



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
MEDICINA INTERNA**

**«CARACTERIZACIÓN Y PREVALENCIA DE ANEMIA POR
DEFICIENCIA DE HIERRO MEDIANTE FERRITINA EN SUJETOS CON Y
SIN ENFERMEDAD RENAL EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO»**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. HÉCTOR MONTERO BUENROSTRO**

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**ASESOR DE TESIS
DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2018



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.

INDICE

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS.....	IV
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	V
INTRODUCCIÓN.....	6
RESUMEN ESTRUCTURADO.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	27
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	27
POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	27
METODOLOGÍA.....	27
C. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN.....	28
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS.....	29
RESULTADOS:.....	32
DISCUSIÓN.....	38

CONCLUSIÓN.....	40
REFERENCIAS.....	41

AGRADECIMIENTOS.

A Dios por darme la sabiduría y salud necesaria para vivir cada parte de mi vida.

A mis padres Héctor y Rosa Nelly que con tanto amor y sacrificio me inculcaron los valores necesarios para lograr mis metas en un ambiente de amor, esperanza y honestidad, siempre apoyando mis decisiones y dando consejos a tiempo, sin duda los mejores padres que me pudieron tocar.

A mi esposa Vanessa con quien con mucho entusiasmo, amor y sacrificio iniciamos esta aventura, siempre apoyandome en los mejores y peores momentos de la mano en este barco.

A mis hijos Sebastian y Marian, motor de mi vida, su inocencia y comprensión de las circunstancias a tan corta edad me hacen salir adelante día a día, sin duda la razón de mi vida.

A mi hermano Rubén por darme palabras y consejos cuando las necesité, por ser el mejor hermano que pude tener y mostrarme que a pesar de todo las cosas se logran.

A los doctores, Guillermo y Pilar por creer en mi e impulsarme a salir adelante día a día y por todo el apoyo en todos los sentidos que me han brindado desde el primer día que iniciamos este proyecto.

A cada uno de los integrantes de mi familia que con la unión y el amor que nos inculcaron desde pequeños vamos saliendo adelante a pesar de todas las adversidades.

Al Dr. Rogelio Zapata, gran amigo y excelente profesor que supo transmitir el amor a la medicina interna, a estar al pendiente de los pacientes y sobre todo preocuparse y comprometerse en el crecimiento de los residentes a pesar de la carga de trabajo que tiene, gracias maestro!

A mis compañeros de carrera, con quienes compartí esta experiencia, grandes amigos que siempre llevaré en mi corazón.

A mi casa, Hospital General de México, sin duda, cuna de la medicina en México, gran institución que alberga a miles de pacientes quienes incondicionalmente ponen en nuestras manos sus vidas y esperanzas.

A mi gran querido maestro, Dr. Eduardo González Valadez, quien desde el primer momento creyó en mí y me impulsó a ser mejor persona, su generosidad y humildad ejemplar fue un gran ejemplo para seguir adelante día a día.

Glosario de Términos

Hb.- hemoglobina

Rets. reticulocitos

Hto. Hematocrito

VCM.- Volumen corpuscular medio

CMHC.- Concentración media de Hemoglobina corpuscular

HCM.- Hemoglobina corpuscular media

ADE.- Ancho de distribución eritrocitario

VPM.- volumen plaquetario medio

ERC.- Enfermedad renal crónica

PCR.- proteína C Reactiva

Leucos.- leucocitos

Plq- plaquetas

EPO- eritropoyetina

Ft- ferritina

PTH- paratohormona

IST- índice de saturación de transferrina

STfR- receptor soluble de transferrina

STfR/logFt índice de receptor soluble de transferrina- ferritina

TNFa factor de necrosis tumoral alfa

IFN g interferón gamma

INTRODUCCIÓN

La anemia constituye un síndrome importante en la atención de los pacientes de Medicina Interna, ya que tiene gran repercusión clínica que muchas veces puede tener consecuencias graves, así como, la frecuencia con la que se presenta en nuestro servicio de hospitalización.

La anemia a través del tiempo se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial con el desarrollo de consecuencias significativas que tienen un impacto importante a nivel social, económico y en el estado de salud de la población (1)

A través del tiempo la medición de hemoglobina se ha considerado como el principal indicador de anemia, sin embargo, la medida aislada de este parámetro no es suficiente para determinar la causa de la misma ya que puede originarse por diversas causas, de las cuales la más significativa y común a nivel mundial es la deficiencia de hierro, puesto que se ha documentado que hasta un 50% de la población con anemia cuenta con esta causa; Se sabe que la proporción de los pacientes con anemia es variada, debido a que en parte, se ve influenciada por diversos factores como el área demográfica así como las condiciones locales e incluso características de la población. La anemia carencial es causada también por la deficiencia de micronutrientes tales como ácido fólico, riboflavina, vitamina A, vitamina B12, infecciones agudas y crónicas como ejemplo tenemos la malaria, neoplasias, tuberculosis o infección por VIH. Así mismo, se han descrito anemias secundarias a desordenes genéticos heredados o adquiridos que afectan la síntesis de hemoglobina y la producción de los glóbulos rojos. (1,2)

La anemia es definida como la disminución de la concentración de hemoglobina, el hematócrito, y/o el número de glóbulos rojos, por debajo de los valores considerados normales para la edad, el género y la altura a la que se habita (3).

La Organización Mundial de Salud la define con niveles de hemoglobina < a 12 g/dL en mujeres y < 14g/dL en hombres. (1) Es el desorden hematológico más frecuentemente visto en la práctica médica. Existen diversos factores de riesgo bien descritos para desarrollar dicha entidad, tales como los extremos de la edad, el género femenino, embarazo y lactancia. La causa más común a nivel mundial es la deficiencia de hierro. (2)

CLASIFICACION DE LA ANEMIA DE LA OMS	
GRADO I - LEVE	10-13 Mg/dL
GRADO II – MODERADA	8- 9.9 mg/dL
GRADO III – GRAVE	6- 7.9 mg/dL
GRADO IV- GRAVE	< 6 mg/dL

Tabla 1. Clasificación de anemia por severidad OMS.

Los datos clínicos que se presentan son resultado del daño tisular secundario a la baja liberación de oxígeno, entre las cuales se encuentran: debilidad, fatiga, falta de concentración, disnea, taquicardia, así como causa de insuficiencia cardíaca y aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares. (4)

En pacientes pediátricos se ha documentado el desarrollo de alteraciones mentales y motoras, en mayor relación con la severidad de la anemia; así como el aumento en el desarrollo de parto prematuro, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad materna. (5)

La sobrevida en los pacientes con anemia ha ido cambiando a través del tiempo, esto ha requerido, una comprensión adecuada de la epidemiología de las diversas causas de la misma. (6)

Los mecanismos por los cuales se desarrolla la anemia son múltiples. Por lo tanto, es necesario un abordaje metodológico para lograr la determinación de la causa y así lograr un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico.

Epidemiología

La anemia es un problema de salud pública que afecta a países desarrollados y subdesarrollados con consecuencias severas tanto para la salud como para el

desarrollo social y económico, es una condición que puede ocurrir en todas las etapas de la vida (7).

La prevalencia de la anemia es mayor en personas con estatus socioeconómico bajo, bajo peso y mujeres que están o recientemente han estado embarazadas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30% de la población mundial presenta anemia. (1)

En México de acuerdo con la base global de datos sobre anemia de la OMS en 2012 la frecuencia de esta entidad de acuerdo a género y grupos etarios fue la siguiente:

- Niños de 0-5 años 23.7%
- Mujeres de 12-14.9 años 8.2-14.4%
- Mujeres de 15 a 44.99 años 15.6%
- Hombres de 15 a 59.9 años 5.3%(1)

El 20% de los ingresos hospitalarios de las personas adulta mayor se relacionan con anemia. La deficiencia de hierro es probablemente la alteración hematológica más frecuente a nivel mundial, afectando aproximadamente el 30% de la población; la probabilidad de presentar anemia por deficiencia de hierro se incrementa a un 60% en embarazadas y 80% en mujeres con alteraciones en la menstruación. Debe señalarse que el 75% de todas las anemias hospitalarias son causadas por deficiencia de hierro o anemia de las enfermedades crónicas (8)

Clasificación:

Existen numerosas propuestas para clasificar las anemias, una forma bien descrita es utilizar el recuento reticulocitario para obtener dos grandes divisiones:

1- Defectos en la producción (Hipo regenerativas)

2- Acelerada destrucción o pérdidas agudas (Regenerativas).(8)

HIPO REGENERATIVAS	REGENERATIVAS
- Defecto en la producción.	- Acelerada destrucción o pérdidas agudas.
-	-
- Reticulocitos son < de 50 x 10 a la 9 /L	- Reticulocitos son > de 50 x 10 a la 9 /L

TABLA 2. Clasificación general de las anemias.

En términos generales las más frecuentes son las anemias carenciales. El volumen corpuscular medio indica un defecto de la maduración nuclear o un defecto en la síntesis de hemoglobina. En el defecto de maduración existe un impedimento en la división celular con una concentración de hemoglobina intracelular normal que se logra en un menor número de divisiones resultando en macrocitosis. En el defecto de la síntesis de hemoglobina la serie roja inmadura se divide mayor cantidad de veces durante el proceso de la baja producción de hemoglobina resultando en microcitosis. (8)

Un abordaje cinético es útil para examinar el mecanismo causal que produce el descenso de hemoglobina; de este modo podremos intuir que la causa de la anemia es por aumento en la pérdida de eritrocitos, aumento de la destrucción de los eritrocitos, o bien disminución de producción de eritrocitos. (2)

El aumento en la pérdida de eritrocitos puede ser consecuencia de un sangrado agudo o crónico, por diversas causas que podemos documentar en pacientes de Medicina Interna del Hospital General de México tales como lesiones traumáticas, alteraciones de la menstruación, hematemesis, hematuria, melena, sin embargo, también puede haber pérdidas que no son macroscópicas. (2)

El descenso de la producción de glóbulos rojos puede ser causado por deficiencias nutricionales u hormonales que son necesarias para tener una eritropoyesis adecuada o también por alteraciones en médula ósea. La deficiencia de hierro, folato, vitamina B12 son los clásicos ejemplos de deficiencias nutricionales causantes de anemia. (9)

Las hormonas también juegan un papel importante en la regulación de la eritropoyesis; en este contexto se encuentran los pacientes con enfermedad renal crónica que pueden desarrollar anemia debido a que el riñón pierde la capacidad

de producir los niveles adecuados de eritropoyetina para mantener una eritropoyesis eficaz; algunas otras deficiencias hormonales pueden causar anemia, de las más conocidas son el hipotiroidismo y el hipogonadismo. La disminución de la producción de glóbulos rojos también puede ser producto de supresión en la producción de la médula ósea secundario a tratamientos con quimioterapia, radioterapia, o enfermedades que afectan directamente la médula ósea como los síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica o infiltración tumoral. (10)

La clasificación morfológica se basa en la medición de los índices eritrocitarios: volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CMHG) como se muestra en la tabla 3.

	MICROCITICAS	NORMOCITICAS	MACROCITICAS
Hb	H 14 M 12	H 14 M 12	H 14 M 12
HCM	<28 pg/h	28-33 pg/h	>33 pg/h
VCM	<80 fl	80-96 fl	>96 fl

TABLA 3. Clasificación de la anemia según el VCM y HCM.

Anemia por deficiencia de hierro:

La deficiencia de hierro afecta alrededor de 2 billones de personas alrededor del mundo y continúa siendo la principal causa de anemia tal como se ha descrito anteriormente, principalmente en la población más vulnerable como niños, adultos mayores, así como mujeres embarazadas. (11)

Homeostasis del hierro.

El hierro es un componente esencial de la hemoglobina, eritrocitos y de la mioglobina en el músculo que contienen alrededor del 60% del hierro corporal total; es parte importante para el adecuado funcionamiento de diversos

mecanismos celulares, tales como procesos enzimáticos, síntesis de ADN y generación de energía por parte de las mitocondrias. (12)

El cuerpo de una persona adulta contiene cerca de 3 a 5 g de hierro; los requerimientos diarios de hierro son de 20-25 mg para lograr una producción adecuada de glóbulos rojos y un adecuado metabolismo celular, esto toma importancia si se toma en cuenta que la ingesta diaria es limitada ya que se consume aproximadamente de 1-2 mg por día por lo que es necesario utilizar otras fuentes para mantener la homeostasis del hierro como el reciclaje de eritrocitos viejos llevado por los macrófagos, intercambio de hierro en las enzimas relacionadas con el metabolismo del hierro y en los depósitos de hierro. (13) Resulta interesante saber que cerca de 1-2 mg de hierro se pierden diariamente como resultado de la menstruación en las mujeres, sudoración, descamación de la piel y excreción de orina. Debido a que el hierro no cuenta con un sistema de regulación en su excreción, la ingesta diaria, la absorción intestinal y el reciclaje de hierro debe estar firmemente regulado para lograr una adecuada homeostasis. (13)

El hierro proveniente de la dieta está disponible de 2 formas ampliamente conocidas: el hierro hemo y el hierro no hemo. El hierro complejo o hierro hemo, también llamado hierro ferroso se encuentra en la hemoglobina en la forma hemo, cuya principal fuente proviene principalmente de los alimentos de origen animal, tales como las carnes rojas, aves, y alimentos provenientes del mar; por otra parte, el hierro no hemo o hierro férrico, proviene principalmente de una dieta vegetariana principalmente en el té negro, cacao, cereales, fruta deshidratada etc. El hierro hemo contribuye aproximadamente del 10 al 15% del hierro total en las poblaciones carnívoras y este cuenta con mejor absorción con una tasa del 15-35% más que el hierro no hemo, por lo que contribuye más del 40% de la absorción total de hierro. (14)

La hepcidina, un polipéptido descubierto en el 2001 es secretada por los hepatocitos principalmente, este, participa de manera importante en la disponibilidad del hierro en los tejidos. Sin embargo es conocido que la secreción

de hepcidina también es llevada a cabo por algunas otras células como macrófagos y adipocitos, así como otros órganos como el corazón y los riñones. (15) La hepcidina viaja en el plasma, unida principalmente a albúmina y α 2-macroglobulina y es excretada vía renal. Su principal función es controlar la expresión de superficie de FPN1 unida a proteínas y es así como es eliminada por los lisosomas; la FPN1 es la única proteína conocida que exporta hierro, por lo que después de su degradación, los enterocitos, macrófagos y hepatocitos ya no puede exportar hierro debido a que se encuentra almacenado en estas células. (16) Una hormona llamada eritroferrona, fue identificada en 2014, la cual es producida por los eritroblastos que son mediados por la eritropoyetina y se encarga de la supresión de hepcidina durante la eritropoyesis. (12)

La expresión de hepcidina aumenta en respuesta al aumento de niveles tisulares de hierro en la circulación y en personas con datos de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis, por otro lado, se inhibe cuando hay aumento de la eritropoyesis, deficiencia de hierro e hipoxia tisular en respuesta a las señales que se originan en la médula ósea, hígado, adipocitos y probablemente tejido muscular. (17)

El aumento en los niveles de hepcidina que son inducidos por citocinas inflamatorias, principalmente la interleucina-6, resulta en el secuestro de hierro y en consecuencia un suministro reducido del mismo, situación que ocurre en la anemia que se presenta en la enfermedad crónica. (18)

En la población en general los niveles de hepcidina son más bajos en niñas y mujeres jóvenes y son mayores en mujeres después de la menopausia; las fluctuaciones en los niveles de hepcidina tienen una asociación directa con la ferritina. Cuando existe deficiencia de hierro la hepcidina se encuentra suprimida, siendo este un mecanismo adaptativo a la falta de hierro, facilitando así la absorción de hierro y manteniendo las reservas de hierro del organismo. (11)

Para el diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro y estatus de hierro se utilizan parámetros bioquímicos ampliamente conocidos; la ferritina sérica es el test con mayor sensibilidad y especificidad y el más utilizado para la identificación de deficiencia de hierro, sus niveles están disminuidos en pacientes con

deficiencia de hierro;por otro lado la saturación de transferrina por debajo del 16% indica que la suplementación con hierro es insuficiente para mantener una eritropoyesis normal.(11)

Diagnóstico.

En el laboratorio, se disponen de diversos marcadores hematimétricos y bioquímicos, cuyo uso combinado, pueden facilitar la tarea y permitirnos el diagnóstico de la deficiencia de hierro en la mayoría de los casos.

El diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro en los pacientes con datos de inflamación dificulta el diagnóstico de la deficiencia de hierro y en muchos casos, no es posible determinar la etiología con estudios de laboratorio básicos de hierro. La ferritina con valores altos significativos se utiliza para definir anemia por deficiencia de hierro acompañada de un proceso inflamatorio siendo aparentemente un buen predictor los niveles de ferritina por debajo de 100 mcg/L. (19) Se ha propuesto que valores por arriba de este se asocia a tener condiciones patológicas adyacentes, así como niveles por debajo de 300 mcg/L en pacientes con falla cardiaca o enfermedad renal crónica con saturación de transferrina < a 30%. (20)

El estudio de los depósitos de hierro por medio del aspirado de médula ósea es considerado como el gold standard para el diagnóstico de la deficiencia de hierro ya que no se ve afectado por procesos inflamatorios y cuenta con alta especificidad, sin embargo, debido a que es un procedimiento invasivo, doloroso y a que se ve influenciado por el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis, no es utilizado de manera rutinaria. (21)

Actualmente disponemos de una serie de marcadores hematológicos y bioquímicos los cuales son diferentes en cuanto a su significado, disponibilidad, ventajas, inconvenientes y capacidad diagnóstica que nos pueden ser útiles a la hora de determinar el estatus férrico de un paciente.

Volumen Corpuscular medio (VCM). Refleja el volumen medio de los eritrocitos circulantes, se consideran valores normales de 80 a 100 fL. Es de fácil acceso, bajo costo y universalmente disponible. Nos permite clasificar las anemias en microcíticas, normocíticas o macrocíticas. Tiene el inconveniente de que su valor desciende también en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías como la talasemia y anemia sideroblástica, además, se ve influenciado por el almacenamiento de la muestra. Posee una alta sensibilidad en el diagnóstico de la deficiencia de hierro establecida y es útil para monitorizar el efecto de tratamiento; sin embargo, no es válido para valorar cambios agudos en la disponibilidad de hierro secundario al tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis. (21)

La hemoglobina corpuscular media (HCM) refleja la cantidad media de hemoglobina en los eritrocitos circulantes, se consideran valores normales de 20 a 35 pg. Al igual que el VCM es un parámetro accesible, disponible y de bajo costo, que nos permite clasificar las anemias en hipocrómicas, normocrómicas e hipercrómicas, sus valores descienden no solo en la deficiencia de hierro, sino también, en enfermedades crónicas, hemoglobinopatías, aunque se afecta menos por el almacenamiento de la muestra que el VCM. (22)

Ancho de distribución eritrocitaria (ADE). Se refiere a la dispersión del tamaño de los eritrocitos. Es un parámetro de bajo costo, universalmente disponible, que nos permite estimar el grado de anisocitosis. Un ADE elevado es característico en la deficiencia de hierro, sin embargo, también puede encontrarse elevado en crisis reticulocitarias, durante el tratamiento de anemia ferropénica. Un aumento del ADE puede sugerir una deficiencia de hierro incluso antes de que aparezca la anemia. Este parámetro es muy útil para diferenciar la anemia por deficiencia de hierro (ADE elevado) de la talasemia (ADE normal). (21)

El recuento de plaquetas es un parámetro también de bajo costo con alta disponibilidad que nos puede orientar a la deficiencia de hierro, ya que ésta suele acompañarse de trombocitosis (> 450 000) como respuesta a la estimulación

moderada de la médula ósea por la eritropoyetina (EPO) liberada endógenamente en respuesta a la anemia o administrada de forma exógena en ausencia de un adecuado aporte de hierro de tal manera que si un paciente presenta anemia microcítica y trombocitosis nos sugiere deficiencia de hierro; sin embargo también puede ser causa de trombocitosis ciertos procesos inflamatorios tales como sepsis, cirugía mayor, traumatismos, reacciones alérgicas, procesos neoplásicos, leucemias, policitemia etc. (12,21)

La ferritina (Ft) es la principal proteína de almacenamiento de hierro, sus concentraciones normales son de 15 – 300 ng/mL. La determinación de ferritina plasmática es un test universalmente disponible y bien estandarizado. En ausencia de inflamación, es el test que mejor se correlaciona con los depósitos de hierro; sin embargo, al ser una proteína de fase aguda, sus niveles aumentan en inflamación aguda o crónica, neoplasias, hepatopatías; situaciones en que su determinación pierde significado diagnóstico. Sus niveles también aumentan con la edad. Una Ft <30 ng/mL define una deficiencia de hierro con una sensibilidad del 92%, y una especificidad de 98%. (23) En presencia de inflamación, una Ft de 50-100 ng/mL es sugestiva de déficit de hierro, valores <200 ng/mL en pacientes en terapia sustitutiva de la función renal con diálisis. No obstante, los niveles de Ft no son útiles para predecir la respuesta a agentes estimuladores de la eritropoyesis. (22)

El índice de saturación de la transferrina (IST) es el cociente entre el hierro sérico y la capacidad total de unión de hierro a la transferrina y sus valores normales oscilan entre el 20% y el 50%. Al ser la transferrina la principal proteína transportadora de hierro en el plasma, esta se encarga de medir el hierro disponible para la eritropoyesis. (24)

Es un test universalmente disponible y bien estandarizado, aunque presenta el inconveniente de estar influenciado por la alta variabilidad en el hierro sérico y la transferrina (proteína de fase aguda negativa). Un IST <16% sugiere deficiencia de hierro. En presencia de inflamación, se aconseja subir el nivel de corte IST a <20%. (25)

Para el diagnóstico de la deficiencia de hierro se recomienda la determinación Conjunta de ferritina, % HRC o CHr. (24)

Receptor soluble de la transferrina (sTfR). El sTfR en suero es un fragmento derivado de la proteólisis del receptor de la transferrina de las membranas celulares, siendo sus valores normales de 0.76 – 1.76 mg/L. Refleja deficiencia de hierro tisular inversamente, la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis, pero también puede afectarse con un aumento de la actividad eritropoyética como en anemia hemolítica, leucemia linfocítica crónica y tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis. (22)

En la deficiencia de hierro aumenta la síntesis del receptor de transferrina con el correspondiente incremento de los niveles de sTfR, por lo que se considera que niveles elevados de sTfR son diagnósticos de deficiencia de hierro con sensibilidad 86% y especificidad 75%. Presenta la ventaja de que sus niveles no están influenciados (o muy poco) por la presencia de inflamación, pero su determinación es de alto costo y no está universalmente disponible. (26)

El Índice de ferritina (sTfR/logFt). Es la relación entre el nivel de sTfR y el logaritmo de la concentración sérica de ferritina (valor normal <1); siendo este cociente directamente proporcional al déficit tisular en pacientes con deficiencia de hierro. En presencia de inflamación, tiene una capacidad de discriminación de la deficiencia de hierro superior a la de la Ft o el sTfR por separado; un índice de ferritina <1 indica anemia inflamatoria, índice de ferritina > 2-3 nos orienta anemia ferropénica. (27,28)

Anemia y enfermedad crónica.

La anemia de la enfermedad crónica o también conocida como “Anemia inflamatoria” términos que han sido utilizados para una misma entidad indican una condición adquirida observada en el entorno clínico de una amplia variedad de patologías, incluidas entre éstas infecciones, entidades inflamatorias, así

como procesos neoplásicos. Fue descrita por primera vez en 1930, posteriormente definida en 1950 por Cartwright y Wintrobe. (29) Es considerada el segundo lugar en prevalencia como causa de anemia después de la deficiencia de hierro y ocurre en pacientes que cuentan con una activación crónica del sistema inmune, principalmente en pacientes hospitalizados. (30)

La incidencia y prevalencia aumentan con la edad; se ha documentado que hasta el 26% se presenta en hombres y un 20.1% en mujeres de 85 años o mayores. En este contexto los niveles de hemoglobina pueden ser un marcador subyacente de enfermedad crónica.(30) La causa de Anemia inflamatoria en los pacientes mayores no está bien descrita, y quizás sea resultado del estrés oxidativo que acompaña la evolución natural de la vida; sin embargo, en un estudio poblacional prospectivo realizado entre 2003 y 2007 se demostró que los adultos mayores que cursan con anemia de la enfermedad crónica aumenta 5 veces la mortalidad y riesgo de hospitalización.(31)

Existe la hipótesis de que la anemia de la enfermedad crónica se presenta como respuesta adaptativa a una enfermedad subyacente. (29)

Se ha descrito una asociación entre la presencia de anemia y un aumento en la mortalidad en los pacientes, especialmente los hospitalizados, ésta asociación no ha demostrado la suficiente evidencia de causalidad; así mismo, se cree que el grado de anemia y la gravedad del pronóstico probablemente refleje la severidad de una patología subyacente, es por esto que se han realizado estudios utilizando citocinas inflamatorias principalmente PCR para ayudar a diferenciar muerte ocasionada por la anemia o por causa de la patología subyacente.

En las enfermedades inflamatorias, las citosinas liberadas por los leucocitos activos y otras células ejercen múltiples efectos que contribuyen a la reducción de la Hb: aumento de la síntesis de hepcidina en hígado, en especial IL-6, la hepcidina se une a la ferroportina, el cual funciona como un poro que permite la liberación de hierro de los macrófagos reticuloendoteliales y de las células del epitelio intestinal. La unión de hepcidina conduce a la internalización y degradación de la ferroportina; el secuestro correspondiente de hierro por los macrófagos limita la disponibilidad de hierro a los precursores eritroides,

inhibiendo la liberación de EPO del riñón, especialmente IL 1B y TNFa con esto la proliferación hematopoyética estimulada por la EPO se reduce ocurriendo a su vez una inhibición directa de la proliferación de progenitores especialmente mediados por TNFa, interferón j (IFNj) e IL1b, aumentando la eritrofagocitosis llevada por los macrófagos reticuloendoteliales.(29)

Se ha demostrado el aumento en la mortalidad en pacientes hospitalizados, gravemente enfermos con anemia, especialmente en países desarrollados cuya población cuenta con mayor número de personas adultas mayores, en el 2009 se publicó un estudio en Alemania donde analizaron la relación entre los pacientes con anemia y mortalidad a 5 años por cualquier causa, en donde se documentó un aumento en la mortalidad a 5 años en pacientes ancianos sin comorbilidades importantes asociadas, mayor mortalidad en hombres que en mujeres.(32)

La anemia de la enfermedad crónica característicamente es normocítica normocrómica, la mayor parte de las veces leve (9.5g/dL) o moderada (8 g /dL). Los pacientes cuentan con una cuenta baja de reticulocitos, lo que indica una baja producción de eritrocitos; el diagnóstico puede ser difícil cuando se acompaña de otras entidades tales como pérdidas sanguíneas, el efecto de tratamiento con suplementos, así como errores congénitos de la producción de Hb como talasemia. (33)

Anemia y enfermedad renal crónica

La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a causas multifactoriales. La más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual se produce en condiciones normales en el riñón. (34) No obstante siempre se debe descartar las múltiples causas que suelen causar anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica. (25)

Las células peritubulares renales que producen eritropoyetina se atrofian o lesionan parcial o totalmente conforme la edad renal progresa. El papel de la eritropoyetina sobre la producción de eritrocitos es prevenir la apoptosis de progenitores eritroides, predominantemente sobre el brote y la unidad formadora

de colonias eritroides, y estimular la proliferación y diferenciación de proeritroblastos y normoblastos (34)

Otro elemento importante en el desarrollo de la eritropoyesis, además de la eritropoyetina es el hierro, el cual es incorporado en la etapa de pronormoblasto, para la síntesis adecuada de hemoglobina. La deficiencia de hierro es común en los pacientes con enfermedad renal crónica por múltiples mecanismos como la hemodiálisis y las pérdidas gastrointestinales. (34)

Las toxinas urémicas tienen el efecto de suprimir la eritropoyesis; la evidencia apoya que ejercen un efecto inhibitorio sobre las unidades formadoras de colonias eritroides. La hormona paratiroidea también se encuentra involucrada entre los mecanismos fisiopatológicos causantes de la anemia en la enfermedad renal crónica. El hiperparatiroidismo secundario es común en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados, si bien se ha identificado varios mecanismos de cómo contribuyen al desarrollo de la anemia, uno de los más importantes es la osteítis fibrosa, complicación que disminuye la respuesta al efecto de la eritropoyetina. (34)

La anemia es un factor independiente de progresión para la enfermedad renal crónica en estadios tempranos. (35) Así mismo la anemia es casi inevitable en los últimos estadios de la enfermedad renal crónica, se define como una condición en la que la concentración de hemoglobina está por debajo de dos desviaciones estándar del nivel medio de hemoglobina de la población general corregida para edad y sexo, con valores estandarizados de menos de 13 g/dl en Hombres y 12 g/dl en mujeres. (34)

Sin embargo, la presencia de anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica no debe ser excluida en los pacientes en los que se identifique una tasa de filtrado glomerular relativamente conservada o en estadios tempranos, ya que la anemia es un trastorno multifactorial, no solo explicado por los niveles reducidos de eritropoyetina que se encuentra en esos estadios avanzados de enfermedad renal. Por lo que el desarrollo de anemia se puede diagnosticar desde estadios tempranos de la enfermedad renal, incluso cuando la tasa de

filtrado glomerular aun no sufre un deterioro significativo, siempre y cuando se pueda descartar otro origen de anemia, no solo la etiología renal (25)

Es importante mencionar a detalle el impacto del desarrollo de la anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica, ya que ha sido relacionada con pobre pronóstico no solo en pacientes con enfermedad renal crónica, sino además en pacientes con cáncer o falla cardiaca congestiva. (34)

Las diferentes causas de anemia en la enfermedad renal crónica se observan en la tabla 4(34)

CAUSAS DE DISMINUCION DE ERITROPOYETINA.
➤ Disminución en la producción de Eritropoyetina por deterioro en la función renal.
➤ Anemia ferropenia.
➤ Anemia por déficit de folatos o vitamina B12.
➤ Resistencia a la eritropoyetina.
➤ Aplasia pura de serie roja.
➤ Anemia de enfermedad crónica mediada por citocinas inflamatorias.
➤ Hemodilución.
➤ Elevación de PTH- Hiperparatiroidismo – osteítis fibrosa.
➤ Terapia de reemplazo renal: Diálisis y Hemodiálisis.
➤ Toxinas urémicas- reducen la vida media del eritrocito.
➤ Anemia relacionada con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o Antagonistas de receptores de Angiotensina II
➤ Tabla 4. Causas de anemia en enfermedad renal crónica.

Dentro del abordaje diagnóstico de la anemia en el paciente con enfermedad renal crónica es necesario el apoyo de múltiples herramientas clínicas y de laboratorio para garantizar atender la verdadera causa de anemia, sobre todo en los casos en los que la cuantificación de hemoglobina plasmática no logra alcanzar las metas establecidas en el paciente con enfermedad renal crónica. Las herramientas más destacadas se describen en la tabla 5. (25)

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

- Cuantificación de serie roja: Hemoglobina, Hematocrito, Volumen corpuscular medio.
- Reticulocitos corregidos con Hematocrito
- Cinética de Hierro (ferritina, transferrina)
- Conteo de glóbulos blancos y plaquetas y Ancho de distribución)
- Sangre oculta en heces
- Proteína C reactiva
- Aspirado de medula ósea
- Niveles de Vitamina B12, ácido fólico, Zinc y cobre
- Reacción de COOMBS y niveles de haptoglobina
- Niveles de aluminio en sangre
- Pruebas de función tiroidea
- Niveles de Hormona Paratiroidea intacta
- Niveles séricos de Eritropoyetina.

TABLA 5. Abordaje de anemia en enfermedad renal.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Planteamiento del problema.

La anemia representa un problema de salud pública a nivel mundial que causa un impacto importante a nivel social, económico y en el estado de salud de la población con un amplio espectro de posibilidades etiológicas.

En Medicina Interna, la anemia por déficit de hierro es el trastorno hematológico más común.

La anemia en los pacientes con enfermedad renal crónica se debe a causas multifactoriales, la más conocida es la inadecuada producción de eritropoyetina, la cual se produce en condiciones normales en el riñón. No obstante, siempre se debe descartar las múltiples causas que suelen causar anemia en estos pacientes.

Se presenta como complicaciones crónicas de la enfermedad, la cual, se debe, por el desarrollo de fibrosis ósea y medular, que impactan con los progenitores de eritrocitos presentes en la enfermedad renal crónica.

El aspirado de médula ósea continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de la deficiencia de hierro, sin embargo, debido a que es un método invasivo y el riesgo de complicaciones no es utilizado de rutina. Actualmente disponemos de marcadores hematológicos y bioquímicos de fácil acceso, disponibles y económicos para el abordaje diagnóstico de la anemia ferropénica. La ferritina, es la que mayor sensibilidad y especificidad ha demostrado, sin embargo, al ser un marcador de inflamación puede sufrir alteraciones en circunstancias relacionadas, como infecciones, enfermedad renal crónica, neoplasias etc.

Se han propuesto nuevos parámetros bioquímicos para evaluar con mayor sensibilidad y especificidad la deficiencia de hierro.

Este estudio pretende generar conocimiento acerca de la relación de marcadores bioquímicos para diagnóstico de anemia por déficit de hierro o

anemia por enfermedad crónica, principalmente el comportamiento de la ferritina y establecer la relación que existe entre un probable estado inflamatorio y anemia utilizando éste parámetro en pacientes con y sin enfermedad renal crónica, en el contexto de anemia.

La anemia inflamatoria o de la enfermedad crónica ha demostrado un aumento en la mortalidad en pacientes hospitalizados, es de interés poder diferenciar entre el déficit de hierro, anemia de la enfermedad crónica o inflamatoria o ambas entidades. El aumento de mortalidad en estos pacientes se debe a la patología subyacente y se considera la anemia como factor de mortalidad independiente; la anemia de la enfermedad crónica se ha considerado parte de una respuesta adaptativa o como parte del estrés oxidativo relacionado con la edad. Es por eso que demuestra importancia el saber reconocer esta entidad ya que un importante porcentaje de nuestros pacientes en hospitalización cumplen con los parámetros para clasificarse con anemia por déficit de hierro en primera instancia y asociada a la enfermedad crónica.

Justificación.

La frecuencia de anemia por déficit de hierro aumenta en los pacientes con enfermedad renal crónica. La hemoglobina es el parámetro mas utilizado para diagnosticar anemia, sin embargo, no es específico para obtener la causa de la anemia, por lo que nuestro propósito es explorar el uso de la ferritina para diagnosticar deficit de hierro en pacientes con y sin enfermedad renal crónica en diversos estadios.

Se conoce que la ferritina es un marcador bioquímico que puede verse influenciado por procesos inflamatorios.

Este trabajo pretende observar la asociación que existe entre el estado metabólico proinflamatorio y la PCR sérica con respecto a los niveles de ferritina sérica para demostrar su influencia sobre esta al momento de identificar la anemia carencial en sujetos con enfermedad renal crónica.

Hipótesis.

La ferritina sérica es un marcador para determinar la presencia de anemia por deficiencia de hierro en diferentes patologías pero está influenciada por la respuesta inflamatoria de algunos procesos comórbidos presentes al momento de la evaluación. De ser así observaremos que los niveles séricos de ferritina estarán elevados en los sujetos con enfermedad renal, así como, en aquellos sujetos con estadios avanzados de la enfermedad renal según la clasificación de KDOQI.

Objetivo general.

- Determinar la frecuencia de deficiencia de hierro en sujetos ingresados y determinar su relación con los niveles séricos de PCR en sujetos con y sin enfermedad renal crónica en el servicio de Medicina Interna del Hospital General de México.

Objetivos específicos.

- Determinar la frecuencia de deficiencia de hierro mediante criterios de ferritina en sujetos sin enfermedad renal.
- Determinar la frecuencia de deficiencia de hierro mediante criterios de ferritina en sujetos con enfermedad renal crónica terminal y no terminal.
- Comparar los niveles séricos de PCR y ferritina entre los sujetos de los diferentes grupos de estudio.
- Comparar los niveles séricos de PCR y ferritina entre los sujetos categorizados en los 5 estadios de enfermedad renal crónica según KDOQI.

Material y métodos

Tipo y diseño del estudio.

Estudio descriptivo y longitudinal. Análisis retrospectivo.

Población y tamaño de la muestra.

Se incluyeron los registros de 85 sujetos ingresados al servicio de Medicina Interna quien contaban con todas las variables de interés registradas suficientes para el análisis. Fueron categorizados en sujetos sanos sin anemia, sujetos sanos con anemia, sujetos con enfermedad renal crónica no terminal y anemia y sujetos con enfermedad renal crónica terminal.

Metodología.

- Procedimiento.

Se analizaron los datos de las poblaciones antes descritas que contaran con los valores disponibles de las variables de interés. Se obtuvo la información de expedientes previos considerados dentro de un estudio prospectivo.

- Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva de las variables de interés. Se realizó transformación logarítmica de las variables cuantitativas para normalizar sus valores (Ferritina y PCR). Se representó en proporciones las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se representaron con media y desviación estándar. Valor de significancia estadística 0.05%. Para el análisis para comparar los valores de ferritina y PCR entre los grupos se empleó t de student y ANOVA.

Palabras clave: Anemia ferropénica, Anemia, Enfermedad renal crónica, Insuficiencia renal crónica.

c. ***Crterios de inclusión, exclusión y eliminación.***

Grupo 0

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Anemia de reciente diagnostico	Pacientes con patología hematológica previa	
Insuficiencia renal crónica por todas las causas, estadios III-IV-V sin terapia de reemplazo renal	Infecciones agudas	
Insuficiencia renal crónica por todas las causas, estadios III-IV-V sin terapia de reemplazo renal	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con Anemia de etiología bien establecida	

Grupo 1

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Anemia de reciente diagnostico	Pacientes con patología hematológica previa	
Enfermedad Renal Crónica por todas las causas, estadios i-ii , sin terapia de reemplazo renal	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con Anemia de etiología bien establecida	

Grupo 2

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Anemia de reciente diagnóstico	Pacientes con patología hematológica previa	
Sin ERC	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con IRC	

Grupo 3

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
Pacientes de 18-65 años	Mujeres embarazadas	
Sujetos sin anemia	Pacientes con patología hematológica previa	
Sujetos sin IRC	Infecciones agudas	
Ambos géneros	Pacientes con IRC por cualquier causa	

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

Variable de interés	Definición	Unidades de medición	Tipo de variable
Genero	Condición genética de ser hombre o mujer	0.- Mujer 1.-Hombre	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años	Cuantitativa continua
PTH	Niveles séricos de Hormona paratiroidea	Pg/ml	Cuantitativa continua
Ferritina	Proteína de almacén de hierro	Microgramos/l	Cuantitativa continua
Transferrina	Proteína transportadora específica de hierro	Microgramos/dl	Cuantitativa continua
Saturación de transferrina	Porcentaje de saturación de transferrina	% (porcentaje)	Cuantitativa discreta
Leucocitos	Glóbulos blancos	103/uL	Cuantitativa continua
Neutrofilos	Glóbulos blancos de tipo granulocito	103/uL	Cuantitativa continua
Linfocitos	Tipo de leucocito, comprendido en los agranulocitos	103/uL	Cuantitativa continua

Eosinófilos	Granulocito pequeño	103/uL	Cuantitativa continua
Monocitos	Glóbulo blanco de gran tamaño agranulocítico	103/uL	Cuantitativa continua
Basófilos	Glóbulo blanco escaso	103/uL	Cuantitativa continua
Eritrocitos	Glóbulos rojos	106/uL	Cuantitativa continua
Hemoglobina	Proteína presente en el torrente sanguíneo	g/dl	Cuantitativa continua
Reticulocitos	Glóbulos rojos inmaduros en sangre	% (porcentaje)	Cuantitativa discreta
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre compuesta por glóbulos rojos	% (porcentaje)	Cuantitativa discreta
Volumen corpuscular medio	Tamaño promedio de los eritrocitos	fL	Cuantitativa continua
Concentración media de Hemoglobina	Concentración de hemoglobina en un volumen determinado de glóbulos rojos	g/dl	Cuantitativa continua
Hemoglobina corpuscular media	Medida de la concentración de hemoglobina en un volumen de glóbulos rojos	Pg	Cuantitativa continua
Plaquetas	Fragmentos de células sanguíneas	103/uL	Cuantitativa discreta
Ancho de distribución eritrocitario	Variación en el volumen de los glóbulos rojos	%	Cuantitativa continua
Tasa de Filtrado Glomerular calculado por CKD EPI	Índice de intensidad de filtrado renal	ml/min/1.73m ²	Cuantitativa continua

Procedimiento.

Se analizaron los datos de las poblaciones antes decrita que contaran con los valores disponibles de las variables de interés. Se obtuvieron la información de expediente previos consideros dentro de un estudio prospectivo.

Análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva de las variables de interés. Se realizó transformación logarítmica de las variables cuantitativas para normalizar sus valores (Ferritina y PCR). Se representó en proporciones las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se representaron con media y desviación estándar. Valor de significancia estadística 0.05%. Para el análisis para comparar los valores de ferritina y PCR entre los grupos se empleo t de student y ANOVA.

RESULTADOS:

Se analizaron 85 sujetos de los cuales 57 de ellos (67.1%) correspondía al género femenino. Tabla 1. Este grupo fue categorizado según su estadio de KDIGO y presencia o no de anemia. Tabla 2.

Tabla 1. Distribución de la frecuencia de género

	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Masculino	28	32.9
Femenino	57	67.1
TOTAL	85	100

Tabla 2. Distribución por grupos de estudio.

	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Grupo 0	30	35.3	35.3
Grupo 1	10	11.8	47.1
Grupo 2	30	35.3	82.4
Grupo 3	15	17.6	100.0
Total	85	100.0	

Grupo 0 anemia y enfermedad renal crónica por todas las causas, estadios III-IV-V

Grupo 1 anemia y enfermedad renal crónica estadio I y II

Grupo 2. Anemia sin enfermedad renal crónica.

Grupo 3 pacientes sin enfermedad renal ni anemia.

Se normalizó los valores de ferritina y PCR mediante el cálculo de sus logaritmos naturales.

Se compararon dichos valores entre las categorías que se muestran en la tabla 2, denotándose valores elevados de ambos en los estadios de enfermedad más avanzado. Ver tabla 3. Sin embargo, no se observó significación estadística entre las medias de LNferritina no así con PCR ($p=0.93$ y $p=0.004$, respectivamente)

Tabla 3. Comparación entre las medias de logaritmo natural de ferritina y PCR entre los grupos de estudio.

		N	Media	Desviación Estándar	p
LN_FERRITINA	Grupo 0	30	5.1424	1.18077	.934
	Grupo 1	10	5.1367	1.50356	
	Grupo 2	30	5.0242	1.61738	
	Grupo 3	15	4.8882	.50723	
	Total	85	5.0552	1.29552	
LNPCR	Grupo 0	30	2.9867	1.39828	.004
	Grupo 1	10	3.4762	.64083	
	Grupo 2	30	3.2164	1.13329	
	Grupo 3	15	1.9173	1.15917	
	Total	85	2.9366	1.27883	

LN_FERRITINA. Logaritmo natural de ferritina. LNPCR. Logaritmo natural de PCR.

Con respecto al estadio de enfermedad renal crónica, se compararon los valores de LnFerritina y Ln de PCR observándose que sus valores son mayores en el grupo 4.

Tabla 4. Comparación entre las medias de logaritmo natural de ferritina y PCR entre los estadios de KDOQI.

		N	Media	Desviación estándar	95% de la C		MINIMO	MAXIMO
					L.I	L.S		
LN_FERRITINA	Estadio 1	46	5.0267	1.35598	4.6240	5.4293	.69	7.31
	Estadio 2	8	4.8608	1.5668	3.5511	6.1706	3.43	8.55
	Estadio 3	8	5.0517	.95510	4.2532	5.8502	3.53	5.82
	Estadio 4	3	6.3772	1.21882	3.3495	9.4049	4.97	7.08
	Estadio 5	20	5.0015	1.17126	4.4533	5.5497	2.30	6.82
	Total	85	5.0552	1.29552	4.7757	5.3346	.69	8.55
LNPCR	Estadio 1	46	2.7311	1.23997	2.3629	3.0993	.22	4.57
	Estadio 2	8	3.7060	.46161	3.3201	4.0919	2.94	4.45
	Estadio 3	8	3.2997	1.41181	2.1194	4.4800	.82	4.74
	Estadio 4	3	4.8273	.25891	4.1841	5.4704	4.53	4.98
	Estadio 5	20	2.6729	1.31306	2.0583	3.2874	.25	5.11
	Total	85	2.9366	1.27883	2.6608	3.2125	.25	5.11

LN_FERRITINA: Logaritmo natural de ferritina. LN_PCR. Logaritmo natural de PCR

Dentro del post hoc se observa que el grupo de sanos presenta menos valor de PCRln en comparación con todos los grupos pero solo se observa diferencia significativa con el grupo con anemia y sin enfermedad crónica y con el grupo con enfermedad renal en estadio 1 y 2 ($p=0.007$ y $p=0.001$, respectivamente). Así mismo, no se observó diferencia con la ferritina, no así con los valores de PCR ($p=0.50$ y $p=0.013$, respectivamente). En el estudio post hoc, se observó que todos los valores de PCR de los grupos son superiores al grupo de estadio 1, excepto en estadio 5 (estadio 2: $p=0.004$; estadio 3: $p=0.8$; estadio 4: $p<0.001$).

Se definieron los grupos de sujetos con anemia y sin anemia sin comorbilidades, con enfermedad renal no terminal y enfermedad renal terminal. Observamos de 54 sujetos sin enfermedad renal cuatro sujetos (7.4%) cursaban con diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro.

Tabla 5. Frecuencia absoluta y relativa del número de sujetos sanos identificados con deficiencia de hierro por ferritina.

VALIDO	FRECUENCIA	PORCENTAJE VALIDO
CON DEF	4	7.4
SIN DEF	50	92.6
TOTAL	54	100.0
CON DEF. Con deficiencia. SIN DEF: Sin deficiencia		

Al comparar ambos logaritmos entre los sujetos del grupo con enfermedad renal no terminal se observó que los valores de ln ferritina y ln PCR eran mayores en estadio 4 con respecto al estadio 3 pero sin ser estadísticamente significativos en el primero, pero, si en el segundo. ($p=0.08$ y $p=0.019$, respectivamente. Tabla

Al determinar la prevalencia de anemia por déficit de hierro en el grupo con ERC estadio 3 al 5 se observó que 9 casos de 31 observaciones (19%) la presentaban.

Tabla 6. Frecuencia absoluta y relativa del número de sujetos con enfermedad renal no terminal identificados con deficiencia de hierro por ferritina.

VALIDO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
CON DEF	9	29	29	29
SIN DEF	22	71	71	100
TOTAL	31	100	100	
CON DEF: Con deficiencia SIN DEF: Sin deficiencia				

Así mismo, en el grupo de sujetos con enfermedad renal crónica en estadio 5, se observó que una frecuencia de anemia ferropénica en 9 casos (45 %).

Tabla 7. Frecuencia absoluta y relativa del número de sujetos con enfermedad renal terminal identificados con deficiencia de hierro por ferritina.

VALIDO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
CON DEF	9	45	45	45
SIN DEF	11	55	55	100
TOTAL	20	100	100	
CON DEF: Con deficiencia SIN DEF: Sin deficiencia				

En este grupo se observó que los sujetos que presentaron la deficiencia tenían una media de ln Ferritina menor así como una cifra menor de ln PCR ($p < 0.001$)

Tabla 8. Comparación del logaritmo de ferritina y PCR entre los sujetos con y sin anemia por deficiencia de hierro en sujetos con enfermedad renal crónica terminal.

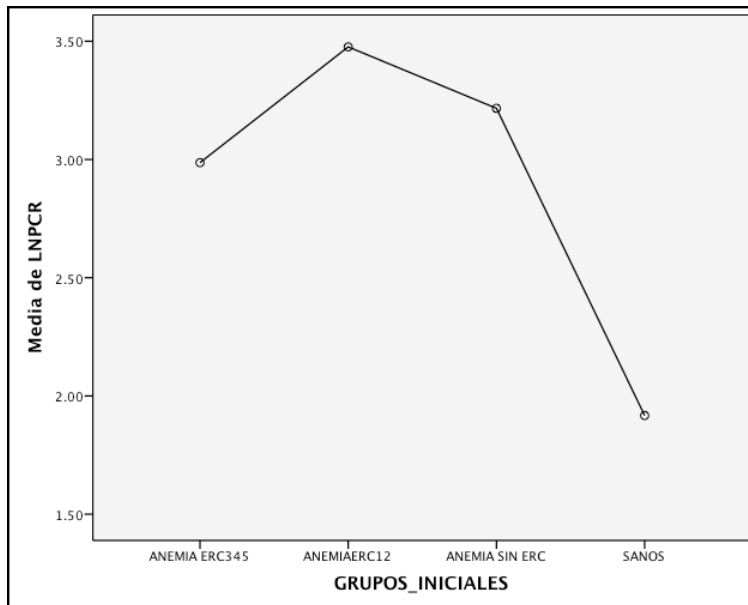
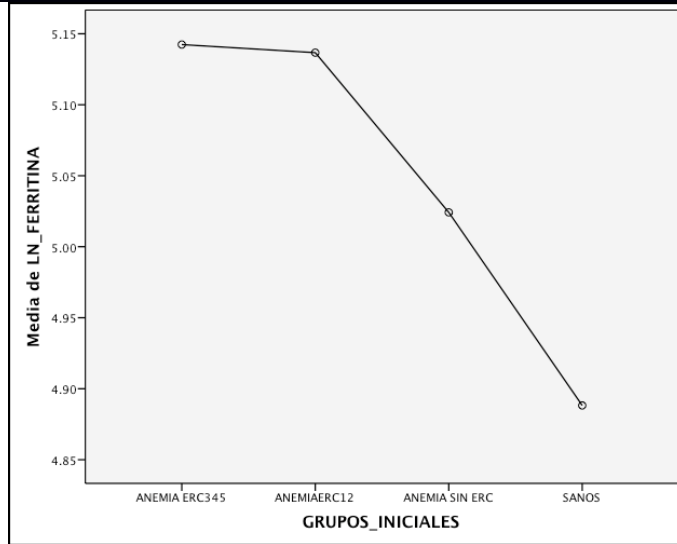
	Anemia carencial	
	Presente	Ausente
Ln ferritina	3.94 (0.85)	11(5.87)
LnPCR	9(2.26)	11 (3.0)
LN FERRITINA Logaritmo natural de ferritina		
LN PCR Logaritmo natural de PCR.		

Tabla 9.

LN_FERRITINA 200		N	Media	Desviación Estándar	Media de error estándar
LN_FERRITINA	Con D	9	3.9365	.85008	.28336
	Sin D	11	5.8728	.41537	.12524
LNPCR	Con D	9	2.2602	.82340	.27447
	Sin D	11	3.0105	1.5667	.47240

Con D. Con deficiencia, Sin D. Sin deficiencia LNferritina . Logaritmo natural de ferritina, LNPCR Logaritmo natural de PCR

Gráfico 1. Distribución de las medias de LN ferritina por grupo.



Gráfica2. Distribución de las medias de LNPCR por grupo

Discusión.

La anemia es el padecimiento hematológico más frecuente, y la deficiencia de hierro su principal etiología a nivel mundial incluso en pacientes con enfermedad renal crónica.

La ferritina es el marcador con mayor sensibilidad y especificidad para detectar el déficit de hierro, sin embargo, pierde sensibilidad y especificidad en pacientes que cuentan con anemia de la enfermedad crónica o inflamatoria, por lo que se han sugerido nuevos marcadores.

En enfermedades crónicas o inflamatorias se cursa con un estado de ferropenia funcional, aumentando el depósito de hierro, con aumento de ferritina y hepcidina, condición que se presenta en patologías comunes en el servicio de Medicina Interna.

En este estudio se observa la relación de los niveles séricos de PCR y ferritina, en pacientes con y sin enfermedad renal crónica en diferentes estadios y el comportamiento de dichas variables en las diferentes etapas de la enfermedad renal crónica.

En la enfermedad renal terminal, la cual se considera un proceso inflamatorio, observamos que no aumentaron significativamente los niveles de PCR y ferritina en comparación de los pacientes con menor deterioro de la función renal, documentando una deficiencia real de hierro.

Con respecto a los diferentes estadios de enfermedad renal crónica se observó un aumento de PCR y de ferritina en el estadio 4 siendo muy similar las medias observadas entre el estadio 1 y el estadio 5. Así mismo, los niveles de PCR fueron mayores en los pacientes con estadios 2 y 3, mostrando una disminución de la misma en los pacientes con KDOQI 5. En el grupo de pacientes con enfermedad renal, se documentaron valores mayores de PCR en comparación con los pacientes sanos, lo cual, confirma de alguna manera el estado inflamatorio permanente de la enfermedad renal crónica.

En el grupo de sujetos con enfermedad renal crónica en estadio 5, observamos que en los sujetos con deficiencia de hierro la media de ferritina y PCR fueron menores en comparación del resto de los grupos, lo cual, es contrario a lo que se hipotetizó acerca de que en este estadio podría existir una mayor respuesta inflamatoria manifestada con un mayor aumento de PCR, esto quizás por la probabilidad de que los pacientes hayan recibido tratamiento médico.

La frecuencia de la deficiencia de hierro observada en sujetos con enfermedad renal crónica si correspondió con lo hipotetizado a pesar de la discordancia de sus niveles con los valores de PCR, sobre todo en los estadios terminales de la enfermedad renal crónica.

Dado que no se encontró evidencia del impacto de los valores séricos de PCR sobre la ferritina no se descarta su uso como criterio de deficiencia de hierro en los estadios terminales de la enfermedad renal ya que no se observó relación entre los niveles de PCR y ferritina en pacientes con estadio 5.

En nuestro estudio relacionamos la PCR y ferritina en pacientes con y sin enfermedad renal crónica y observamos que existe un aumento de los mismos durante la progresión de la enfermedad renal denotando el aumento de PCR y ferritina durante la progresión de la enfermedad renal crónica, siendo su mayor pico en el estadio 4, con un descenso considerable en los pacientes con enfermedad renal terminal, lo cual sugiere la relación entre un proceso inflamatorio y ferritina tal como lo sugiere Punnonen et, al realizar un estudio de 129 pacientes con anemia utilizando marcadores como ferritina, transferrina, y el índice \log transferrina/ferritina, donde concluyeron que la ferritina sufría alteraciones en los casos de anemia de la enfermedad crónica por la acción de diversas las diversas citocinas inflamatorias involucradas.

CONCLUSIÓN.

Aunque los niveles de PCR son diferentes entre los sujetos con o sin deficiencia de hierro bajo criterios de ferritina en los grupos con enfermedad renal crónica, la frecuencia de anemia por deficiencia de hierro se observó mayor en sujetos con enfermedad renal terminal en comparación con los sujetos sanos y con enfermedad renal en estadios tempranos, sin observarse relación entre los niveles de ferritina y PCR en los sujetos del primer grupo.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. The Global Prevalence of Anaemia in 2011. WHO. 2011
2. Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. Crit Care Nurs Clin North Am.
3. Carlos, Jose Jaime Pérez GAD. Hematología.
4. Feldman L. Anemias: Epidemiología, Fisiología, Diagnóstico y Tratamiento. La anemia en el adulto mayor. ¿Una crisis en la salud pública? Hematología. 2011;15(julio-octubre):35–42.
5. Hernández M, Oropeza M, Rábago M, Solano T. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia por Déficit de Hierro en niños y adultos. Cent Nac Excel Tecnol en Salud Mex
6. Alli N, Bch MB, Sa F, Vaughan J, Bch MB, Sa F, et al. Anaemia : Approach to diagnosis. 2017;107(1):23–7.
7. Por N, De E. gpc. :1–49.
8. Feldman L, Servicio J, Medula DT De. Diagnóstico y Tratamiento . La anemia en el adulto mayor . ¿ Una crisis en la salud pública ? 2011;
9. Organización Mundial de la Salud. Anemias Nutricionales. Anemias Nutr. 1972;23(1):32.
10. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. Plenary Paper red cells, iron, and erythropoiesis. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood J. 2014;123(5):615–25.
11. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med. 2015;372(19):1832–43.
12. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016;387(10021):907–16.
13. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of Balance—Systemic Iron Homeostasis in Iron-Related Disorders. 2013;3034–61.
14. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values 1 – 4. 2018;91(July):1461–7.

15. Merle U, Fein E, Gehrke SG, Stremmel W, Kulaksiz H. The iron regulatory peptide hepcidin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation. *Endocrinology*. 2007;148(6):2663–8.
16. Peslova G, Petrak J, Kuzelova K, Hrdy I, Halada P, Kuchel PW, et al. Hepcidin, the hormone of iron metabolism, is bound specifically to α -2-macroglobulin in blood. *Blood*. 2009;113(24):6225–36.
17. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013(Table 1):1–8.
18. Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2017;8(1):126–36.
19. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. 2013;(April):639–48.
20. Powers JM. *Diagnosis and Management of Iron Deficiency Anemia*. 2014;
21. Díez M, Muñoz M. Parámetros hematimétricos y bioquímicos para valorar el status férrico.
22. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639–48.
23. B MC, Coy LS, B AM, R AO. Utilidad del Índice Receptor de Transferrina - Ferritina en el diagnóstico diferencial de deficiencias de hierro. 2005;3(3):114–5.
24. Szoke D, Panteghini M. Diagnostic value of transferrin. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1184–9.
25. Tsubakihara Y, Nishi S, Akiba T, Hirakata H, Iseki K, Kubota M, et al. 2008 Japanese society for dialysis therapy: Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2010;14(3):240–75.
26. Kawabata H. Transferrin and transferrin receptors update. *Free Radic Biol Med*
27. Punnonen K, Irjala K, Rajamäkia. Serum transferrin receptor and its ratio to

serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency blood

28. Malope BI, MacPhail AP, Alberts M, Hiss DC. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. *Br J Haematol.* 2001;115(1):84–9.
29. Zarychanski R, Houston DS. Anemia of chronic disease: A harmful disorder or an adaptive, beneficial response? (*Canadian Medical Association Journal* (2008) 179 (333-337)). *Cmaj.* 2008;179(5):449.
30. Poggiali E, Migone De Amicis M, Motta I. Anemia of chronic disease: A unique defect of iron recycling for many different chronic diseases. *Eur J Intern Med.* European Federation of Internal Medicine.; 2014;25(1):12–7.
31. Riva E, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, et al. Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: The Health and Anemia population-based study. *Haematologica.* 2009;94(1):22–8.
32. Faculty M, Herne M, Teaching A. Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact. 2009;25(5):1143–58.
33. Guenter-Weiss MD., Goodnough MD. LT. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med.* 2005;1011–23.
34. Amador-Medina LF. Anemia en enfermedad renal crónica. *Rev Med Inst Mex Seguro.* 2014;52(6).
35. Van Wyck DB. Management of early renal anaemia: diagnostic work-up, iron therapy, epoetin therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15 Suppl 3:36–9.