorción de hierro es igual en pacientes sanos y pacientes con diálisis peritoneal siempre y cuando estén careciendo de hierro en sus reservas funcionales. La mayoría de los autores sugieren suplementación con hierro vía oral de primera instancia en pacientes con diálisis peritoneal. El beneficio se ha observado sobre todo en pacientes sin uso de eritropoyetina, pero incluso en los que la utilizan se sigue esa tendencia. Algunos más consideran que la terapia vía oral no llega a ser suficiente porque con el tiempo se observa una disminución de la reserva de hierro y además, cuando se ha realizado la sustitución de hierro oral por intravenoso, la dosis de eritropoyetina disminuye hasta en un 32%⁴⁸

Polipéptido con hierro heme. Es una terapia oral aprobada en Estados Unidos y Canadá. Se absorbe en un receptor diferente del hierro no hémico iónico y la absorción y datos gastrointestinales secundarios no son similares. Se ha observado que la absorción de este tipo de hierro puede ser hasta 10 veces mayor que la de otras sales de hierro.^{37,38}

Ferumoxitol. Es un óxido de hierro con cobertura de carbohidrato semisintético que puede ser administrado de manera intravenosa a tasas elevadas, (30 mg por segundo). Se han reportado efectos adversos importantes en la mayoría de los pacientes estudiados, algunos de ellos como estreñimiento, escalofríos, síndrome viral gastrointestinal, erupción eritematosa prurítica retardada y dolor transitorio en el sitio de punción³⁹

Generalmente no se recomienda, sobre todo por efectos a nivel local, como dolor, pero hay autores que han reportado beneficios con esta modalidad de terapia.⁴⁹

Lo ideal en cuanto a la terapia con hierro intravenoso en pacientes con hemodiálisis es que se haga con dosis bajas del mismo, (10 a 20 mg) después de cada sesión; sin embargo, eso no es factible en los pacientes en diálisis peritoneal. Se han estudiado varias maneras de aplicación, desde dos veces semanales a dosis bajas, hasta dosis más altas de hasta 1 gramo de hierro intravenoso en una sesión con infusión de 5 horas; todas aportan beneficios tangibles, y ofrecen ventajas⁵⁰

Este tipo de modalidad de administración de hierro ha sido utilizado tanto en humanos como en animales en ciertas épocas y ha demostrado cierta eficacia. Dentro de los efectos secundarios, el principal descrito es el dolor abdominal generalizado, pero también se ha demostrado efectividad en cuanto a la respuesta hematológica. Hasta ahora no se han determinado cambios en cuanto a la cantidad de eventos de peritonitis

con el uso de esta modalidad comparado con otras. Por el momento no es una estrategia totalmente recomendada porque faltan estudios que evalúen la seguridad en cuanto a la posibilidad de efectos locales en el peritoneo que lleven a mayor predisposición de eventos infecciosos⁵¹

El hierro oral liposomado, con una biodisponibilidad más elevada, ha demostrado ser eficaz y mejor tolerado, en comparación con los suplementos orales de hierro convencionales⁶⁰

La falta de hierro en el organismo puede producir, entre otros efectos, una mala síntesis proteica, deficiencia inmunitaria, aumento del ácido láctico, incremento de la noradrenalina, menor compensación de enfermedades cardiopulmonares y anemia⁶¹

Un adulto sano absorbe aproximadamente entre 10% y 15% del hierro de la dieta. La absorción de hierro hémico es del 15% al 35% y no se ve significativamente afectada por la dieta. La absorción del hierro no hémico es del 2% al 20% y se ve influenciada por la presencia de otros componentes en la dieta⁶²

Para hacer frente a los estados carenciales de hierro se hace necesario disponer de fuentes de hierro biodisponibles, puesto que son esenciales para poder reducir las dosis orales de suplementos de hierro, elevar las tasas de absorción del mismo y mejorar la tolerabilidad gastrointestinal^{63,64}

La formulación del hierro oral liposomado consigue optimizar la biodisponibilidad a dosis más bajas en comparación con otras preparaciones de hierro oral⁶⁵

Como régimen terapéutico alternativo para pacientes renales, se destacaron las posibilidades que ofrece el hierro oral liposomado, que evita la toxicidad gastrointestinal y mejora la adherencia a la terapia⁷¹

En un estudio de Luciani y cols, presentado en el *Italian Society Nephrology Annual Meeting 2011*, se evaluaban la eficacia y la fiabilidad de la terapia con hierro oral liposomado en pacientes con ERC e intolerancia al sulfato ferroso. Se reclutaron 17 pacientes con un filtrado glomerular de 15-60 ml/min y, con una intolerancia gastrointestinal documentada al sulfato ferroso. Se les administro hierro liposomado, evaluándose la saturación de la transferrina, la ferritina y la hemoglobina en el momento basal y después de 3 meses. Los resultados de este ensayo reflejaron un aumento significativo de la hemoglobina a los 3 meses, así como del hierro sérico total (sideremia) y de la ferritina, estableciéndose en todos los parámetros evaluados diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$)⁷²⁻⁷⁴

En algunos estudios se ha demostrado, por ejemplo, que la incidencia de anemia en pacientes post trasplantados llega a alcanzar cifras del 40% al año de realizarse el trasplante renal. A pesar de la suposición de que los receptores de un trasplante renal reciben más cuidados por parte del nefrólogo, la evaluación del estatus de hierro y de una apropiada terapia con epoetina tan sólo se hace en una cuarta parte de estos pacientes (en aproximadamente un 25% de los casos)⁷⁵

En cuanto a la experiencia acumulada en su hospital con estos pacientes, hay 489 trasplantados renales en seguimiento (9,7 años de media del injerto, media de hemoglobina de 11,3 g/dL, media de saturación de transferrina del 22%). De estos, 97 pacientes (19,3%) iniciaron tratamiento con hierro oral (sulfato ferroso), pero en 24 de ellos, con una media de edad de 48 años, se detuvo el tratamiento con sulfato ferroso, por problemas de intolerancia gastrointestinal, e iniciaron la suplementación con hierro oral liposomado^{76,77}

El uso de hierro liposomado en pacientes en ERC y en trasplantados renales con intolerancia a otros suplementos orales de hierro es factible, seguro y eficaz⁷⁸

La formulación de hierro liposomado se asocia con una absorción gastrointestinal más elevada y una más alta biodisponibilidad, proporcionando todo ello un mejor perfil de seguridad con una menor incidencia de efectos adversos. Avalando estas afirmaciones, el Dr. Pisani et al ha investigado los resultados de un estudio propio en el que evaluaron la eficacia del tratamiento con hierro oral liposomado, en comparación con el hierro intravenoso, en pacientes anémicos con ERC no dializados y con déficit de hierro. Se trata de un estudio de fase IV, prospectivo y aleatorizado, cuya fase de reclutamiento se inició en octubre de 2011. En este estudio se han incorporado pacientes con ERC en diferentes fases de evolución (fase III, IV y V), distribuyéndose de forma aleatorizada en dos grupos de tratamiento; en concreto, los pacientes recibieron hierro intravenoso o hierro oral liposomado en un ratio de 1:2. Como objetivo primario, el estudio ha pretendido examinar el efecto de cada régimen terapéutico sobre el nivel de hemoglobina, determinando el incremento de hemoglobina desde el estadio basal⁸³⁻⁸⁷ Como objetivos secundarios, se analizaron parámetros de reducción de la dosis de eritropoyetina en al menos un 25%, en pacientes tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis, e incremento de la ferritina en 100 ng/ml desde el estado basal. En el estudio preliminar de 21 pacientes (14 de los cuales estaban tomando hierro liposomado oral y 7 estaban en tratamiento con hierro intravenoso) se observó un incremento similar en ambos grupos de tratamiento en el nivel de hemoglobina desde el momento basal hasta la semana 8. El

efecto de ambos tratamientos sobre otros parámetros de referencia (ferritina, índice saturación de transferrina) no mostró diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la tasa de hemoglobina, sólo se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, respecto al estadio basal, en el grupo de pacientes que recibieron el suplemento de hierro oral liposomado. Las características peculiares del hierro oral liposomado, lo hacen útil en pacientes renales que no toleran el tratamiento con otros hierros orales o no los absorben; además, puede considerarse también como una alternativa óptima al tratamiento intravenoso alcanzando una respuesta clínica similar y ofreciendo algunos beneficios diferenciales (más cómodo para el paciente ambulatorio y potencialmente menos peligroso)⁸⁸⁻⁹²

El hierro siempre debe estar protegido y el eje ferroportina-hepcidina es el que controla prácticamente todo el metabolismo del hierro. El metabolismo normal del hierro se puede ver afectado en muchas ocasiones, siendo frecuentemente la inflamación uno de los factores que con mayor asiduidad interfiere en este proceso. La hepcidina regula la tasa de absorción del hierro por parte de los enterocitos vellosos, así como la tasa de hierro recirculante procedente de los macrófagos y de los hepatocitos, dando lugar a la hipoferrremia⁹³ Los niveles de hepcidina no sólo son útiles para poder diferenciar entre déficit funcional de hierro y déficit absoluto de hierro, sino que también pueden ser de gran ayuda para predecir la no respuesta a las sales de hierro oral en pacientes con anemia por déficit de hierro. La presencia de inflamación prácticamente suprime la absorción de hierro oral y ralentiza o baja la liberación de hierro⁹⁴⁻⁹⁶ Recientes estudios y artículos sugieren que la formulación de hierro oral liposomado, que presenta un mecanismo diferente de absorción en comparación a las diferentes sales de hierro comercializadas, puede representar una alternativa eficaz al hierro IV. El hierro oral liposomado no está influenciado ni por los niveles de hierro ni por la inflamación. En la anemia inflamatoria están involucrados numerosos mecanismos fisiopatológicos y debe de ser abordada desde una triple perspectiva: el tratamiento de la enfermedad inflamatoria de base, el posible empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis y el uso de suplementos de hierro⁹⁷⁻¹⁰¹

El liposoma ha demostrado tener per se un efecto anti inflamatorio, posibilitando de esta manera una mejor absorción y utilización del hierro; además, transporta su contenido directamente a la sangre, más allá de la pared gástrica y entérica¹⁰²

En un reciente metaanálisis de la Cochrane Library, de 2012, se ha comparado el efecto de la terapia con hierro oral vs hierro intravenoso en pacientes (adultos y niños) con

enfermedad renal crónica. Los niveles medios de Hb, de ferritina y de IST se elevan más entre los pacientes tratados con hierro IV que en los que reciben hierro por vía oral, siendo especialmente relevante este mayor beneficio de la terapia intravenosa en aquellos pacientes sometidos a diálisis (se minimizan las diferencias en pacientes con ERC no dializados). Con la ferroterapia endovenosa también se objetiva una mayor reducción de las dosis requeridas de AEE. No hubo diferencias entre ambos grupos en la mortalidad total o de tipo cardiovascular. Además, los efectos adversos son más frecuentes entre los pacientes que reciben suplementos orales de hierro, pero son más habituales los fenómenos de hipotensión y las reacciones alérgicas entre los enfermos tratados con hierro intravenoso. Dentro de la ferroterapia oral para pacientes con ERC, el tratamiento más clásico es el fundamentado en sales de hierro convencionales (habitualmente, dosis de 200 mg/día). Otros compuestos son más caros y no han demostrado su eficacia y tolerabilidad en este grupo de pacientes renales, (deben administrarse en ayunas, si se toleran). Es frecuente la aparición de fenómenos de intolerancia gastrointestinal (en más del 20% de los casos) y se ha postulado que puede aumentar el estrés oxidativo a nivel gastrointestinal, así como alterar la composición de la microbiota intestinal. Su absorción intestinal está disminuida en pacientes con ERC. Y el cumplimiento terapéutico es muy bajo (sobre todo por la necesidad de administrar 2-3 dosis diarias y por sus efectos indeseados)¹⁰³⁻¹⁰⁷

En cuanto al riesgo del hierro intravenoso se establece que el hierro oral liposomado nos ofrece nuevas posibilidades de tratamiento en pacientes con anemia ferropénica y ERC. Sobre todo se destaca su mejor absorción, ya que este suplemento se absorbe por una vía distinta que el hierro iónico y el hierro heme; además, no precisa ferroportina para su absorción (independiente de los niveles de hepcidina). Los beneficios diferenciales del hierro oral liposomado resultan aún de mayor interés porque existen crecientes evidencias sobre los inconvenientes que plantea el empleo de hierro IV. Recientemente, la *Agencia Europea de Medicamentos* ha indicado en una nota informativa que:

1. Todos los preparados de hierro por vía intravenosa pueden causar reacciones de hipersensibilidad graves, que incluso pueden ser fatales.
2. Las reacciones alérgicas pueden ocurrir en pacientes que no han reaccionado a una dosis de prueba, recomendando precaución en todas las dosis de hierro IV administradas.
3. El hierro endovenoso sólo se debe administrar cuando haya disponible de inmediato personal capacitado para evaluar y manejar posibles reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como un equipo de reanimación.

4. Los pacientes deben ser observados durante (y por lo menos) 30 minutos después de cada administración de un hierro IV.

5. Se señala que el hierro IV está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o excipientes, no debiendo utilizarse en pacientes con hipersensibilidad grave a otros productos de hierro parenteral. Junto al riesgo de aparición de reacciones anafilácticas y anafilactoides, se señala que el hierro intravenoso presenta otros riesgos potenciales. Hasta el momento no hay aún ningún estudio aleatorizado publicado sobre la seguridad a largo plazo del hierro IV¹⁰⁸⁻¹¹¹

Se establece, además que el hierro elemental es esencial para el crecimiento celular y la homeostasis, pero es potencialmente tóxico para las células y los lípidos, y su exceso podría contribuir al inicio de un tumor y del crecimiento tumoral¹¹²

La ferroterapia IV ha demostrado su eficacia en los pacientes con ERC, especialmente en aquéllos que se encuentran en hemodiálisis; sin embargo, las evidencias sobre su seguridad a largo plazo, especialmente con el uso más liberal del hierro parenteral en hemodiálisis son escasas. Recientes estudios en pacientes con ERC han demostrado una eficacia similar del hierro oral liposomado a la hora de elevar la tasa de hemoglobina, pero con un mejor perfil de seguridad, en comparación con el hierro IV¹¹³⁻¹¹⁵

En cuanto a la experiencia con el hierro oral liposomado en Nefrología se entiende que en el paciente con ERC la aparición de anemia se debe especialmente al desarrollo de una alteración significativa en la homeostasis del hierro¹¹⁶

Algunos estudios han confirmado que la coexistencia de anemia y de enfermedad renal crónica duplica el riesgo de mortalidad, (pasa de un 20% con la existencia de ERC hasta un 40% cuando se añade un trastorno anémico)¹¹⁷

La prevalencia estimada del déficit de hierro en pacientes con ERC se sitúa en un rango de entre el 25 y el 70% de los pacientes¹¹⁸

La nueva formulación de hierro oral liposomado se asocia con una absorción gastrointestinal y una biodisponibilidad más elevadas, proporcionando todo ello un mejor perfil de seguridad con una menor incidencia de efectos adversos. De acuerdo al estudio del Dr. Pisani et al se concluye que son necesarios tres meses de tratamiento oral liposomado para alcanzar unos niveles similares de hemoglobina que los obtenidos con la administración de una dosis total de 1000 mg de gluconato de hierro endovenoso¹¹⁹

El hierro oral liposomado puede ser una alternativa adecuada para los pacientes con ERC no dializados que tienen anemia por déficit de hierro, puesto que si se compara con el

tratamiento IV se ha demostrado que es más barato, más seguro y se alcanzan valores de hemoglobina similares a los 3 meses de tratamiento¹²⁰

El hierro oral liposomado muestra importantes diferencias respecto al resto de compuestos de hierro oral actualmente comercializados, gracias fundamentalmente a su formulación innovadora que permite, entre otras ventajas, favorecer una mayor absorción de hierro por parte del organismo de forma segura y cómoda.

La existencia del hierro oral liposomado ha abierto nuevas posibilidades en el tratamiento de la anemia ferropénica. El liposoma permite proteger la mucosa gastrointestinal de la acción oxidante del hierro y minimiza la aparición de efectos adversos y molestias típicas del tratamiento con hierro. El índice de saturación de transferrina constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis. En los procesos inflamatorios, tanto la absorción como la movilización de hierro se encuentran gravemente comprometidas por acción de las citocinas (TNF- α , IFN- γ , etc.) y por la hepcidina, una proteína reguladora que inhibe la absorción intestinal, el reciclaje de hierro por los macrófagos y la movilización de los almacenes de hierro del hígado. Una inadecuada secreción de hepcidina puede causar un déficit o un exceso de hierro en el organismo, con las consecuencias que esto acarrea. Durante una anemia de enfermedad crónica (AEC) la inhibición de la absorción intestinal y del secuestro retículoendotelial de hierro da lugar a un descenso acusado de la disponibilidad de este elemento en la médula ósea, dando lugar a una eritropoyesis restringida de hierro o a una deficiencia funcional de hierro.

Los suplementos orales convencionales plantean importantes limitaciones y, de hecho, no van a funcionar adecuadamente en anemias de enfermedad crónica debido al mecanismo particular por el que éstas se desarrollan. Todas estas opciones de tratamiento endovenoso plantean un problema estructural importante, puesto que precisan necesariamente que el paciente se desplace al hospital. Además, ahora la Agencia Europea del Medicamento obliga a que la administración de este tipo de preparados se realice siempre en un lugar perfectamente acondicionado para realizar tratamientos intravenosos, y preparado con recursos de resucitación cardiopulmonar avanzada.

Con el hierro oral liposomal se consigue un mecanismo de absorción similar al que se alcanza con la administración intravenosa de hierro. El efecto que se logra con el hierro oral liposomado sobre la Hb es comparable al que se obtiene con cualquier preparación de hierro IV y es significativamente superior a la que se obtiene con cualquier formulación de hierro oral convencional.

El coste del tratamiento con hierro oral liposomado es inferior al que se registra con cualquiera de las preparaciones evaluadas de hierro IV.

Aunque se administran dosis más elevadas y se precisan más sesiones/dosis por paciente, el coste final del tratamiento con hierro oral liposomado es sustancialmente inferior en comparación con las preparaciones de hierro IV: una media de 72€ vs 371€ con hierro sacarosa, 349€ con carboximaltosa férrica, 218€ con isomaltosa férrica y 161-303€ con hierro dextrano de bajo peso molecular.

La administración de hierro oral liposomado es una alternativa segura y eficaz al gluconato de hierro para corregir la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.

En el paciente con ERC la aparición de anemia se debe especialmente al desarrollo de una alteración significativa en la homeostasis del hierro, donde desempeña un papel clave la hepcidina.

El déficit de hierro (ya sea absoluto o funcional) es la causa más común de fracaso a los agentes estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con ERC.

El índice de saturación de transferrina es mejor que la ferritina como predictor de la respuesta a epoetina alfa en pacientes dializados. La intolerancia y el pobre cumplimiento son dos importantes limitaciones que tienen actualmente los preparados de hierro oral convencionales.

Es una gran noticia poder disponer de un hierro oral liposomado que no se absorbe por vía de la hepcidina, que tiene una alta biodisponibilidad y que precisa de dosis más bajas para conseguir los mismos niveles de hierro en nuestros pacientes.

El hierro oral liposomado ofrece nuevas posibilidades de tratamiento en pacientes con anemia ferropénica y ERC.

El hierro endovenoso solo se debe administrar cuando haya disponible de inmediato personal capacitado para evaluar y manejar posibles reacciones anafilácticas y anafilactoides, así como un equipo de reanimación.

Se estaba utilizando ferroterapia endovenosa en un 69,1% (rango 11%-100%) de los pacientes antes de la recomendación de la EMA, reduciéndose en un 12,6% la tasa de empleo de este tratamiento en los primeros meses de 2014.

Las recomendaciones de la EMA se han acompañado de un cambio en las prescripciones de ferroterapia, especialmente en los centros de hemodiálisis periféricos.

Se ha observado un importante efecto sinérgico de la anemia, la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardiaca.

El hierro oral es más barato, fácil de administrar y bastante seguro, también se sabe que su perfil de tolerabilidad puede estar comprometido por la provocación de efectos gastrointestinales.

La nueva formulación de hierro oral liposomado se asocia con una absorción gastrointestinal y una biodisponibilidad más elevadas, proporcionando todo ello un mejor perfil de seguridad con una menor incidencia de efectos adversos.

El hierro liposomado no es inferior a una estrategia de dosificación típica de gluconato de hierro respecto a la variable principal de eficacia (cambio medio de la Hb desde el momento basal hasta el final del tratamiento).

El hierro oral liposomado es capaz de ofrecer un buen resultado en cuanto a la consecución de adecuados niveles de hemoglobina, sin causar los efectos adversos gastrointestinales que provocan los preparados convencionales de hierro oral.

El hierro oral liposomado puede ser una alternativa válida a la terapia con hierro intravenoso en pacientes anémicos con ERC y que precisan hemodiálisis.

La terapia de hierro convencional basada en la administración intravenosa en pacientes con ERC puede ser reemplazada con la terapia oral usando Fisiogen Ferro Forte.

La hepcidina se halla aumentada en los casos de anemia relacionada con enfermedad crónica, dando lugar a la inhibición del transporte de hierro a través de membranas celulares.

Con el hierro oral liposomado se elude el bloqueo inflamatorio de la absorción de hierro, permitiendo así su biodisponibilidad para que la médula ósea lo pueda emplear en la generación de nuevos glóbulos rojos. El liposoma ha demostrado tener un efecto antiinflamatorio, posibilitando de esta manera una mejor absorción y utilización del hierro.

El hierro liposomado es más seguro, eficaz y bien tolerado que el sulfato ferroso en lo que respecta a su capacidad para elevar el nivel de hemoglobina y reducir los marcadores inflamatorios en la corrección de la anemia de mujeres jóvenes con enfermedad inflamatoria crónica. Si el hierro viaja por el cuerpo protegido, por medio de un liposoma, no es dañino para el organismo.

Dar mucho hierro libre podría elevar significativamente el riesgo de aparición de infecciones. El liposoma tiene una función apoptótica y trabaja como un barredor de especies reactivas de oxígeno y de radicales libres.

El hierro oral liposomado no sólo es eficaz por su capacidad para sortear la pared gastrointestinal, sino también porque actúa directa o indirectamente reduciendo la inflamación, gracias al efecto antiinflamatorio que procura el propio liposoma.

Gracias a la aparición del hierro oral liposomado, se ha abierto un sugerente campo de investigación y una nueva forma de abordar las anemias ferropénicas y las anemias asociadas a enfermedades inflamatorias.

El hierro oral liposomado es bien tolerado y eficaz, siendo una alternativa viable al hierro IV, sobre todo en pacientes en centros de diálisis locales con asistencia limitada.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS VERDADERA:

El uso de hierro intravenoso en los pacientes con anemia en diálisis peritoneal comparado con el uso de hierro oral liposomado es equivalente en cuanto a su efectividad para mejorar los parámetros paraclínicos que definen la presencia de anemia secundaria a enfermedad crónica, entre los cuales se encuentran hemoglobina, hematocrito, ferritina, porcentaje de saturación de hierro, hierro total.

HIPÓTESIS NULA:

El uso de hierro intravenoso en los pacientes con anemia en diálisis peritoneal comparado con el uso de hierro oral liposomado es superior en cuanto a su efectividad para mejorar los parámetros paraclínicos que definen la presencia de anemia secundaria a enfermedad crónica, entre los cuales se encuentran hemoglobina, hematocrito, ferritina, porcentaje de saturación de hierro, hierro total.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Evaluar la eficacia del uso de hierro oral liposomado como tratamiento de la anemia en pacientes con diálisis peritoneal y comparar su efecto con el uso de hierro intravenoso.

OBJETIVOS SECUNDARIOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar la eficacia del uso de hierro oral liposomado en la mejoría de parámetros diferentes a hemoglobina, perfil de hierro en el tratamiento de la anemia relacionada con enfermedad renal crónica en pacientes con diálisis peritoneal.
- Evaluar y comparar la aparición de efectos secundarios con el uso de hierro intravenoso y de hierro oral liposomado en el tratamiento de la anemia en pacientes con diálisis peritoneal.
- Evaluar las posibles complicaciones de la aplicación de hierro en cualquiera de sus modalidades en los pacientes ingresados al estudio.
- Evaluar la calidad de vida del paciente de acuerdo a la escala EQ5D.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

-DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN.

Realizamos un estudio unicéntrico, aleatorizado, controlado, entre los meses de junio y septiembre de 2015. Los pacientes fueron seleccionados de entre los usuarios de la clínica de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. De los 56 pacientes en total, se seleccionaron 18 de ellos que cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes son de ambos géneros, con una edad promedio de 38 años, todos ellos en tratamiento con diálisis peritoneal, en ambas modalidades, automatizada en su mayor parte, pero también algunos con diálisis peritoneal continua ambulatoria. Cumplían el criterio de anemia de acuerdo a la definición por la Kidney Disease Improving Global Outcomes, (KDIGO). Se excluyeron los pacientes que no tuvieran anemia o bien que tuvieran esta condición pero que ya se encontraran en tratamiento completo o parcial para la misma, como uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, hierro en cualquiera de sus formas o hemotrasfusiones recientes.

Se dividió a los pacientes en dos grupos; el grupo 1 formado por 9 pacientes para la administración de hierro intravenoso, (400 mg de hierro sacarosa en una sola sesión), y un segundo grupo de 9 pacientes para la ingesta de hierro liposomado por vía oral, (400 mg de hierro liposomado durante 20 días, 20 mg diarios). Se realizaron exámenes de laboratorio completos, (niveles séricos de albúmina, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina, capacidad de fijación de hierro, hierro total, hemoglobina, hematocrito, volumen celular medio, hemoglobina corpuscular media, leucocitos totales, plaquetas, proteína C reactiva, bilirrubinas totales, bilirrubina indirecta, aspartato transaminasa, alanino transaminasa, sodio, cloro, calcio, magnesio, fósforo, potasio, hormona estimulante de la tiroides, T4), al inicio de la terapia y a las 4 semanas. Al término de ese período se citaron a una consulta de control en la cual se revisaron resultados de exámenes actualizados y se aplicó un cuestionario de aceptación al tratamiento.

-OBJETIVOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES.

El objetivo principal de este estudio fue el de evaluar el cambio entre los valores basales de los parámetros séricos antes mencionados y los valores al término del tiempo de estudio. Como objetivos secundarios específicos se determinaron los efectos indeseables

reportados por los pacientes tras el uso de ambas modalidades de hierro. Dentro de todos los valores medidos, se consideró que los que mejor reflejaban la condición de anemia estaban los niveles de hemoglobina, hematocrito y el perfil de hierro. Definimos anemia como aquella condición caracterizada por una disminución del nivel de hemoglobina sérica que de acuerdo al género se establecen como una concentración menor de 12 g por dL en mujeres y de 12.5 g por dL en hombres. Enfermedad renal crónica se definió como un incremento sostenido, (por más de cuatro meses), en el valor sérico de creatinina al menos al doble de los valores considerados como normales o bien la necesidad de utilizar terapia de sustitución renal por largo plazo, en cualquiera de sus modalidades, incluyendo trasplante renal. Al tratarse de un estudio de no inferioridad en cuanto al uso de hierro vía oral liposomado versus hierro intravenoso, no existe una definición cuantitativa en lo que se refiere a una respuesta satisfactoria en el uso de cualquiera de las dos modalidades; sólo se da por entendido que cualquier elevación en el nivel sérico de los parámetros antes mencionados representa una diferencia que se comparó entre ambos grupos para observar el desempeño de cada terapia.

-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se capturaron en una hoja de cálculo de Excel 2010 y se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 21. En el caso de las variables cuantitativas con distribución normal los resultados se presentarán como media \pm desviación estándar o en medianas y percentiles en caso de tener libre distribución; como frecuencias y porcentajes para el caso de las variables cualitativas. Para la comparación entre los grupos intervención y control después del seguimiento se realizó una diferencia de medias o medianas y se comparó con la prueba T de Student o U de Mann-Whitney, según sea el caso.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

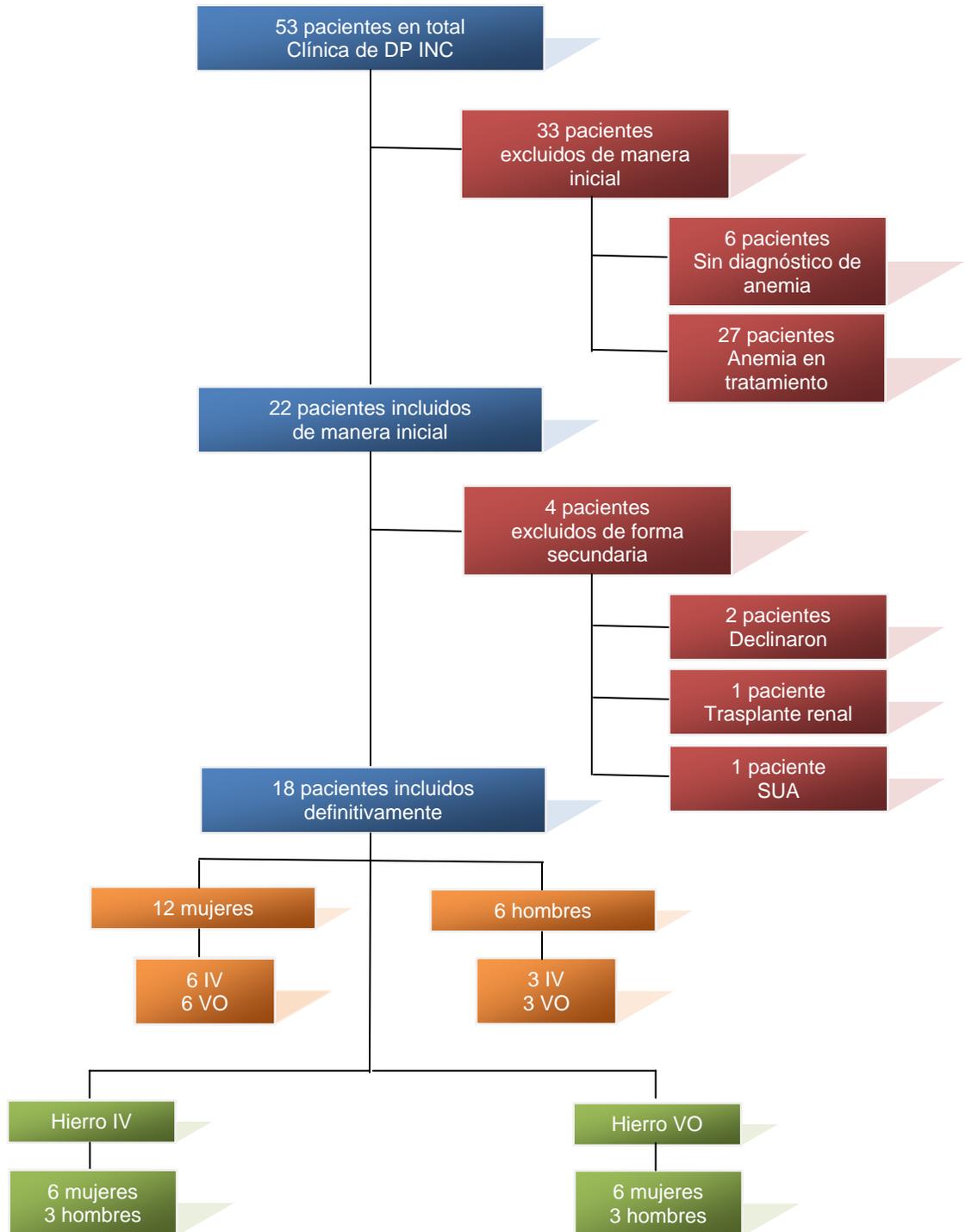
-CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

De un total de 53 pacientes que formaban parte de la clínica de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología en junio de 2015, 31 de ellos no cumplían los criterios de inclusión, al no tener diagnóstico de anemia o bien al ser tratados con alguna modalidad terapéutica para dicha condición. De los pacientes restantes, (22), dos pacientes rechazaron participar en el estudio, un paciente fue dado de baja definitiva del programa de diálisis peritoneal por ser receptor renal de trasplante de donador cadavérico y una paciente fue excluida por presentar sangrado uterino anormal abundante, con necesidad de hemotrasfusiones. De los 18 pacientes restantes, 12 fueron mujeres y 6 hombres, con edades promedio de 37.6 años (mujeres), y 35.6 (hombres).

Tabla 1. Distribución por grupos.

	IV	VO
Número de pacientes	9	9
Edad promedio (años)	38.8	36.1
Mujeres (Número)	6	6
Duración de ERC (años)	3.1	4.3
Duración de DP (meses)	19	26
Modalidad de DP	9	9
Automatizada	8	8
Continua ambulatoria	1	1
Intensiva	0	0
Otras modalidades de TSR	4	6
HD	4	5
TR	0	1
Comorbilidades	4	5
Hipertensión arterial	2	2
Diabetes mellitus	2	1
Dislipidemia	3	3
Hiperparatiroidismo	3	4
Otras	2	2

Figura 1. Aleatorización de pacientes.



-GRUPOS DE TRATAMIENTO.

De forma aleatoria, los 18 pacientes fueron incluidos en uno de dos grupos de tratamiento. Uno de ellos, conformado por 9 pacientes, fue el grupo control. En este primer grupo se administró una dosis única de hierro intravenoso, hierro sacarosa a dosis única de 400 mg. La administración de hierro se llevó a cabo en las instalaciones de la clínica de diálisis del Instituto Nacional de Cardiología, por personal de enfermería calificado y cada paciente fue monitorizado continuamente durante los 30 minutos de su administración. El otro grupo de pacientes, también con 9 miembros, recibió una dosis equivalente de hierro pero de forma oral, es decir 400 mg de hierro oral liposomado, a una dosis de 20 mg diarios durante 20 días. Cada paciente fue monitorizado vía telefónica durante los días de utilización de hierro. En ambos grupos de tratamiento se agregó una dosis de eritropoyetina de 100 unidades por kilo de peso por semana. Ambos medicamentos, el hierro y la eritropoyetina fueron aportados por el área de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología a cada paciente, sin costo alguno y no hubo variación en la marca de los mismos.

A las 4 semanas de la administración de hierro intravenoso o del inicio de la utilización del hierro vía oral se realizó una cita de control en todos los casos. En esta cita de control se tomaron nuevas muestras sanguíneas para obtener los mismos valores séricos de los parámetros basales, además se les aplicó, a cada uno de los pacientes un cuestionario de sintomatología y efectos adversos del uso de esta terapia. (Tabla 3)

Tabla 2. Características demográficas basales

	VO (n=9)	IV (n=9)	p
Albúmina md/dl	3.48 ± 0.86	3.82 ± 0.21	0.302
Ferritina	105 (25-168)	121 (82.7-280)	0.386
TSAT	20.4 ± 5.14	21.2 ± 6.92	0.801
CF	236.4 ± 59.79	267.7 ± 50	0.264
Fe	49.5 ± 17.5	56.5 ± 19.1	0.435
Hb	9.0 (8.0-9.2)	9.65 (7.0-12.8)	0.629
Hto	27.5 (24.2-27.9)	29 (20.9-39.8)	0.773
VCM	89.12 ± 2.9	93.61 ± 2.89	0.006
HCM	29.32 ± 1.37	30.85 ± 0.95	0.019
Leucos	6.35 ± 1.14	6.18 ± 0.9	0.744
Plaq	270.5 ± 73.9	264.6 ± 62.1	0.861
Na	140.3 ± 2.39	139.7 ± 2.71	0.645
Cl	96.5 ± 5.2	94.3 ± 2.5	0.285
Ca	9.28 (8.88-9.45)	9.15 (8.47-9.77)	0.885

Mg	2.44 ± 0.38	2.66 ± 0.31	0.217
P	5.7 (4.95-8.45)	6.33 (4.57-7.47)	0.700
K	4.6 ± 0.87	4.53 ± 0.32	0.828
PCR	1.07 (0.73-1.46)	1.23 (0.84-2.42)	0.441
TSH	3.33 (2.14-4.49)	2.94 (1.91-10.11)	0.923
T4	6.42 ± 0.83	7.4 ± 2.0	0.198

*Los datos se presentan como porcentajes (%), medianas (percentiles) y media ± desviación estándar. Para determinar que no existen diferencia entre los grupos en el estado basal se utilizó U-Mann Whitney en variables con libre distribución y el resto que tuvieron distribución normal se utilizó t-Student para muestras independientes. TSAT Porcentaje de saturación de transferrina; CF Capacidad de fijación de hierro; Fe total; Hb Hemoglobina; Hto Hematocrito; VCM Volumen corpuscular medio; HCM Hemoglobina corpuscular media; Leucos Leucocitos; Plaquetas Plaquetas; Na Sodio; Cl Cloro; Ca Calcio; Mg Magnesio; P Fósforo; K Potasio; PCR Proteína C Reactiva; TSH Hormona estimulante de la tiroides; T4 Tetraiodotironina

Tabla 3. Diferencias entre grupos (hierro oral e intravenoso) después de 4 semanas de tratamiento.

	VO (n=9)	IV (n=9)	p
Albúmina md/dl	3.49 ± 0.71	3.77 ± 0.31	0.327
Ferritina	90.9 (39.8-201.1)	310 (173.4-472.5)	0.016*
TSAT	29.0 ± 18.3	25.8 ± 9.74	0.660
CF	256.96 ± 67.16	276.21 ± 61.32	0.548
Fe	70.44 ± 30.3	72.62 ± 26.51	0.878
Hb	9.0 (7.3-10.4)	9.3 (7.6-12.1)	0.810
Hto	27.6 (22.6-31.4)	28.5 (23.0-37.7)	0.773
VCM	89.45 ± 4.19	94.13 ± 2.93	0.019*
HCM	29.6 ± 1.72	30.86 ± 1.19	0.104
Leucos	7.61 ± 1.98	6.51 ± 1.07	0.185
Plaquetas	273.3 ± 105.5	267.6 ± 75.0	0.901
Na	138.2 ± 3.2	138.2 ± 2.7	0.985
Cl	94.5 ± 4.33	93.2 ± 3.67	0.522
Ca	8.9 (8.5-9.4)	9.3 (8.1-9.8)	0.441
Mg	2.54 ± 0.69	2.86 ± 0.24	0.241
P	4.91 (3.75-7.85)	4.59 (4.42-5.97)	0.847
K	4.28 ± 0.75	4.86 ± 0.40	0.029*
PCR	3.02 (1.32-7.31)	3.91 (1.53-6.42)	0.773
TSH	4.17 (3.00-8.99)	2.93 (2.35-3.87)	0.211
T4	7.24 ± 1.47	6.92 ± 1.34	0.653

*Los datos se presentan como porcentajes (%), medianas (percentiles) y media ± desviación estándar. Para determinar que no existen diferencia entre los grupos en el estado basal se utilizó U-Mann Whitney en variables con libre distribución y el resto que tuvieron distribución normal se utilizó t-Student para muestras independientes. TSAT Porcentaje de saturación de transferrina; CF Capacidad de fijación de hierro; Fe total; Hb Hemoglobina; Hto Hematocrito; VCM Volumen corpuscular medio; HCM Hemoglobina corpuscular media; Leucos Leucocitos; Plaquetas Plaquetas; Na Sodio; Cl Cloro; Ca Calcio; Mg Magnesio; P Fósforo; K Potasio; PCR Proteína C Reactiva; TSH Hormona estimulante de la tiroides; T4 Tetraiodotironina

Tabla 4. Diferencias entre desempeño de ambos grupos considerando valores basales y finales.

	IV				VO			
	PRE	POST	DELTA	p	PRE	POST	DELTA	p
Ferritina	121 (82.7-280)	310 (173.4-472.5)	189	0.260	105 (25-168)	90.9 (39.8-201.1)	-14.1	0.012*
TSAT	21.2 ± 6.92	25.8 ± 9.74	4.56	0.167	20.4 ± 5.14	29.0 ± 18.3	8.6	0.240
CF	267.7 ± 50	276.21 ± 61.32	8.42	0.768	236.4 ± 59.79	256.96 ± 67.16	20.56	0.314
Fe	56.5 ± 19.1	72.62 ± 26.51	16.04	0.108	49.5 ± 17.5	70.44 ± 30.3	20.94	0.148
Hb	9.65 (7.0-12.8)	9.3 (7.6-12.1)	-0.35	0.767	9.0 8.0-9.2)	9.0 (7.3-10.4)	0.00	0.235
Hto	29 (20.9-39.8)	28.5 (23.0-37.7)	-0.5	0.953	27.5 (24.2-27.9)	27.6 (22.6-31.4)	0.1	0.441

*Los datos se presentan como porcentajes (%), medianas (percentiles) y media ± desviación estándar. Para determinar que no existen diferencia entre los grupos en el estado basal se utilizó U-Mann Whitney en variables con libre distribución y el resto que tuvieron distribución normal se utilizó t-Student para muestras independientes. TSAT Porcentaje de saturación de transferrina; CF Capacidad de fijación de hierro; Fe total; Hb Hemoglobina; Hto Hematocrito; VCM Volumen corpuscular medio; HCM Hemoglobina corpuscular media; Leucos Leucocitos; Plaq Plaquetas; Na Sodio; Cl Cloro; Ca Calcio; Mg Magnesio; P Fósforo; K Potasio; PCR Proteína C Reactiva; TSH Hormona estimulante de la tiroides; T4 Tetraiodotironina

La albúmina, como uno de los parámetros de valoración nutricional, tuvo una diferencia negativa de -0.04 en el grupo de hierro intravenoso (HI); en el grupo de hierro oral (HO) la diferencia significó una ganancia marginal de 0.06. En cuanto al perfil de hierro, la ferritina tuvo una diferencia positiva de 189 en el grupo de HI, en cambio disminuyó 14.1 en el grupo de HO. El TSAT aumentó 4.56% en HI mientras que en HO 8.58. La CF en el grupo HI aumentó 8.42, mientras que el grupo HO reportó 20.56. El Fe aumentó 16.04 en HI y en HO 20.94. La Hb como factor aislado tuvo una disminución de 0.35 g por dl en HI y aumentó de forma marginal (0.04) en HO. El Hto disminuyó, por lo tanto 0.5 en HI y aumentó 0.1 en HO. No hubo diferencia en valores absolutos de VCM entre los grupos aumentando 0.3 en HI y 0.5 en HO, pero la HCM sólo aumentó 0.3 en HI y 0.03 en HO. Los Leucos con variación de 1.32 en HI y de 0.35 en HO. Las Plaq aumentaron en HI 3 y bajaron 1 en HO. En cuanto al Na se registró una disminución en ambos grupos, 2 en cada uno. El Cl también con diferencia negativa en ambos, 2.0 en HI y 1.09 en HO. El Ca con disminución marginal en HI de 0.38 y de 0.15 positivos en HO. El Mg aumentó 0.2 en HI y 0.1 en HO. El P disminuyó en ambos, 0.8 en HI y 1.3 en HO. Mientras que K disminuyó ligeramente en HI en 0.4 y aumentó 0.32 en HO. PCR permaneció prácticamente sin cambios (1 positivos) en HI y ganó 1.7 en HO. La TSH aumentó en ambos, 0.84 en HI y 0.05 en HO. T4 registró diferencia positiva en HI 0.8 y de menos 0.5 en HO.

Figura 2. Gráfica de valores basales de hemoglobina en ambos grupos.

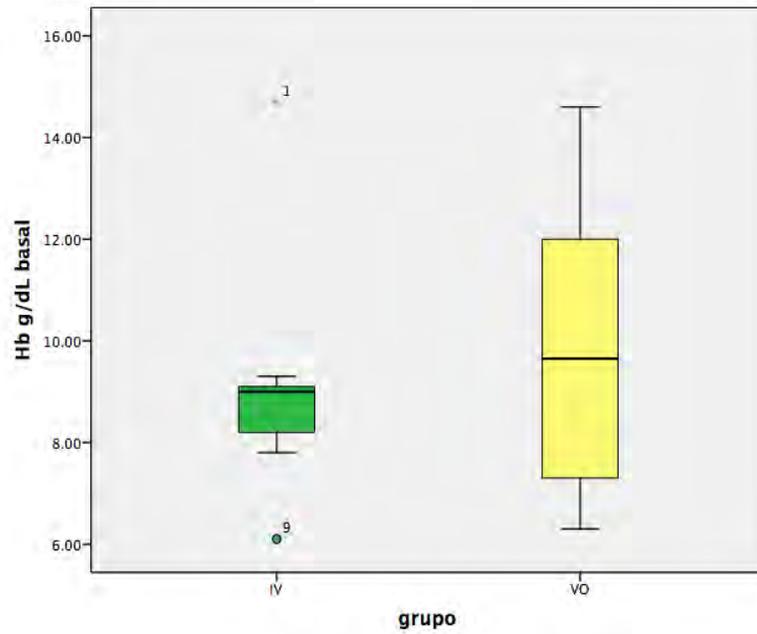


Figura 3. Gráfica de valores de hemoglobina posteriores al tratamiento en ambos grupos.

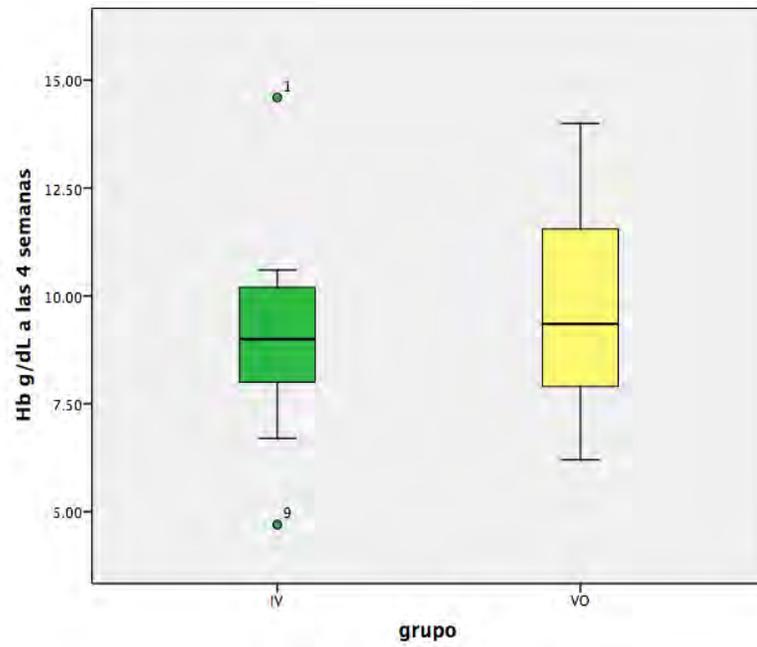


Figura 4. Gráfica de valores basales de hematocrito en ambos grupos.

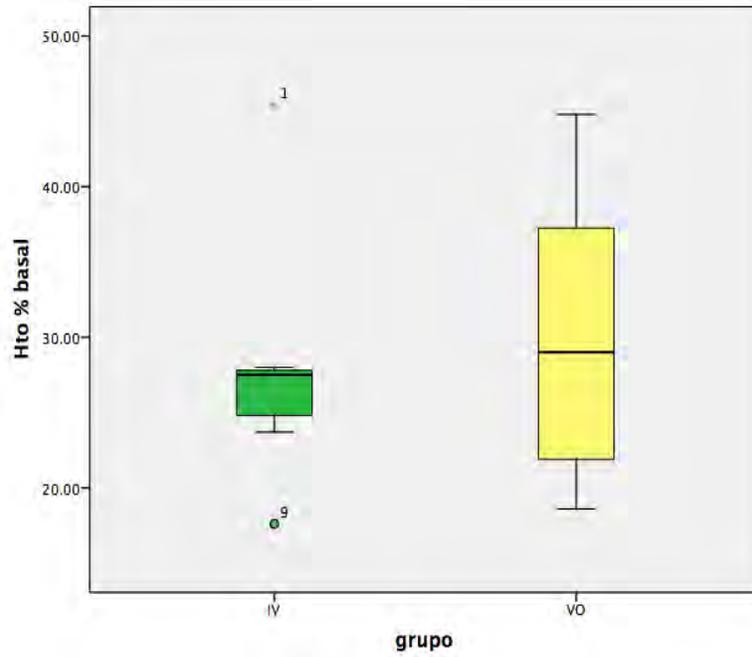


Figura 5. Gráfica de valores de hematocrito posteriores al tratamiento en ambos grupos.

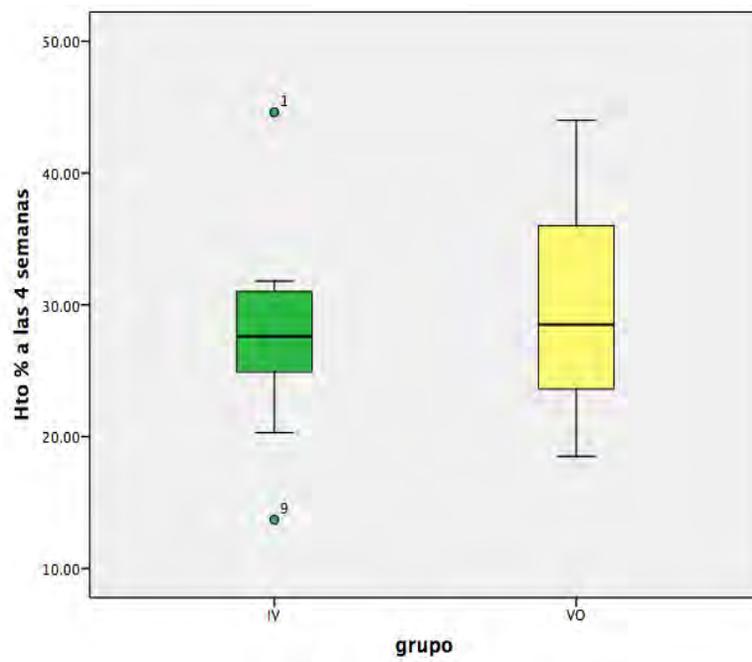


Figura 6. Gráfica de valores basales de ferritina en ambos grupos.

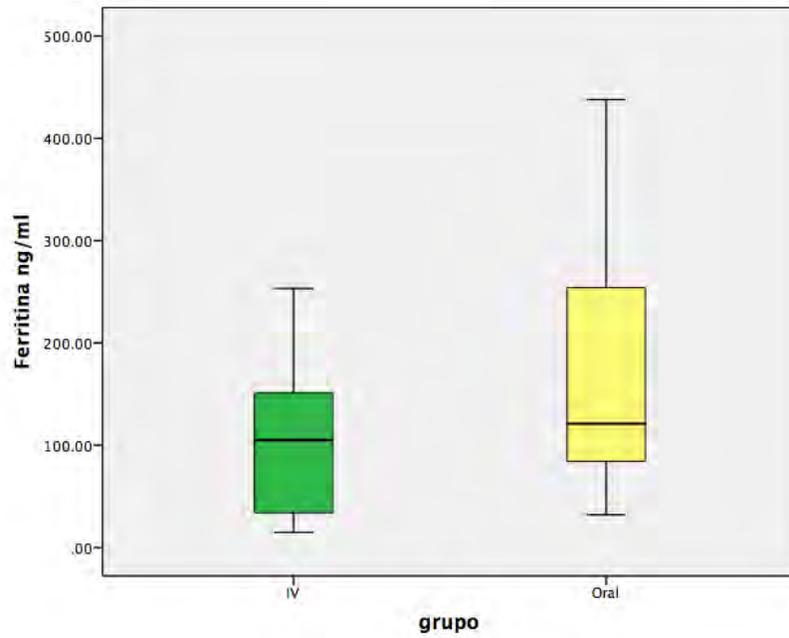


Figura 7. Gráfica de valores de ferritina posteriores al tratamiento en ambos grupos.

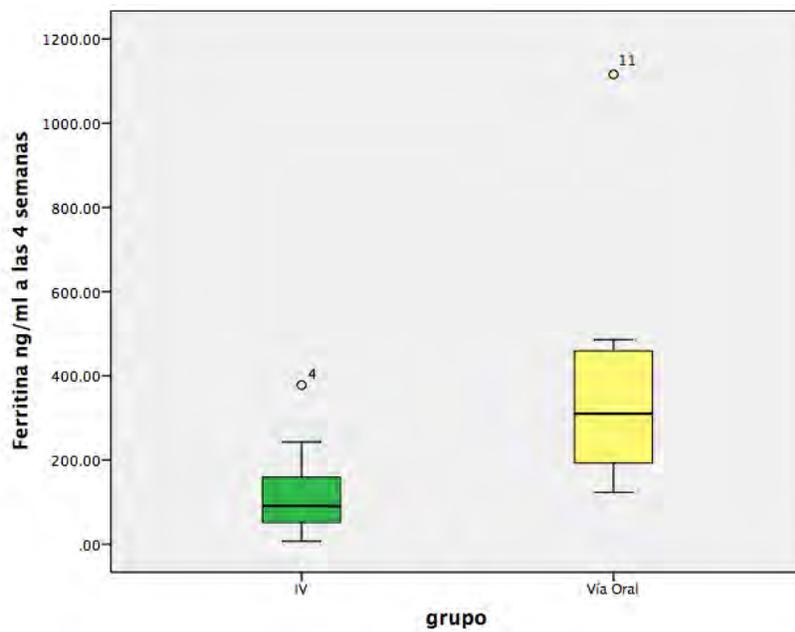


Figura 8. Gráfica de valores basales de porcentaje de saturación de transferrina en ambos grupos.

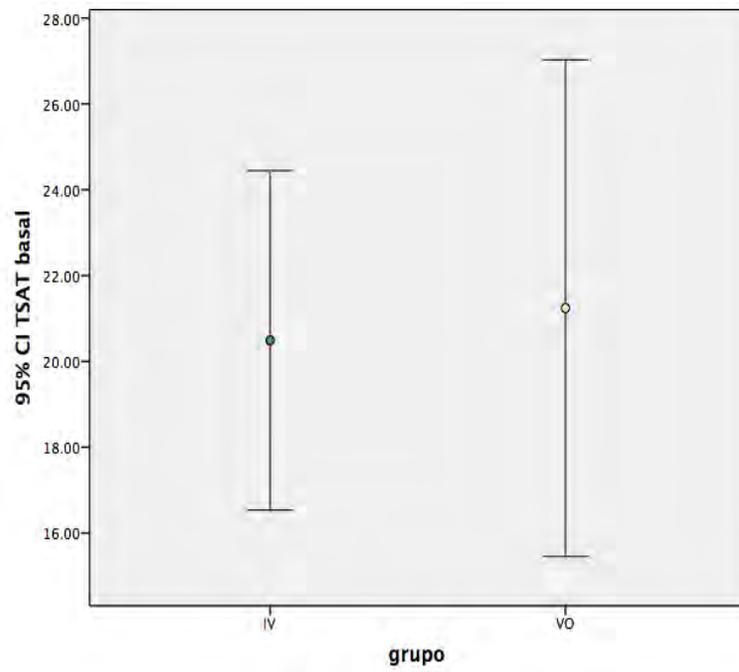


Figura 9. Gráfica de valores de porcentaje de saturación de transferrina posteriores al tratamiento en ambos grupos.

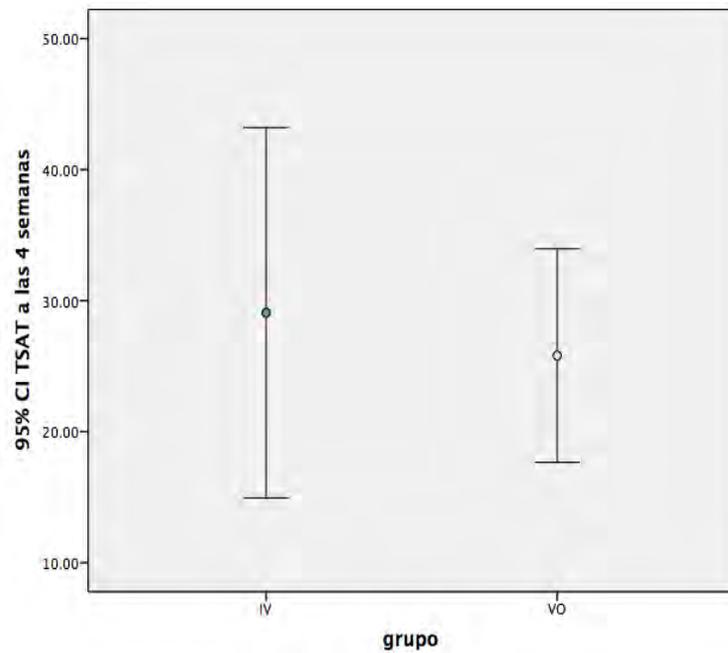


Figura 10. Gráfica de valores basales de capacidad de fijación de hierro en ambos grupos.

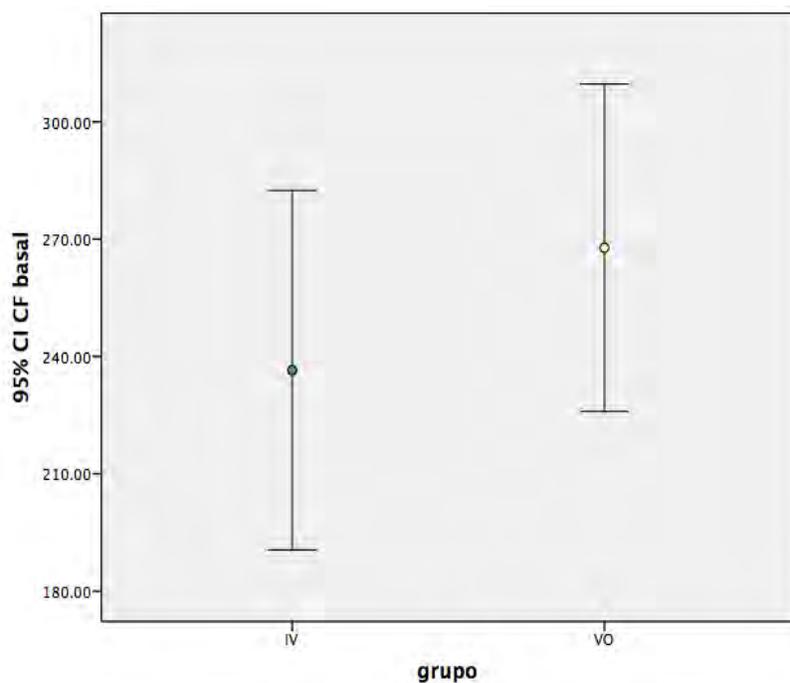


Figura 11. Gráfica de valores de capacidad de fijación de hierro después del tratamiento en ambos grupos.

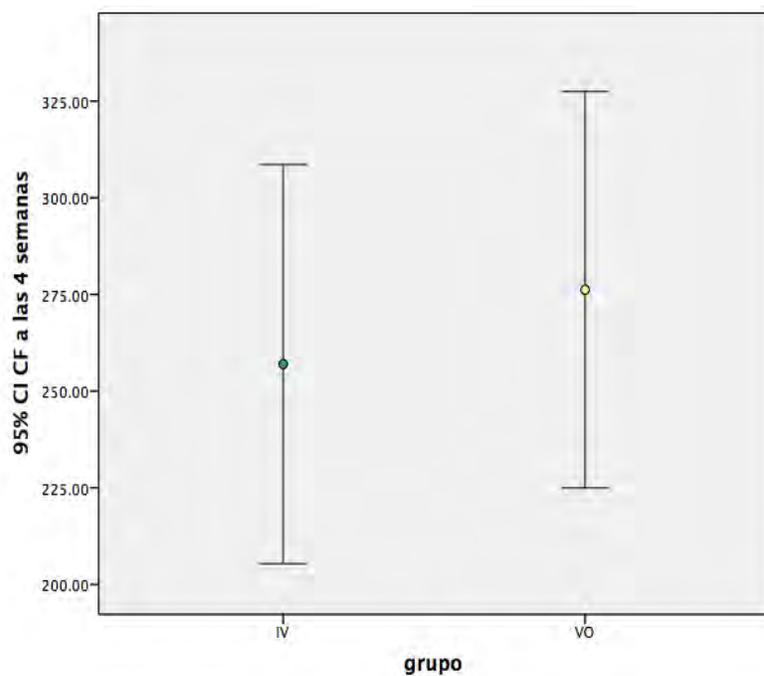


Figura 12. Gráfica de valores basales de concentración total de hierro en ambos grupos.

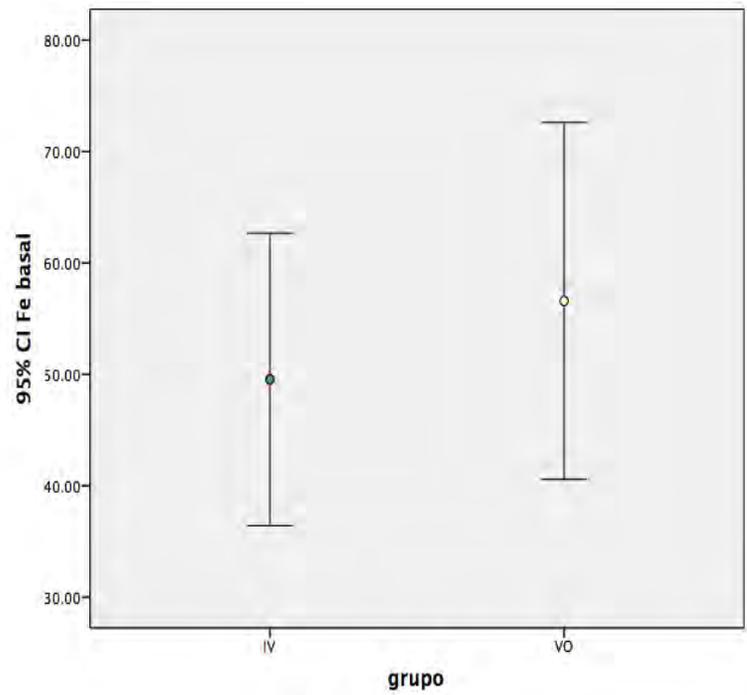
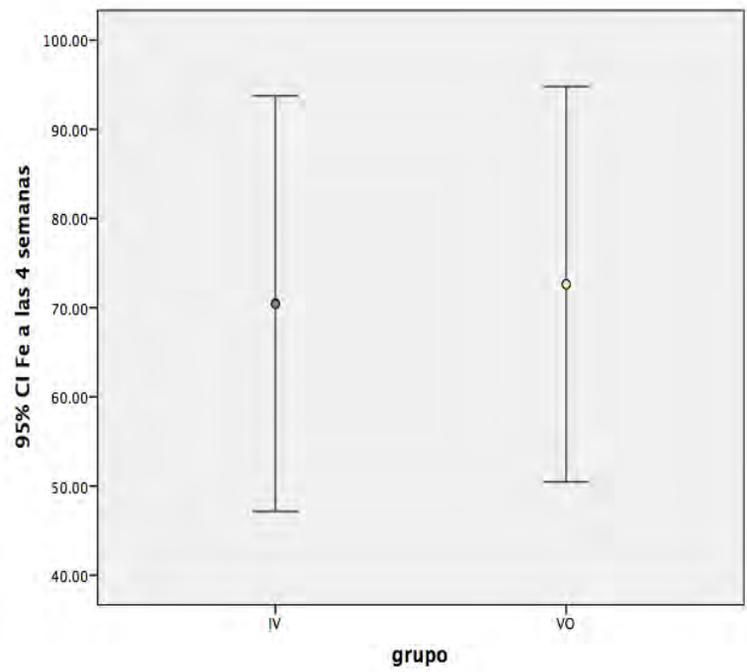


Figura 13. Gráfica de valores de concentración total de hierro posteriores al tratamiento en ambos grupos.



De acuerdo a los datos obtenidos con la evaluación nutricional, de importancia se comenta lo siguiente:

Tabla 5. Datos demográficos nutricionales

Parámetros	Población Total IV Media + DE N= 8	Población Total VO Media + DE N= 6
Edad	38.87 + 18.54	34.16 + 10.94
Talla	155.81 + 7.80	154.33 + 8.45
Peso	59.77 + 11.30	59.21 + 22.43
IMC	24.43 + 2.53	24.73 + 8.20
AIC	19.2 + 3.70	18.71 + 5.67
AEC	12.41 + 2.28	12.1 + 3.75
ACT	31.61 + 5.93	30.81 + 9.36
AEC/ACT	0.393 + 0.01	0.3925 + 0.0180
Grasa Corporal	16.72 + 4.86	17.43 + 11.74
Masa Magra	40.46 + 7.58	39.41 + 11.96
MLG	43.05 + 8.07	41.78 + 12.50
%MG	27.81 + 5.17	27.61 + 10.22
MCC	27.51 + 5.30	26.8 + 8.16
AF BD	4.82 + 0.59	5.03 + 1.27
AF BI	4.75 + 0.518	4.86 + 1.22
AF TR	8.08 + 4.01	6.76 + 1.67
AF PD	4.9 + 1.19	4.96 + 1.42
AF PI	4.88 + 1.27	4.91 + 1.38

En cuanto a los efectos secundarios, 8 de los 18 pacientes, (44%), detectaron algún inconveniente durante el uso del hierro; 5 de ellos del grupo de hierro oral y 3 del hierro intravenoso

Tabla 6. Efectos secundarios con el uso de hierro reportados en ambos grupos

Parámetros	Población Total IV Media N= 9	Población Total VO Media N= 9
Sabor desagradable	2	
Dolor abdominal	1	
Náuseas	1	1
Mareo		1
Cefalea	1	1

Finalmente, en cuanto a los parámetros de aceptación del hierro vía oral los pacientes expresaron lo siguiente, (grupo de 8 pacientes).

Tabla 7. Apreciación de características del hierro oral por los pacientes

Paciente	Sabor	Color	Olor	Textura
1	Bueno	Naranja	Fierro	Líquida
2	Bueno	Rosa	Medicamento	Líquida
3	Amargo	Naranja	Medicamento	Líquida
4	Desagradable	Naranja	Fierro	Líquida
5	Bueno	Rosa	Fierro	Espesa
6	Desagradable	Rosa	Medicamento	Líquida
7	Amargo	Naranja	Medicamento	Líquida
8	Bueno	Rosa	Fierro	Espesa

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Tomando en cuenta los datos demográficos iniciales de ambos grupos de pacientes se puede observar que a excepción del VCM y de la HCM no hay más parámetros que presenten una diferencia significativa entre ambos, por lo que podemos partir de una población considerada como bien aleatorizada.

En cuanto a los datos obtenidos después de la intervención farmacológica a las 4 semanas, se observa que sólo tres parámetros presentaron una diferencia estadísticamente significativa. Estos datos corresponden a los valores de ferritina, ($p=0.016$), VCM, ($p=0.019$) y potasio sérico, ($p=0.029$). Cabe mencionar que sólo la ferritina se consideró dentro del objetivo primario de medición de la eficacia del tratamiento. Para valorar este desempeño en específico se tomaron en cuenta 6 valores en total, ferritina, capacidad de fijación de hierro, porcentaje de saturación de transferrina, hierro sérico total, nivel sérico de hemoglobina y hematocrito. De estos seis parámetros, haciendo un análisis de la diferencia entre los valores basales y los obtenidos después de la intervención medicamentosa, (Δ), el único parámetro que sigue siendo significativo es el de la ferritina, ($p=0.012$).

Con esta información podemos sugerir que la diferencia real que existe entre el uso de hierro intravenoso y el de hierro oral liposomado en los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio no parece estadísticamente representativa.

Es claro que el estudio tiene dos limitantes importantes; el primer lugar, la cantidad de sujetos incluidos, ya que aunque se pudieron conformar dos grupos diferentes con pacientes con características similares, bien aleatorizados, con el mismo número de participantes, parecen ser insuficientes para establecer conclusiones con alto poder estadístico; además, el tiempo de tratamiento, aunque no está bien establecido en las guías de las autoridades en el tema a nivel internacional, puede ser corto, tomando en cuenta que en estudios similares se realiza seguimiento de los pacientes por lapsos de 4 a 10 semanas de tratamiento.

Puntos a favor del estudio son que se trata de un proyecto prospectivo, aleatorizado, controlado, con pacientes a quienes se conoce bien desde meses previos y se dará seguimiento a largo plazo.

Por tal motivo, las conclusiones principales que aporta nuestro estudio, es que con la información recabada podemos determinar que no existe una diferencia significativa estadísticamente entre el uso de hierro intravenoso y hierro oral liposomado en pacientes en diálisis peritoneal con anemia secundaria; tomando en cuenta los puntos comentados podríamos agregar que la información recién comentada se entendería más como una tendencia que como una conclusión final, por tal motivo cabe mencionar que una propuesta a futuro sería la de ampliar la cantidad de pacientes que se incluyan en el estudio, tomar éste como un estudio preliminar y también considerar la ampliación del tiempo de terapia a un mínimo de 8 semanas, todo con la finalidad de darle mayor poder estadístico a las conclusiones obtenidas en este ejercicio.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO: USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL LIPOSOMADO EN PACIENTES CON ANEMIA EN DIÁLISIS PERITONEAL. ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD.

Investigador principal: Dr. Bernardo Moguel González.

Dirección del investigador: Juan Badiano Número 1, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F., México.

Teléfono: 55732911 Ext. 1262.

Investigadores participantes:

Dr. Pável Carrillo Molina.

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.

Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede solicitar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar solo o con usted decida consultarlo para decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de que son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello los prejuicios se cree que continuar con la atención y el tratamiento.
- VIII. La seguridad de que no va a identificar al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso de proporcionar información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esto podría afectar a la disposición para continuar su participación.

Estimado Sr. (a) _____

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez le invita a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento con hierro oral liposomado en pacientes con diálisis peritoneal y comparar los resultados con un grupo control en el que se utilice hierro intravenoso.

La duración del estudio es: 12 semanas (3 meses).

El número aproximado de participantes será: 20 pacientes divididos en dos grupos.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características:

- Es un paciente mexicano.
- Tiene más de 18 años.
- Cuenta con el diagnóstico de enfermedad renal crónica en terapia de sustitución renal con la modalidad de diálisis peritoneal.
- Cuenta con el diagnóstico de anemia secundaria a la enfermedad crónica de base.
- Carece de algún tratamiento reciente o actual para la anemia secundaria.

El tratamiento que será evaluado es: La administración de hierro vía oral liposomado en fórmula de solución en una dosis estándar pre establecida y comparar esta intervención con el uso de una dosis equivalente de hierro intravenoso en una dosis estándar pre establecida.

Su participación en el estudio consiste en: Autorizar al equipo médico y quirúrgico encargado de este protocolo la administración de hierro vía oral o de hierro intravenoso. En el primer caso, usted deberá estar de acuerdo en comprometerse a ingerir la dosis de hierro vía oral establecida por el equipo a cargo de este estudio durante el tiempo adecuado y con las características adecuadas. En el caso que usted sea seleccionado para ser parte del grupo de hierro intravenoso deberá aceptar recibir una dosis de hierro intravenoso en las instalaciones de la clínica de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología, bajo supervisión del equipo de salud a cargo del proyecto. En ambos grupos se deberá aceptar, de igual manera, el uso de eritropoyetina durante el tiempo y la dosis establecida por el equipo responsable.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de lo siguiente:

- En primer lugar, se establecerán los candidatos a recibir el tratamiento en base a hierro en cualquiera de sus modalidades de acuerdo a los criterios establecidos para incluir a los pacientes.
- Se procederá a invitar a los pacientes que cumplan con esos criterios a participar en el estudio.
- Los pacientes que acepten participar se incluirán, de forma aleatoria, en uno de dos grupos de tratamiento; uno de ellos estará formado por la mitad de los participantes y en él estarán pacientes que recibirán hierro vía oral liposomado durante 20 días a una dosis de 20 mg diarios, (dosis total 400 mg). En el segundo grupo, se administrará una única dosis de hierro sacarosa intravenoso en las instalaciones de la clínica de diálisis peritoneal del Instituto Nacional de Cardiología. En ambos grupos, a todos los pacientes se les realizarán exámenes complementarios, como biometría hemática, perfil de hierro completo, electrolitos séricos, PCR, VSG, pruebas de función hepática.
- A las 4 semanas del inicio del tratamiento, cualquiera que sea la modalidad, se realizarán exámenes de control, (los mismos que los de inicio), para poder realizar una comparación en la diferencia de los resultados en ambos grupos.
- Durante el tratamiento administrado, sea cual sea la modalidad, se monitorizarán los efectos secundarios del uso de hierro.
- En la consulta de control se realizará un cuestionario concreto sobre los síntomas y opinión de los pacientes del uso de ambas modalidades de tratamiento.

Las intervenciones propuestas experimentales son: Administración de hierro en dos modalidades, oral liposomado e intravenoso a dos grupos de pacientes con características basales similares.

Las intervenciones incluidas en el estudio que son parte de su tratamiento estándar son: Continuación de tratamiento de sustitución de la función renal que ya utilizan de manera habitual además del uso de agente estimulante de la eritropoyesis.

Las responsabilidades de los participantes incluyen:

- Durante el estudio deberá comprometerse a la utilización adecuada de la dosis y de la frecuencia del hierro vía oral o intravenoso, además de reportar de manera fiable la aparición de síntomas secundarios al uso de hierro en cualquiera de sus modalidades.
- Acudir a su primera consulta de inicio y a la consulta de seguimiento con el fin de llevar a cabo un control adecuado.

RIESGOS E INCONVENIENTES

La administración de hierro en cualquiera de sus modalidades se ha relacionado en muchos casos con la aparición de síntomas secundarios, tales como malestar abdominal, náuseas, vómito, dolor abdominal, pigmentación de encías, reacciones anafilácticas, aumento en susceptibilidad de infecciones.

BENEFICIOS POTENCIALES

Observar una tendencia de no inferioridad en el uso de hierro vía oral liposomado versus hierro intravenoso podría generar beneficios a los pacientes participantes al lograr prescindir de internamientos prolongados o de administraciones de hierro intravenoso que están más relacionados con la presencia de efectos secundarios que el uso de hierro oral. Además, otro beneficio perseguido será mejoría en el estatus de anemia y por lo tanto la disminución de sintomatología y de complicaciones relacionadas con su presencia.

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS

No se realizará ningún cobro o pago por su participación en la investigación.

COMPENSACION

No se prevé ninguna compensación.

ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:

Su participación es totalmente voluntaria. La decisión de participar o no en el estudio sólo le corresponde a usted. Inclusive, si decide participar y posteriormente por algún motivo no puede concluir el estudio, usted es libre de retirarse en cualquier momento. Además, cualquiera que sea el caso, su decisión no afectará de ningún modo la atención futura brindada por el Instituto Nacional de Cardiología.

El tratamiento médico estándar que seguirá llevando es el prescrito por su médico especialista.

ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:

Al terminar el estudio se le podrá recomendar que siga con el tratamiento para la condición de anemia relacionada con enfermedad crónica, de acuerdo a su respuesta al mismo y recibir asesoría en relación al mejor manejo de cualquier tipo de terapia para tratar la anemia secundaria.

Podrá comunicarse con el Dr. Pável Carrillo Molina al teléfono 55732911 ext. 1262 para brindarle información extra acerca de las terapias recibidas en la investigación.

El estudio puede ser terminado en forma prematura si se presentan errores graves con la conducta general del estudio, fallas durante éste, si se encuentra información externa al estudio que muestra evidencia de encontrar diferencia en la eficacia entre los tratamientos en etapas tempranas de la conducción del estudio, así como la consideración ética de que los pacientes no deberían estar expuestos a un tratamiento que sea inseguro, e inferior o inefectivo.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no afectará su relación con el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio

Chavez. Se le informará a tiempo si nueva información es obtenida que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador pueden excluirlo del estudio si usted decide no continuar en el estudio.

El estudio puede ser terminado en forma prematura: Si la mayoría de los pacientes presentan eventos adversos o un apego deficiente a las terapias prescritas respectivamente.

CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre.

El Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cardiología aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética que supervisa este estudio para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice re contactarlo, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrían ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con el Dr. Pável Carrillo Molina en el Instituto Nacional de Cardiología al teléfono 55732911 Ext. 1262.

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.
- Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere coleccionar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.
- Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas:

- | | SÍ
(marque
por favor) | NO
(marque
por favor) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

	SÍ (marque por favor)	NO (marque por favor)
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Autoriza se dé acceso a sus registros médicos para este estudio de investigación y para propósitos regulatorios <u>al grupo de investigadores</u> , sus representantes, los auditores, oficinas regulatorias del estudio, otras agencias gubernamentales de la salud en México y posiblemente otras agencias gubernamentales de la salud en otros países en donde se pueda considerar al procedimiento en estudio para la aprobación de su estandarización?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Ha discutido usted otras opciones de tratamiento con el médico participante en el estudio y entiende usted que otras opciones de tratamiento están a su disposición?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l. <i>Si aplica</i> ¿Entiende que el estudio puede ser suspendido por el patrocinador del estudio en cualquier momento?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Declaración del paciente: Yo, _____ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Si suspendo mi participación, recibiré el tratamiento médico habitual al que tengo derecho en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez y no sufriré perjuicio en mi atención médica o en futuros estudios de investigación. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Puedo obtener los resultados de mis exámenes clínicos si los solicito. Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con el Dr. Pável Carrillo Molina en el Instituto Nacional de Cardiología al teléfono 55732911 ext. 1262. Si usted tiene preguntas sobre sus derechos como participante en el estudio, problemas, preocupaciones o preguntas, obtener información, y ofrecer información que puede hablar con el coordinador del Comité de Ética de Investigación del INC. Debo informar a los investigadores de cualquier cambio en mi estado de salud (por ejemplo, uso de nuevos medicamentos, cambios en el consumo de tabaco) o en la ciudad donde resido, tan pronto como sea posible. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en

el estudio. He tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. Todas las preguntas han sido respondidas a mi satisfacción. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

Nombre del Participante Firma del Participante Fecha

Coloque su huella digital si no sabe escribir

Nombre del representante legal Firma del representante legal Fecha
(si aplica)

Nombre del Investigador Firma del Investigador Fecha
que explicó el documento

Nombre del Testigo 1 Firma del Testigo 1 Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Nombre del Testigo 2 Firma del Testigo 2 Fecha

Relación con el participante: _____

Dirección: _____

Lugar y Fecha: _____

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Horl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group: Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19[Suppl 2]: ii1–ii47, 2004
2. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis* 47[Suppl 3]: S11–S145, 2006
3. Bovy C, Gothot A, Krzesinski JM, Beguin Y: Mature erythrocyte indices: New markers of iron availability. *Haematologica* 90: 549–551, 2005
4. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, Thea A, Martina G, Piga A: Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 65: 1091–1098, 2004
5. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG: Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3070–3080, 2005
6. Parkkinen J, von Bonsdorff L, Peltonen S, Gronhagen-Riska C, Rosenlof K: Catalytically active iron and bacterial growth in serum of haemodialysis patients after i.v. iron saccharate administration. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1827–1834, 2000
7. Kaltwasser JP, Kessler U, Gottschalk R, Stucki G, Moller B: Effect of recombinant human erythropoietin and intravenous iron on anemia and disease activity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28: 2430–2436, 2001
8. Coresh J, Wei GL, McQuillan G et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2001; 161: 1207–1216.
9. Fishbane S, Pollack S, Feldman HI. Iron indices in chronic kidney disease in the National Health and Nutritional Examination Survey 1988-2004. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 57–61.
10. Nissenson AR, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S18–S21.
11. Drueke T, Witko-Sarsat V, Massy Z et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2212–2217.
12. Ahsan N: Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: A single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 9: 664–668, 1998
13. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM: A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1879–1884, 2001
14. Ahsan N, Groff JA, Waybill MA: Efficacy of bolus intravenous iron dextran treatment in peritoneal dialysis patients *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 475–482, 2006 Intravenous Iron in PD Patients Who Receive ESA Therapy 481 receiving recombinant human erythropoietin. *Adv Perit Dial* 12: 161–166, 1996
15. Prakash S, Walele A, Dimkovic N, Bargman J, Vas S, Oreopoulos D: Experience with a large dose (500 mg) of intravenous iron dextran and iron saccharate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 21: 290–295, 2001
16. Sloand JA, Shelly MA, Erenstone AL, Schiff MJ, Talley TE, Dhakal MP: Safety and efficacy of total dose iron dextran administration in patients on home renal replacement therapies. *Perit Dial Int* 18: 522–527, 1998
17. Richardson D, Bartlett C, Jolly H, Will EJ: Intravenous iron for CAPD populations: Proactive or reactive strategies? *Nephrol Dial Transplant* 16: 115–119, 2001

18. Valderrabano F. Erythropoietin in chronic renal failure. *Kidney Int* 1996; 50:1373–91.
19. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (the SLEEPO study). *Am J Kidney Dis* 1999; 34:1089–95.
20. Macdougall IC. Optimizing erythropoietin therapy. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:121–6.
21. Jacobs C, Frei D, Perkins AC. Results of the European Survey on Anaemia Management 2003 (ESAM 2003): current status of anaemia management in dialysis patients, factors affecting epoetin dosage and changes in anaemia management over the last 5 years. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 3):iii3–24.
22. Allegra V, Mengozzi G, Vasile A. Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments. *Nephron* 1991; 57:175–82.
23. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50:1694–9.
24. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(Suppl 2):ii1–47.
25. IV. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(Suppl 1):S182–238.
26. Bárány P, Clyne N, Hylander B, Johansson AC, Simonsen O, Larsson R, et al. Subcutaneous epoetin beta in renal anemia: an open multicenter dose titration study of patients on continuous peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1995; 15:54–60.
27. Nissenson AR, Korbet S, Faber M, Burkart J, Gentile D, Hamburger R, et al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1517–29.
28. Nyvad O, Danielsen H, Madsen S. Intravenous iron-sucrose complex to reduce epoetin demand in dialysis patients. *Lancet* 1994; 344:1305–6.
29. Macdougall IC, Davies ME, Hutton RD, Cavill I, Lewis NP, Coles GA, et al. The treatment of renal anaemia in CAPD patients with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:950–5.
30. Ahsan N. Infusion of total dose iron versus oral iron supplementation in ambulatory peritoneal dialysis patients: a prospective, crossover trial. *Adv Perit Dial* 2000; 16:80–4.
31. Macdougall IC. Optimizing erythropoietin therapy. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:121–6.
32. Chandler GH. Intravenous iron hydroxy saccharate: establishing the optimum dose [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2001; 8:217.
33. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK, Kaupke CJ, Lim V, Wish J. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:529–34.
34. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:464–70.
35. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:377–81.
36. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:869–76.
37. Grasbeck R, Kouvonon I, Lundberg M, Tenhunen R. An intestinal receptor for heme. *Scand J Haematol* 1979; 23:5–9.
38. Hallberg L, Ryttinger L, Solvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl* 1966; 459:3–10.
39. Spinowitz BS, Schwenk MH, Jacobs PM, Bolton WK, Kaplan MR, Charytan C, et al. The safety and efficacy of ferumoxytol therapy in anemic chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2005; 68:1801–7.
40. Hallberg L, Hulten L, Gramatkovski E. Iron absorption from the whole diet in men: how effective is the regulation of iron absorption? *Am J Clin Nutr* 1997; 66:347–56.
41. Grasbeck R, Kouvonon I, Lundberg M, Tenhunen R. An intestinal receptor for heme. *Scand J Haematol* 1979; 23:5–9.

42. Hallberg L, Ryttinger L, Solvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand Suppl* 1966; 459:3–10.
43. Domoto DT, Martin KJ. Failure of CAPD patients to respond to an oral iron absorption test. *Adv Perit Dial* 1992; 8:102–4.
44. Bastani B, Islam S, Boroujerdi N. Iron absorption after single pharmacological oral iron loading test in patients on chronic peritoneal dialysis and in healthy volunteers. *Perit Dial Int* 2000; 20:662–6.
45. Richardson D, Bartlett C, Jolly H, Will EJ. Intravenous iron for CAPD populations: proactive or reactive strategies? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:115–19.
46. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:664–8.
47. Ahsan N. Infusion of total dose iron versus oral iron supplementation in ambulatory peritoneal dialysis patients: a prospective, crossover trial. *Adv Perit Dial* 2000; 16:80–4.
48. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; 72:413–17.
49. Fishbane S, Goreja MAJ, Maesaka JK. Reduced nPCR in patients with gastrointestinal side effects due to ferrous sulfate [Abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:248A.
50. Feldman HI, Santanna J, Guo W, Furst H, Franklin E, Joffe M, et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:734–44.
51. Nissenson AR, Berns JS, Sakiewicz P, Ghaddar S, Moore GM, Schleicher RB, et al. Clinical evaluation of heme iron polypeptide: sustaining a response to rHuEPO in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:325–30.
52. Koch KM, Bechstein PB, Fassbinder W, Kaltwasser P, Schoeppe W, et al. (1976) Occult blood loss and iron balance in chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 12:362–369.
53. Lindsay RM, Burton JA, King P, Davidson JF, Boddy K, et al. (1973) The measurement of dialyzer blood loss. *Clin Nephrol* 1:24–28.
54. Goch J, Birgegard G, Danielson BG, Wikstrom B (1996) Iron absorption in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis and in healthy volunteers measured with a simple oral iron load test. *Nephron* 73:403–406.
55. Eschbach JW, Adamson JW (1999) Iron overload in renal failure patients: changes since the introduction of erythropoietin therapy. *Kidney Int Suppl* 69:S35–43.
56. Weiss G, Goodnough LT (2005) Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 352:1011–1023.
57. Carrera F, Lok CE, de Francisco A, Locatelli F, Mann JF, et al. (2010) Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant* 25:4009–4017.
58. Deicher R, Horl WH (2003) Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12:139–143.
59. Macdougall IC (2008) Novel erythropoiesis-stimulating agents: a new era in anemia management. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:200–207.
60. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T (2010) Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 116:4754–4761.
61. Horl WH (2013) Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 9: 291–301.
62. Feldman HI, Santanna J, Guo W, Furst H, Franklin E, et al. (2002) Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13: 734–744.
63. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG (2005) Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: 3070–3080.
64. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, et al. (2004) Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 15:1623–1632.
65. Horl WH (2007) Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18:382–393.
66. Nairz M, Schroll A, Sonnweber T, Weiss G (2010) The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 12:1691–1702.

67. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snyderman DR, et al. (2004) Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis* 38:1090–1094.
68. Vaziri ND (2013) Understanding iron: promoting its safe use in patients with chronic kidney failure treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 61:992–1000.
69. Litton E, Xiao J, Ho KM (2013) Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 347:f4822.
70. Sturm G, Lamina C, Zitt E, Lhotta K, Lins F, et al. (2010) Sex-specific association of time-varying haemoglobin values with mortality in incident dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 25:2715–2722.
71. Zitt E, Lamina C, Sturm G, Knoll F, Lins F, et al. (2011) Interaction of time-varying albumin and phosphorus on mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:2650–2656.
72. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, et al. (2014) Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* doi: 10.1038/ki.2014.275. [Epub ahead of print].
73. Horl WH (2005) Anemia and its treatment in peritoneal dialysis patients. *Wien Klin Wochenschr* 117 Suppl 6:69–72.
74. Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, et al. (2013) Variation in intravenous iron use internationally and over time: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 28:2570–2579.
75. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL (2013) Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 61:44–56.
76. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, et al. (2008) Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 74:791–798.
77. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, et al. (2013) Infection Risk with Bolus versus Maintenance Iron Supplementation in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 24:1151–1158.
78. Kshirsagar AV, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, et al. (2013) Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in hemodialysis patients. *PLoS One* 8:e78930.
79. Macdougall IC, Geisser P (2013) Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iran J Kidney Dis* 7:9–22.
80. Fell LH, Zawada AM, Rogacev KS, Seiler S, Fliser D, et al. (2014) Distinct immunologic effects of different intravenous iron preparations on monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 29:809–822.
81. Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, Schroll A, Eder S, et al. (2011) Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 26:977–987.
82. Gupta A, Zhuo J, Zha J, Reddy S, Olp J, et al. (2010) Effect of different intravenous iron preparations on lymphocyte intracellular reactive oxygen species generation and subpopulation survival. *BMC Nephrology* 11:16–20.
83. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S (2013) The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med* 65:1174–1194.
84. Weiss G, Kronenberg F (2014) Intravenous iron administration: new observations and time for the next steps. *Kidney Int*. In press.
85. Oexle H, Kaser A, Most J, Bellmann-Weiler R, Werner ER, et al. (2003) Pathways for the regulation of interferon-gamma-inducible genes by iron in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 74:287–294.
86. Weiss G, Meusburger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, et al. (2003) Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 64:572–578.
87. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.*, Suppl. 2:279–335.

88. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, et al. (2004) Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 65:1091–1098.
89. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, Betti S, Harrison C, et al. (2011) Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:77–83.
90. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, et al. (2012) Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: a MRI study. *Am J Med* 125:991–999.
91. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM (2009) Ferritin for the clinician. *Blood Rev* 23:95–104.
92. Thomas C, Thomas L (2005) Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 11:14–23.
93. Meuwese CL, Snaedal S, Halbesma N, Stenvinkel P, Dekker FW, et al. (2011) Trimestral variations of C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha are similarly associated with survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 26:1313–1318.
94. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N (2002) Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis* 40:1005–1012.
95. Brewster UC, Perazella MA (2004) Intravenous iron and the risk of infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 17:57–60.
96. Nairz M, Schleicher U, Schroll A, Sonnweber T, Theurl I, et al. (2013) Nitric oxide-mediated regulation of ferroportin-1 controls macrophage iron homeostasis and immune function in *Salmonella* infection. *J Exp Med* 210:855–87343.
97. van Asbeck BS, Marx JJ, Struyvenberg A, Verhoef J (1984) Functional defects in phagocytic cells from patients with iron overload. *J Infect* 8:232–240.
98. Sengoelge G, Kletzmayer J, Ferrara I, Perschl A, Horl WH, et al. (2003) Impairment of transendothelial leukocyte migration by iron complexes. *J Am Soc Nephrol* 14:2639–2644.
99. Patruta SI, Edlinger R, Sunder-Plassmann G, Horl WH (1998) Neutrophil impairment associated with iron therapy in hemodialysis patients with functional iron deficiency. *J Am Soc Nephrol* 9:655–663.
100. Deicher R, Ziai F, Cohen G, Mullner M, Horl WH (2003) High-dose parenteral iron sucrose depresses neutrophil intracellular killing capacity. *Kidney Int* 64:728–736.
101. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, et al. (2000) Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11:530–538.
102. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C (1993) Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 64:95–100.
103. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D (1995) Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 10:377–381.
104. Seifert A, von Herrath D, Schaefer K (1987) Iron overload, but not treatment with desferrioxamine favours the development of septicemia in patients on maintenance hemodialysis. *Q J Med* 65:1015–1024.
105. Tielemans CL, Lenclud CM, Wens R, Collart FE, Dratwa M (1989) Critical role of iron overload in the increased susceptibility of haemodialysis patients to bacterial infections. Beneficial effects of desferrioxamine. *Nephrol Dial Transplant* 4:883–887.
106. Boelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML, Matthys EG, Gordts BZ, et al. (1990) Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 5:130–134.
107. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M (1998) EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 9:869–876.
108. Stevens PE (2012) Anaemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? *J Ren Care* 38 Suppl 1:67–77.
109. Kshirsagar AV, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayr WC, et al. (2013) Intravenous iron supplementation practices and short-term risk of cardiovascular events in hemodialysis patients. *PLoS One* 8:e78930.
110. Macdougall IC, Geisser P (2013) Use of intravenous iron supplementation in chronic kidney disease: an update. *Iran J Kidney Dis* 7:9–22.

111. Fell LH, Zawada AM, Rogacev KS, Seiler S, Fliser D, et al. (2014) Distinct immunologic effects of different intravenous iron preparations on monocytes. *Nephrol Dial Transplant* 29:809–822.
112. Sonnweber T, Theurl I, Seifert M, Schroll A, Eder S, et al. (2011) Impact of iron treatment on immune effector function and cellular iron status of circulating monocytes in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 26:977–987.
113. Gupta A, Zhuo J, Zha J, Reddy S, Olp J, et al. (2010) Effect of different intravenous iron preparations on lymphocyte intracellular reactive oxygen species generation and subpopulation survival. *BMC Nephrology* 11:16–20.
114. Koskenkorva-Frank TS, Weiss G, Koppenol WH, Burckhardt S (2013) The complex interplay of iron metabolism, reactive oxygen species, and reactive nitrogen species: Insights into the potential of various iron therapies to induce oxidative and nitrosative stress. *Free Radic Biol Med* 65:1174–1194.
115. Weiss G, Kronenberg F (2014) Intravenous iron administration: new observations and time for the next steps. *Kidney Int*. In press.
116. Oexle H, Kaser A, Most J, Bellmann-Weiler R, Werner ER, et al. (2003) Pathways for the regulation of interferon-gamma-inducible genes by iron in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 74:287–294.
117. Weiss G, Meusbürger E, Radacher G, Garimorth K, Neyer U, et al. (2003) Effect of iron treatment on circulating cytokine levels in ESRD patients receiving recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 64:572–578.
118. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2:279–335.
119. Canavese C, Bergamo D, Ciccone G, Longo F, Fop F, et al. (2004) Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 65:1091–1098.
120. Ferrari P, Kulkarni H, Dheda S, Betti S, Harrison C, et al. (2011) Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6:77–83.

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Pável Carrillo Molina
Candidato para el Grado de
Especialista en Nefrología

Tesis: USO DE HIERRO INTRAVENOSO VERSUS HIERRO ORAL LIPOSOMADO EN
PACIENTES CON ANEMIA EN DIÁLISIS PERITONEAL. ESTUDIO DE NO
INFERIORIDAD

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Saltillo, Coahuila, el 14 de Noviembre de 1985, hijo de Dora Elizabeth Molina Guerrero y Sergio Manuel Carrillo Arredondo.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Coahuila, grado obtenido Médico General en 2009 con mención honorífica, primer lugar en la generación. Egresado de especialidad en Medicina Interna en Hospital Universitario de Monterrey en 2010-2014.

Experiencia Profesional: Residente de Medicina Interna en Hospital Universitario de Monterrey de 2010 a 2014 y como Residente de Nefrología de 2014 a la fecha.