



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ

ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA  
EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL  
HIERRO LIPOSOMAL PARA EL TRATAMIENTO  
DE ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD  
RENAL CRÓNICA TERMINAL EN  
HEMODIÁLISIS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

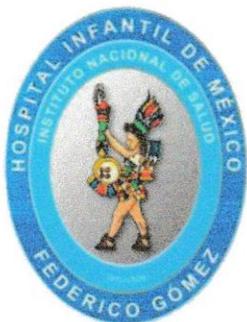
P R E S E N T A:

DRA. MÓNICA TÉLLEZ ENRÍQUEZ

TUTOR:

DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA

ASESOR METODOLÓGICO  
DR. ALFONSO REYES LOPEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

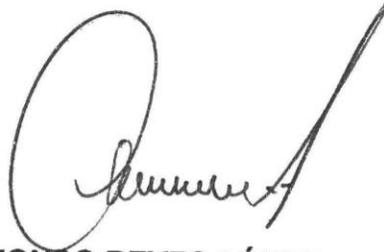
**HOJA DE FIRMAS**

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

  
**DRA. IRMA ESTHER DEL MORAL ESPINOSA**

ASESOR DE TESIS MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO  
DE NEFROLOGIA PEDIATRICA



**DR. ALFONSO REYES LÓPEZ**

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN MEDICINA BASADA EN EVIDENCIA.

## ***Dedicatoria***

**A mis padres**, Alfredo e Irma quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir un sueño más, gracias por inculcar en mi el ejemplo de esfuerzo y constancia, de no temer las adversidades porque siempre están conmigo.

**A mi hermana**, Verónica, por ser la razón de todo lo que hago, por que más que ser yo tu ejemplo, tú has sido el mío.

**A Jonathan**, porque no me has dejado rendir nunca y has estado a mi lado en este largo camino siempre de la mano.

**A los niños** que me enseñaron a sonreír y por dejarme aprender con su dolor.

**A mis maestros**, gracias por su paciencia, por su entrega, por la confianza que en mi han sembrado.

## INDICE

### PRIMERA PARTE

INTRODUCCION.....	8
ANEMIA.....	8
INFLAMACIÓN.....	10
HIPERPARATIROIDISMO EN LA ANEMIA .....	11
METABOLISMO DEL HIERRO .....	12
EVALUACION DEL ESTADO DE HIERRO DE ACUERDO A GUIAS KDOQI .....	16
DIAGNOSTICO .....	17
TRATAMIENTO .....	18
AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYETINA .....	18
PÉPTIDOS MIMÉTICOS DE LA ERITROPOYETINA .....	18
INHIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASAS DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA. HIERRO .....	19
ESTUDIOS PREVIOS DE COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO VS HIERRO VIA ORAL.....	26

### SEGUNDA PARTE

MARCO EMPÍRICO .....	31
PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	31
JUSTIFICACIÓN .....	32
OBJETIVOS .....	33
HIPÓTESIS .....	33
METODOLOGÍA .....	34
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	36
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	36
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	36
DESCRIPCIÓN INTERVENCIÓN .....	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	42
RESULTADOS .....	43
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	56
RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS .....	60
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	61
BIBLIOGRAFIA .....	62

## ANEXOS

Anexo 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	65
Anexo 2. AVISO COFEPRIS BH-ZOR .....	70
Anexo 3. TÉCNICAS DE LABORATORIO UTILIZADAS .....	73
Anexo 4. CONSTANCIA DE CURSO DE SEPARACIÓN DE RESIDUOS .....	74
Anexo 5. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	75
Anexo 6. CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO .....	77

## Resumen

**Introducción:** La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia con una disminución en la calidad de vida de los pacientes, así como con un aumento de la morbimortalidad. El déficit de hierro es frecuente en pacientes con ERC y puede causar anemia y falta de respuesta a los agentes estimulantes de eritropoyetina (AEE), por lo que debe corregirse a fin de asegurar una optimización de la eritropoyesis. La administración de hierro puede aumentar los niveles de Hb e incluso en algunos pacientes, permite conseguir los niveles de hemoglobina (Hb) meta. La anemia observada en pacientes con ERC se puede exacerbar por la deficiencia de hierro. El hierro se puede administrar por diferentes vías, y cada una de ellas presenta ventajas y desventajas. Aún es incierto si se justifican los efectos perjudiciales potenciales y los costos adicionales de la administración de hierro por vía intravenosa (IV) en comparación con la vía oral.<sup>1</sup> El hierro liposomal, un hierro oral de nueva generación con alta absorción y biodisponibilidad gastrointestinal y una baja incidencia de efectos secundarios, ha demostrado ser una nueva estrategia de reemplazo de hierro en población adulta. Hasta el momento no se cuenta con estudio en población pediátrica

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del hierro liposomal para el tratamiento de la anemia en pacientes pediátricos con ERC en hemodiálisis. Demostrar que el hierro liposomal es tan eficaz como el hierro IV para corregir los niveles Hb con disminución o ausencia de efectos adversos en pacientes pediátricos con ERC con anemia por deficiencia de hierro.

**Metodología:** Ensayo clínico aleatorizado (simple ciego) de no inferioridad. Donde se evaluó la eficacia y seguridad del hierro liposomal comparado con hierro IV en pacientes pediátricos con ERC con anemia por deficiencia de hierro, 34 pacientes con ERC KDOQI 5 en Hemodiálisis con anemia por deficiencia de hierro (Hb < 11.5 g/dl, ferritina < 100 ng/ml, IST < 20%). se asignaron a dos brazos: grupo A y grupo B que correspondieron a hierro oral liposomal y hierro intravenoso respectivamente con dosis equivalente para ambos grupos de 6 mg/kg/día con dosis máxima de 100 mg. Se determinó hemoglobina basal para ambos grupos y se dio tratamiento. Se dio seguimiento durante el periodo de tratamiento y un mes después de retiro del fármaco. Se evaluó el efecto de ambos tratamientos en niveles de Hb así como como efectos adversos de ambos fármacos.

**Resultados:** La terapia con hierro IV produjo aumento de Hb más rápido en comparación con el hierro liposomal, aunque el aumento final en Hb fue similar con cualquiera de los tratamientos, incluso documentándose incremento de 0.5 mg/dl de Hb con el hierro liposomal sobre el hierro IV al finalizar el tratamiento. Después de retirar el hierro, las concentraciones de Hb permanecieron más estables en el grupo de hierro IV. Se demuestra influencia del hiperparatiroidismo y de estado pro inflamatorio como efectos negativos en la recuperación y mantenimiento de la Hb. No se presentaron eventos adversos en el grupo de hierro liposomal.

**Conclusiones:** El estudio muestra al momento que el hierro liposomal oral es una alternativa segura y eficaz para corregir la anemia en pacientes pediátricos con ERC KDOQI 5 en HD, aunque la estabilidad de la HB después de la interrupción del fármaco al mes es menor.

# INTRODUCCIÓN

## ANEMIA

La anemia es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica y su severidad aumenta conforme disminuye la función renal. La enfermedad renal en etapa terminal produce anemia causada por una reducción en la supervivencia de eritrocitos, deficiencia de eritropoyetina, deterioro de la absorción intestinal y la liberación de hierro mediado por hepcidina, pérdida de sangre recurrente y capacidad de respuesta alterada a los AEE.<sup>1</sup>

La anemia es considerada un problema universal en niños con ERC a partir de KDOQI 3, al disminuir la tasa de filtración glomerular se asocia a menores niveles de eritropoyetina (EPO). En el caso del adulto cuando la tasa cae por debajo de  $60\text{ml/min}1.73\text{m}^2$ , es más evidente. En niños esta relación no es clara, sin embargo, la administración de eritropoyetina y terapia con hierro tiene un mejor pronóstico respecto a mantener niveles de Hb estables y evitar transfusiones. En caso de la población pediátrica existen pocos estudios que demuestren la mejoría de niveles. Los niveles de de Hb este asociado a la mejoría de la calidad de vida, funciones cognitivas, capacidad de ejercicio y función cardiovascular. Se muestran los acontecimientos más importantes en el tratamiento de esta complicación hasta la actualidad. Durante todo este tiempo, el tratamiento de la anemia ha estado basado en el uso de AEE, que incluían la epoetina y sus análogos, junto con la administración de hierro por vías oral o parenteral. Entre los análogos de epoetina, hay que destacar la Darbepoetina y ACRE (activador continuo de los receptores de EPO). El primero está constituido por una EPO que incluye 2 moléculas de ácido siálico, que le confieren una vida media más larga, mientras que el segundo es una EPO- pegilada, con una vida media aún mayor. En los últimos años, se han incorporado al arsenal terapéutico los agentes biosimilares de epoetina, por una cuestión de precio.<sup>2</sup>

**Tabla 1 – Eventos más destacables en el tratamiento de la anemia renal**

1986	Primera publicación con rH-EPO <sup>1</sup>
1990	Aprobación de rH-EPO por la EMEA
1998	Estudio de «normalización de Hb» <sup>2</sup>
2001	Introducción de Darbepoetina- $\alpha$
2006	Estudios CREATE y CHOIR <sup>3,4</sup>
2007	Aprobación de rH-EPO- $\beta$ pegilada
2009	Estudio TREAT <sup>5</sup>
2009	Introducción de «biosimilares»
2013	Primeros ensayos clínicos con EPO-miméticos <sup>6,7</sup>

La anemia es una complicación común de la ERC que está presente en más del 70% de aquellos con enfermedad renal terminal. La disminución en la producción de eritropoyetina endógena refleja la disminución de la función renal y es uno de los principales contribuyentes a la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica.<sup>3,4</sup> El reemplazo de la eritropoyetina endógena con un AEE, como la epoetina alfa, es recomendada para el tratamiento de la anemia asociada con la ERC.<sup>1,2</sup>

La medición de Hb es una práctica de rutina, ya que las pautas actuales de KDIGO recomiendan mantenerla en niveles no superiores a 11.5 g / dL cuando se usa una terapia AEE.<sup>3,5</sup>

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PREVALENCIA DE LA ANEMIA EVALUADOS EN EL ESTUDIO.

### INFLAMACIÓN.

La inflamación es considerada la segunda causa más frecuente de anemia a nivel mundial después de la deficiencia de hierro. Se observa comúnmente en infecciones crónicas, tumores, traumas, y desórdenes inflamatorios. La anemia por inflamación es típicamente normocítica normocrómica usualmente moderada y se produce por una hipoferremia como resultado del secuestro de hierro en el sistema retículo endotelial, de la reducción de la eritropoyesis y de la inhibición de la absorción del hierro en intestino. La patogenia de está mediada por citoquinas inflamatorias y hepcidina, péptido producido en el hígado, que regulan la homeostasis del hierro, actúan suprimiendo la eritropoyesis, y la vida media de los eritrocitos se encuentra ligeramente acortada. Los métodos diagnósticos de rutina que se describen en esta revisión pueden ser de utilidad, pero quedará un grupo de estados anémicos con alta sospecha y no podrán ser fácilmente clasificados. Recientemente se han desarrollado inmunoensayos para determinar hepcidina y citoquinas inflamatorias que podrán colaborar, en un futuro, para un diagnóstico correcto. Existen actualmente modelos experimentales de AI en ratones, los cuales podrían ser útiles para evaluar diferentes tratamientos. En este sentido, los inhibidores de la hepcidina y diversos moduladores inflamatorios aparecen como terapias prometedoras. (Figura1)<sup>1,25</sup>

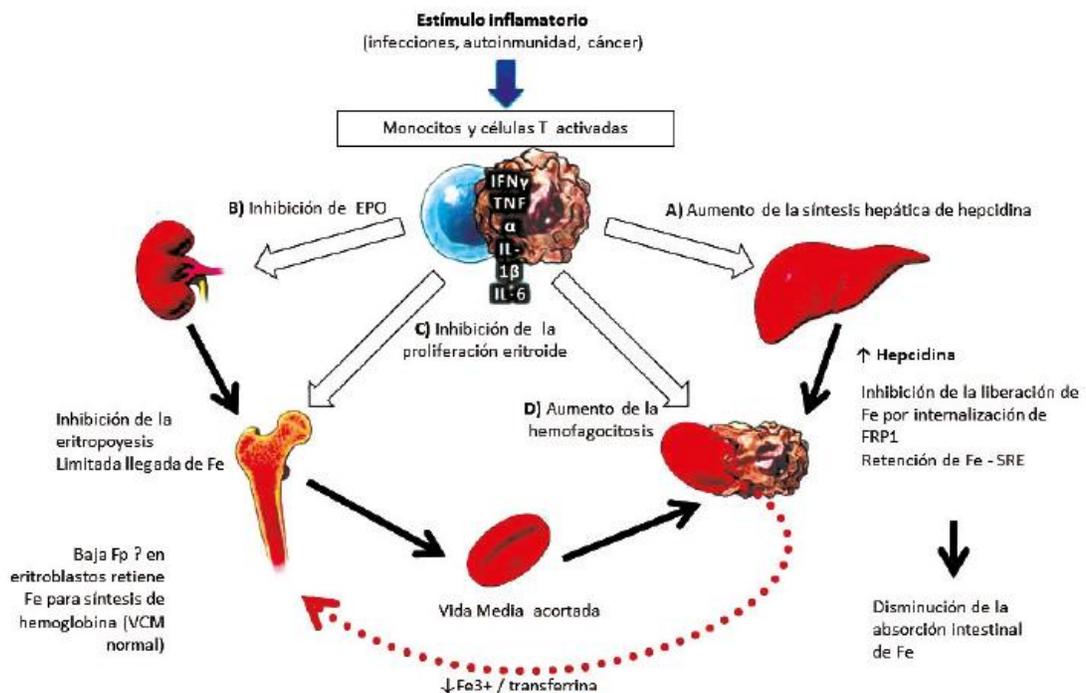


Figura 1. Esquema de la fisiopatología de las anemias de la inflamación.

## HIPERPARATIROIDISMO EN LA ANEMIA

El hiperparatiroidismo secundario, una afección resultante de la desregulación de la homeostasis del calcio y el fósforo en el riñón, también se ha implicado debido a un efecto indirecto que puede resultar en fibrosis de la médula ósea. La patogenia de esta relación es compleja, comenzando con un exceso de hormona paratiroidea intacta (iPTH) que afecta la eritropoyesis al aumentar el osteoclasto y con ello el volumen del hueso. Debido a la posterior sustitución de los componentes celulares de la médula ósea por tejido fibroso, hay una disminución de la respuesta a la EPO en este subconjunto de pacientes.<sup>6</sup>

En una revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron hemodiálisis y epoetina alfa en una diálisis. Se recolectaron hemoglobina promedio, hormona paratiroidea intacta y dosis de alfa epotina. Se utilizó la correlación de Pearson para evaluar el resultado primario de hemoglobina versus hormona paratiroidea en normoparatiroides y grupos hiperparatiroides. Un total de 74 pacientes fueron incluidos en el estudio. No se observó correlación significativa entre la Hb y la iPTH en el grupo normoparatiroides ( $r = 0,004$ ). En la hiperparatiroides grupo se observó una correlación negativa más fuerte entre la hormona paratiroidea y la hemoglobina en ese el aumento de la hormona paratiroidea se asoció con una hemoglobina más baja ( $r = -0.21$ ). La hormona paratiroidea más alta se asoció con un promedio más bajo de hemoglobina en la hemodiálisis. Estos hallazgos respaldan aún más la necesidad de que los clínicos se centren en la normalización de niveles de parathormona para el tratamiento de la anemia en paciente con ERC.<sup>6</sup>

## METABOLISMO DEL HIERRO

La importancia del hierro (Fe) en la salud humana es conocida desde la antigüedad. Los primeros reportes de su uso medicinal datan de las antiguas civilizaciones egipcia, hindú, griega y romana. En el siglo XVII fue usado para el tratamiento de la clorosis, enfermedad resultante de su deficiencia; pero no fue hasta 1932 que la importancia del Fe fue demostrada al probarse que el Fe inorgánico es imprescindible para la síntesis de la hemoglobina. Durante años, el interés nutricional en este mineral se focalizó en su importancia para la síntesis de hemoglobina y el transporte de oxígeno. Hoy se conoce que es esencial para muchos procesos bioquímicos, en especial para la producción del grupo hemo y de los centros Fe/S presentes en un sinnúmero de proteínas y enzimas vinculadas a procesos vitales.<sup>7</sup>

El hierro es un nutriente esencial del organismo que juega un papel central en el metabolismo energético celular, en la respiración anaeróbica, en la síntesis de la hemoglobina y en la síntesis de nucleótidos, pero también interviene en otros muchos procesos del metabolismo exudativo y en la respuesta inmune celular. En el adulto, la cantidad total de hierro del organismo es de 3-4 g, de los que el 65% está en la hemoglobina, el 25% en los órganos de depósito (hígado, macrófagos del sistema retículo endotelial y médula ósea) y el 10% restante en la mioglobina, citocromos, peroxidasa y catalasas. Cada día se absorben 1-2 mg/d de hierro de la dieta, que es la misma cantidad que se pierde a diario, pero se debe destacar que el organismo no dispone de un mecanismo activo de excreción de hierro, por lo que el control de la absorción duodenal juega un papel crítico en la homeostasis del hierro. El hierro plasmático circula unido a la transferrina y es el resultado del hierro que se absorbe y del que proviene de los órganos de depósito, que lo liberan al plasma a través de la ferroportina. Su acumulación da lugar a una sobrecarga férrica que es tóxica y puede dañar los tejidos y ocasionar la muerte celular por formación de radicales libres y peroxidación lipídica. Por esta razón, el hierro circulante nunca se encuentra en forma libre, siempre está unido a otras moléculas, principalmente la transferrina, pero cuando las concentraciones de hierro plasmático son elevadas y la transferrina está saturada, el exceso de hierro se une a otras moléculas plasmáticas de bajo peso molecular tales como el citrato, el acetato y la albúmina. El hierro del organismo sigue un ciclo que consiste en la absorción duodenal, distribución a través del plasma unido a la transferrina y transferencia a las células a través del receptor de la transferrina, localizado en la membrana citoplasmática, para usarlo en los diferentes procesos metabólicos o almacenarlo en los órganos de depósito. Cuando los hematíes envejecen son destruidos en los macrófagos, principalmente en el del bazo, y el hierro es

reutilizado tras su paso por el plasma.<sup>7,8</sup> Los alimentos contienen hierro en forma férrica que, tras ser reducido a la forma ferrosa, es absorbido por los enterocitos duodenales y posteriormente liberado al plasma a través de la ferroportina.<sup>9</sup> (Figura 2)

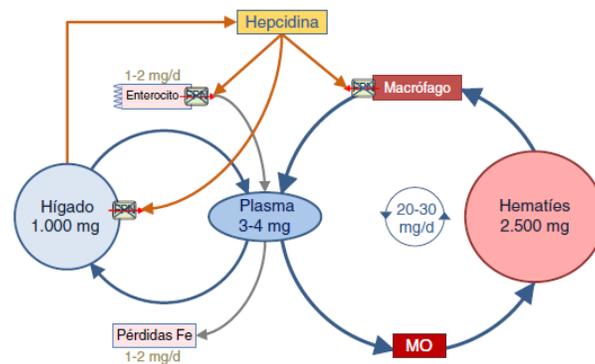


Figura 1. Homeostasis del hierro corporal. La interacción de la hepcidina con la ferroportina (FPN) controla el principal flujo de hierro en el plasma.

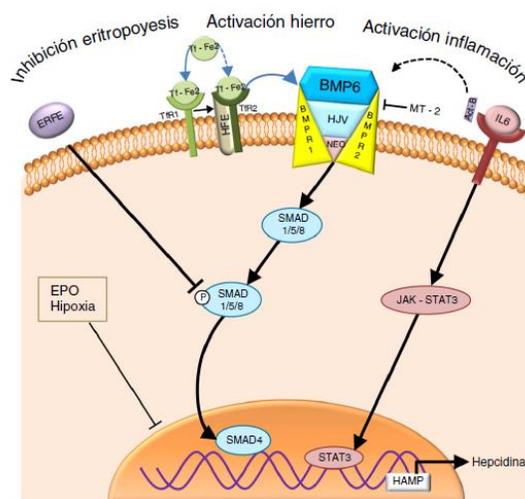
7,9

El hierro de la dieta es absorbido en los enterocitos duodenales. El hierro no hemínico se presenta fundamentalmente en el estado férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en el intestino y es reducido a hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) por la acción de ferrirreductasas, especialmente la citocromo b duodenal (DCYTB). El hierro ferroso pasa a través de los enterocitos duodenales del transportador de metales divalentes tipo 1 (DMT1). Una vez en el enterocito, el hierro ferroso puede ser almacenado en él en forma de ferritina o puede ser liberado a la circulación sanguínea a través de la ferroportina (FPN). El hierro ferroso es oxidado por una ferrioxidasas identificada como hephaestina que, pasado a hierro férrico, se une a la transferrina y así circula en el plasma. Por otro lado, los eritrocitos senescentes son fagocitados por los macrófagos, principalmente en el bazo, pero también en el hígado y en la médula ósea (MO). Durante la eritropoyesis, los eritroblastos captan el hierro para la síntesis de hemoglobina desde la transferrina a través de los receptores de la transferrina. El hierro sobrante se almacena en el hígado y en los macrófagos como ferritina, la cual es oxidada a hemosiderina. La hepcidina juega un papel fundamental en la liberación de este hierro de los depósitos en función de los requerimientos.<sup>10</sup>

La hepcidina es la hormona principal que regula el metabolismo del hierro. Se sintetiza en el hígado y su misión principal es controlar la llegada del hierro al plasma desde los alimentos, a través de los enterocitos, de los macrófagos, que contienen el hierro proveniente del reciclaje de los hemáties senescentes, y el que se libera de los depósitos. La ferroportina es la responsable de la salida del hierro desde los enterocitos, macrófagos y hepatocitos al plasma. La hepcidina se une a la ferroportina para su destrucción por

endocitosis en los lisosomas de la célula dando lugar, por una parte, a una hiposideremia por disminución del hierro transferido al plasma y, por otra, a la acumulación del hierro en forma de ferritina en los enterocitos, macrófagos y hepatocitos. <sup>10,11</sup>

La elevación de hepcidina también tiene lugar en los procesos inflamatorios crónicos por el aumento de IL6, lo que representa, además, un mecanismo de defensa del huésped contra las infecciones porque limita la disponibilidad de hierro extracelular a los microorganismos. La producción de hepcidina está regulada negativamente por la eritropoyesis a través de mediadores que impiden su producción cuando se necesita hierro para la síntesis de hemoglobina. La hepcidina es un reactante de fase aguda que responde a una gran variedad de mediadores y señales. <sup>12,13</sup> (Figura 3)



Las enfermedades crónicas cursan con anemia normocítica y normocrómica moderada aunque, a veces, puede ser microcítica e hipocrómica. La anemia no es solo el resultado de la elevación de la hepcidina, hay también un efecto directo de las citocinas sobre la producción y vida media de los hematíes<sup>5</sup>. En la ERC la elevación de la hepcidina es el resultado de una combinación de la inflamación y su inadecuado aclaramiento por el riñón. <sup>14,15</sup>

Existen inhibidores y estimulantes de la hepcidina como se muestran en la siguiente imagen. <sup>16,17,18</sup>

Inhibidores de la hepcidina y sus dianas correspondientes

Inhibidor	Acción y diana
<b>Complejo BMPs/BMPR/HJV</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● AcMo anti-HJV (ABT-207, h5F9-AM8)</li> <li>● HJVs-Fc</li> <li>● LDN-193189</li> <li>● AcMo anti-MBP6</li> <li>● siHep, siHJV, siTfR2</li> <li>● Heparina modificada</li> </ul>	Inhibidor de la ruta BMPs/SMAD Inhibidor de la ruta BMPs/SMAD Inhibidor de la fosforilización del BMPR1 Secuestro de BMP6 Degradación del ARNm de hepcidina, HJV o TfR2 Inhibidores de la vía BMPs/SMAD
<b>Vía IL6/SATAT3</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Anti-IL6 (xiltuximab)</li> <li>● Anti-IL6r (tocilizumab)</li> <li>● AG490</li> </ul>	Secuestro de IL6 Secuestro del receptor de IL6 Inhibidor de la fosforilización de STAT3
<b>Agentes antihepcidina</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● AcMo antihepcidina (12B9m)</li> <li>● Anticalinas (PRS-080)</li> <li>● Aptámeros (spiegelmers: NOX-H94)</li> </ul>	Secuestro de la proteína Hepsidina Secuestro de la proteína Hepsidina Secuestro de la proteína Hepsidina
<b>Interacción hepcidina-ferroportina</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● AcMo anti ferroportina (LY2928057)</li> <li>● Fursultiamina</li> </ul>	Interfiere la unión hepcidina-ferroportina Secuestro de Cys326-HS (unión FPN-hepcidina)
<b>Otros inhibidores</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● AcMo TNF-<math>\alpha</math> (infliximab, golimumab)</li> <li>● Vitamina D</li> <li>● 17-estradiol</li> <li>● Testosterona</li> <li>● Extracto de planta medicinal china: <i>Caulis spatholobi</i> (jixueteng)</li> </ul>	Efecto indirecto de supresión de IL6 Suprimen fosforilización SMAD 1/5/8. Recep vitamina D Suprimen fosforilización SMAD 1/5/8 Suprimen fosforilización SMAD 1/5/8 Suprimen fosforilización SMAD 1/5/8

Lo anterior demuestra que al hepcidina y los factores de inflamación son importantes para la absorción del hierro y con ello mejorar la eritropoyesis, en el trabajo actual, se miden algunos factores que pueden intervenir con la absorción del hierro como el hiperparatiroidismo (Ca, P, PTH) y factores inflamatorios (PCR), como inconveniente en el estudio no se mide hepcidina por costos y falta de reactivo. <sup>16</sup>

## EVALUACIÓN DEL ESTADO DE HIERRO DE ACUERDO A GUÍAS KDOQI.

\*Evaluar el estado del hierro (TSAT y ferritina) al menos cada 3 meses durante la terapia.

\*Probar el estado del hierro (TSAT y ferritina) con más frecuencia cuando se inicia o aumenta la dosis de AEE, cuando hay pérdida de sangre, al monitorear la respuesta después de un curso de hierro IV.

\*Cuando se administra la dosis inicial de dextrano por hierro IV, recomendamos (1B) y cuando la dosis inicial de se administra hierro no dextrano por vía intravenosa, sugerimos (2C) que los pacientes sean monitoreados durante 60 minutos después de la infusión, y que las instalaciones de reanimación (incluidos los medicamentos) y el personal capacitado para evaluar y tratar reacciones adversas graves.

En lugar de referirse solo al hierro dextrano y no dextrano. Aunque comparaciones directas de la seguridad y no existen efectos secundarios a corto plazo relacionados con la administración de estas diferentes preparaciones, por lo que es evidencia de que preparaciones de alto peso molecular, es decir, dextrano de hierro de alto peso molecular, están asociados con más efectos adversos, específicamente más agudos. Por lo tanto, sugerimos que se evite el dextrano de hierro de alto peso molecular. Se recomienda tener personal y terapias disponibles de inmediato para el tratamiento de la anafilaxia y otras reacciones hipersensibles, se deberá de contar con instalaciones de reanimación disponibles al administrar cualquier formulación de hierro IV. <sup>17,18</sup>

## DIAGNOSTICO

Diagnóstico y evaluación de anemia en pacientes con ERC.

El diagnóstico de anemia en población pediátrica con ERC se realiza de acuerdo a las cifras de Hb en los siguientes rangos de edad, establecido en las guías KDIGO<sup>8</sup>:

Hb < 11 g/dl en pacientes de 6 meses a 5 años.
Hb < 11.5g/dl en pacientes de 5 – 12 años.
Hb < 12g/dl en pacientes de 12-15 años.
Hb < 13 g/dl en pacientes de 15 años o mayores.

La evaluación inicial de la anemia en pacientes con ERC incluye las siguientes pruebas de laboratorio Tabla 4:

Tabla 4

Evaluación y diagnóstico de anemia en la enfermedad renal crónica

<i>1. Hemograma completo.</i>
<i>2. Recuento de reticulocitos.</i>
<i>3. Ferrocínica.</i>
<i>4. Niveles de vitamina B12y de ácido fólico en caso de macrocitosis.</i>
<i>5. A los pacientes con ERC sin anemia y sin tratamiento con AEE y/o hierro recomendamos la determinación de la concentración de Hb de la siguiente forma, o más frecuentemente si la situación clínica lo indica (Sin grado).</i>
<i>5.1. Por lo menos cada 6 meses en ERC estadio 3, especialmente en pacientes diabéticos.</i>
<i>5.2. Por lo menos una vez cada 3 meses en ERC estadio 4, estadio 5 ND y estadio 5 DP.</i>
<i>5.3. Por lo menos una vez al mes en pacientes con ERC estadio 5 HD.</i>
<i>6. A los pacientes portadores de ERC con anemia y con tratamiento con AEE y/o hierro, recomendamos la determinación de la concentración de Hb (Sin grado):</i>
<i>6.1. Por lo menos una vez cada 3 meses en ERC estadios 3-4, estadio 5 ND y estadio 5 DP.</i>
<i>6.2. Por lo menos una vez al mes en pacientes con ERC estadio 5 HD.</i>
<i>6.3. Con mayor frecuencia si la situación clínica lo determina.</i>

Recommendations for the study and treatment of anaemia in patients with chronic kidney disease.

## TRATAMIENTO

Altas dosis de AEE podrían incrementar el riesgo de mortalidad y hospitalización del paciente en hemodiálisis. Son datos de un estudio observacional, en el que han participado 1.679 pacientes en diálisis (34.96% mujeres), con una media de edad de 68 años, realizado durante tres años en 59 centros de Fresenius Medical Care en España.

### AGENTES ESTIMULANTES DE ERITROPOYETINA

Varios estudios han demostrado que la anemia grave en pacientes en hemodiálisis está asociada a un aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Por el contrario, revertir la anemia puede mejorar la hipertrofia ventricular, reducir la mortalidad y el riesgo de hospitalización. El tratamiento con AEE ha mejorado de forma notoria la calidad de vida de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis. Los datos del estudio concluyen que sugieren que una dosis de AEE de > 8000 UI / semana para pacientes con EH se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y hospitalización por todas las causas y constituye un factor de riesgo independiente.<sup>19,20</sup>

En todos los pacientes pediátricos con ERC que reciben terapia ESA, sugiere que la concentración de Hb seleccionada esté en el rango de 11.0 a 12.0 g / dl (110 a 120 g / l).

### PÉPTIDOS MIMÉTICOS DE LA ERITROPOYETINA.

Peginesatide, los péptidos activadores de los receptores de EPO representan el siguiente paso en el desarrollo de moléculas con un perfil de mayor seguridad y un desarrollo de producción más sencillo que las clásicas rHuEPO. Fue en el año 1996 cuando Wrighton et al<sup>2</sup> descubrieron la capacidad del péptido mimético de la EPO (EMP-1) sin homología estructural con la EPO, para estimular la proliferación celular de eritrocitos. Así pues, a pesar de ser un péptido de apenas 10 aminoácidos, de presentar baja afinidad por el receptor de EPO y de su baja actividad biológica, EMP-1 se presentaba como una revolución en el tratamiento de la anemia que estimulaba el aumento de la masa eritroide, el hematocrito y el recuento de reticulocitos<sup>3</sup>. Diez años más tarde, Fan et al describen peginesatide (Hematide<sup>®</sup> Affymax/Takeda): un péptido dimérico formado por 21 aminoácidos en cada cadena (peso molecular 45.000 Da) y estabilizado por una cadena pegilada (fig. 1). Tiene una vida media de 3-4 semanas, alcanza el pico de respuesta a los 7 días y presenta una excreción fundamentalmente renal. Este péptido con efectos estimulantes sobre la eritropoyesis, no presenta reacción cruzada con los anticuerpos frente a la EPO, resolviendo así el problema de la aplasia pura de células rojas (APCR) descrito con el uso de la rHuEPO<sup>20,21,22</sup>

Los estudios de conversión EMERALD-1 y 2 incluyeron a 1.626 pacientes que llevaban más de 3 meses en hemodiálisis (HD) con tratamiento estable con rHuEPO a y b por más de 8 semanas, con Hb entre 10 y 12 g/dl y sin ferropenia (IST > 20% y ferritina > 100 ng/ml). En este caso, los pacientes se aleatorizaban (ratio 2:1) a recibir peginesatide mensual o mantener su tratamiento de epoetina previo. De nuevo, peginesatide demuestra ser un fármaco no inferior a los agentes eritropoyéticos para el objetivo de Hb. Además, en este caso no se demuestra mayor riesgo de efectos adversos (HR: 1,06; valor de p no significativo) y solo el 1,1% desarrolló anticuerpos frente a peginesatide<sup>7</sup>. La información para pacientes en diálisis peritoneal (DP) se limita a un modesto estudio publicado recientemente, que incluyó a 59 pacientes y que demuestra que la conversión de EPO a peginesatide mantiene los valores de Hb sin efectos adversos atribuibles al fármaco<sup>9</sup>.

Por tanto, parece evidente que peginesatide consigue resultados favorables en los estudios de no inferioridad frente a darbepoetina y EPO para corregir y mantener los valores de Hb, tanto en ERC como en HD y DP, que añade ventajas de elaboración, intervalo de administración y utilidad en pacientes con APCR, pero con un riesgo mayor de efectos adversos.

#### **INHIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASAS DEL FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA.**

Existe otra vía de desarrollo completamente diferente a la estimulación directa del receptor de EPO, y es la interacción con el HIF. El HIF es un complejo proteico presente en todas las células de mamíferos. Se trata de un heterodímero formado por 2 subunidades, la reguladora HIFa (que a su vez tiene 3 isoformas: HIF1a, HIF2a y HIF3a) y la constitutiva HIFb. En situaciones de normooxemia y en presencia de hierro, las isoformas HIF1a y HIF2a se degradan por acción de las prolil hidroxilasas impidiendo la dimerización del HIF mediante la ubiquitinización de la molécula, gracias a la unión del complejo VHL (Von Hippel-Lindau) y la consecuente degradación por proteosomas del HIFa. En situación de hipoxia, las prolil hidroxilasas no degradan el complejo HIFa sino que este se estabiliza, se dimeriza con HIF1b y dentro del núcleo celular se une a HRE (elementos de respuesta a HIF [HIF-responsive elements]). Esta situación, a su vez aumenta la transcripción de numerosos genes incluyendo a los promotores de la eritropoyesis (fig. 2)<sup>3,11</sup>. Además, y a modo de confirmación, las mutaciones en alguna de las prolil hidroxilasas en humanos se han publicado puntualmente en individuos con eritrocitosis y, más extensamente, en ratones *knockout*<sup>12</sup>. En resumen, la hipoxia frena la degradación del HIF y secundariamente aumenta la eritropoyesis, por lo que se constituye en una nueva diana terapéutica.

Actualmente, un grupo de fármacos en pleno desarrollo son los estabilizadores de HIF. Se trata moléculas diseñadas para competir frente a los radicales de 2-oxoglutarato de las prolin hidroxilasas y, por tanto, estimular la producción de EPO a nivel renal y también hepático. Presentan 2 claras ventajas potenciales frente a la terapia convencional con agentes estimuladores de la eritropoyesis. Por un lado, su administración es oral y, por otro, inducen la producción de EPO endógena, lo que conlleva valores más estables y aumentos en rango fisiológico que cuando se administra rHuEPO en pulsos que alcanzan valores en rango farmacológico.

Estabilizadores de HIF en desarrollo. Roxadustat (efectos adversos severos, anafilaxia entre ellos), daprodustat, vadadustat (aún sin reporte del estudio al momento), molidustat (empelado hasta el momento en animales, con una respuesta adecuada en niveles de hemoglobina en animales y sin presentar hipertensión)

La malabsorción de hierro hace que los productos orales de hierro generalmente sean ineficaces, y se requiere un suplemento de hierro por vía intravenosa (IV) en la mayoría de los pacientes que reciben hemodiálisis de mantenimiento (HD).

## HIERRO

El hierro IV se administra en dosis muy superiores a la absorción intestinal normal de hierro. Además, al pasar por alto las salvaguardas fisiológicas, el uso indiscriminado de hierro IV supera a la transferrina, lo que impone una tensión en el sistema reticuloendotelial que puede tener consecuencias adversas a largo plazo. A diferencia de las preparaciones de hierro orales convencionales, recientemente se ha demostrado que el citrato férrico es eficaz para aumentar los valores séricos de ferritina, hemoglobina y saturación de transferrina, al tiempo que reduce significativamente los requisitos de hierro IV y AEE en pacientes tratados con HD. El citrato de pirofosfato férrico es una sal de hierro novedosa administrada por el dializado; Al alcanzar directamente la transferrina, se elimina la necesidad de almacenar el hierro administrado y aumenta la saturación de la transferrina sin aumentar los niveles de ferritina sérica. Los ensayos de citrato de pirofosfato férrico han demostrado una administración efectiva de hierro y niveles estables de hemoglobina con reducciones significativas en los requerimientos de hierro de AEE y IV.

Existen diferentes grados de déficit de hierro lo cual a su vez impedirá la respuesta en los niveles de Hb.

**Tabla 1. Tipos de déficit de hierro**

Forma	Indicador	Causa	Respuesta al tratamiento con hierro
Déficit absoluto de hierro	TSAT < 20% y Ferritina sérica < 100 ng/mL	↑ de pérdida ↓ absorción	↑ TSAT y ferritina sérica ↑ hemoglobina
Déficit funcional de hierro	TSAT < 20% y ferritina sérica 100-800 ng/mL	Estimulación intensa de producción GR por tratamiento con EPO superando la oferta de hierro Depósitos de hierro normal o aumentado.	↑ hemoglobina ↓ requerimientos EPO
Bloqueo inflamatorio	Dramático ↑ de ferritina sérica junto con ↓ TSAT	Inflamación aguda o crónica Bloqueo de entrega de depósitos de hierro del SRE	Sin respuesta

SER: sistema retículo-endotelial.

Los pacientes con deficiencia de hierro requieren altas dosis de eritropoyetina para mantener niveles de Hb meta.

En pacientes pediátricos se prefiere de administración vía oral de hierro, de acuerdo con guías KDOQI:

Tratamiento con agentes de hierro a:

Pacientes pediátricos con ERC con anemia recomendamos hierro oral (o hierro IV en CKD HD pacientes) administración cuando TSAT es 20% y la ferritina es de 100 ng / ml (100 g / l).

Pacientes pediátricos con ERC en terapia AEE se recomienda administración de hierro oral (o hierro IV en pacientes con ERC).

Se recomienda mantener TSAT 20% y ferritina 100 ng / ml. (100 g / l). (1D)

## OPCIONES DE ADMINISTRACIÓN DE HIERRO

### HIERRO PARENTERAL.

Cuando la terapia oral es insuficiente y/o se requiere mayor velocidad de respuesta, es una alternativa eficaz. La dosis de hierro necesaria para corregir el déficit, con el objetivo de restablecer las concentraciones de hemoglobina y reponer los depósitos biológicos, debe calcularse de forma individualizada en función del peso del paciente y de la concentración plasmática de hemoglobina mediante la fórmula clásica de Ganzoni:

Déficit de hierro (mg) = Peso (kg) x [(hemoglobina diana (g/dl) – hemoglobina actual) x 2,4 + 500.

El cálculo en pediatría será 6 mg/kg/dosis con dosis máxima de 100 mg.

El hierro intravenoso posee una rápida biodisponibilidad para la eritropoyesis y acelera la recuperación de la anemia. El incremento estimado de la hemoglobina es aproximadamente de 1g/dl por cada 150 a 200mg de hierro intravenoso administrado. Su efecto eritropoyético se manifiesta a partir del 7.º al 10.º día de tratamiento, y se consigue una respuesta positiva (incremento de hemoglobina  $\geq 2$ g/dl) en 2 a 4 semanas. La administración de hierro intravenoso consigue concentraciones máximas plasmáticas de hierro a los 10 min, incorporación de hierro a la médula ósea en menos de una hora y una tasa de utilización para la eritropoyesis del 59 al 99% a las 4 semanas (hierro sacarosa).<sup>22,23,24</sup>

#### Formas de hierro parenteral:

##### Hierro carboximaltosa

El hierro carboximaltosa (HCM) es una nueva preparación isoosmolar de hierro trivalente parenteral (50mg de hierro férrico/ml) diseñada para poder administrarse rápidamente en grandes dosis, lo que reduce la necesidad de múltiples infusiones, con un óptimo perfil de seguridad y tolerancia. Resulta especialmente útil en pacientes con anemia ferropénica con intolerancia al hierro oral o en enfermos que precisan una rápida reposición de los depósitos de hierro (próximamente se iniciará la comercialización de esta molécula en España bajo el nombre de Ferinject). El HCM puede administrarse en dosis de hasta 1.000mg/semana a una velocidad de infusión muy superior a otros preparados de hierro parenteral: en forma de bolo intravenoso de hasta 200mg/día (máximo: 3 administraciones por sem

ana) o mediante perfusión máxima de 1.000mg/semana (de 300 a 400mg diluidos en 100ml de suero salino al 0,9% en 6min o de 500 a 1.000mg diluidos en 250ml de suero salino en 15min).<sup>25,26</sup>

**Hierro dextrán:** es una solución coloide de hidróxido férrico con dextrano polimerizado, que puede ser administrado por vía IV o IM, con un peso molecular de  $\pm 96000$  Da. Administrado IV en dosis menores a 500 mg, tiene una vida media plasmática de 6 hrs. Una vez que el hierro es liberado del dextrano en el sistema retículo endotelial (SER), este es incorporado en los depósitos o transportado por la ferritina a la médula ósea. La aplicación intramuscular e intravenosa de hierro dextrano, únicamente puede ser iniciada después de realizar una dosis de prueba de 0.25ml (25mg de hierro). El paciente debe ser observado durante la administración para vigilar la presencia de signos de anafilaxia inmediata y una hora después de la aplicación para vigilar la presencia de cualquier signo de inestabilidad vascular o hipersensibilidad, incluyendo dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o dolor torácico. Si se documenta la hipersensibilidad, la terapia debe ser abandonada. Las reacciones anafilácticas críticas constituyen el riesgo más serio, ocurren en cerca del 0.1-1 % de los pacientes.

### **HIERRO ORAL**

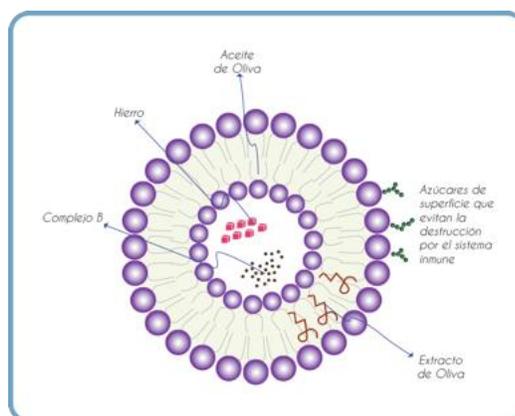
Dentro de esta opción terapéutica encontramos diversos preparados de hierro, solo o asociado a otras sustancias. Las sales ferrosas, al ser más solubles, se absorben mejor que las férricas y entre ellas, el sulfato ferroso es considerada la sal de elección dada su buena solubilidad y bajo precio aunque existen otras sales ferrosas, como la ferroglicina sulfato o el gluconato ferroso, igual de eficaces. La absorción de estas sales es máxima en ayunas, por lo que es preferible tomarlas con el estómago vacío. Por el contrario, las sales férricas, como el ferrimanitol ovoalbúmina, el ferrocilinato o la succinilcaseína, presentan mala absorción a nivel intestinal. Estos preparados presentan ciertas interacciones, ya que pueden disminuir la absorción de algunos fármacos (quinolonas, tetraciclinas metildopa y penicilaminas) por lo que se aconseja separar el hierro dos horas de la toma de éstos. La absorción de hierro disminuye al dar antiácidos y antiseoretos (antihistamínicos e Inhibidores de la Bomba de Protones), debido al aumento de pH gástrico. Entre los problemas producidos por una sobredosis podemos destacar diarrea, vómitos, hemorragia digestiva, edema pulmonar, hipertermia, convulsiones o taquicardia siendo la dosis letal 200-500 mg/kg por vía oral.

El sulfato ferroso es de fácil disponibilidad y acceso por su económico. Si la meta de suplementación de hierro no se logra en un plazo de 1 a 3 meses con hierro oral debe considerarse la administración de hierro IV.

**Sales ferrosas:** Sulfato ferroso es una sal hidratada que contiene 20% de hierro elemental, el fumarato ferroso contiene 30% de hierro elemental y es moderadamente soluble en agua. La intolerancia a las preparaciones orales de hierro se debe a la cantidad de hierro soluble, los efectos secundarios incluyen pirosis, náuseas, plenitud gástrica, estreñimiento y diarrea, pueden presentarse en aproximadamente el 26% de los pacientes y se incrementa al 40% cuando se dobla la dosis de hierro. Las sales férricas requieren primero la reducción en forma ferrosa en la luz intestinal y usualmente esta capacidad de reducción no es suficiente para reducir las dosis de hierro terapéuticamente administrado. La biodisponibilidad del hierro de las sales férricas es 3-4 veces menor que la del sulfato ferroso.<sup>16</sup>

### Hierro liposomal oral:

La microencapsulación tiene como objetivo proporcionar a un fármaco, compuesto químico un componente/ingrediente alimentario de protección, estabilización o ralentización de su liberación. En este proceso queda envuelto por una cobertura que le confiere nuevas propiedades de utilidad o elimina los inconvenientes del compuesto sin encapsular. La microencapsulación ofrece un modo de proteger compuestos sensibles a la luz, oxígeno o humedad, disminuir la evaporación de sustancias volátiles, aislar componentes, reducir interacciones, efectos secundarios, facilitar la mezcla y homogeneización con otros componentes. Un liposoma es una vesícula esférica, formada por una o varias bicapas fosfolípicas. La formación de liposomas se basa en la naturaleza anfipática (con regiones polares y apolares) de los fosfolípidos, que tienden a agrupar sus regiones homólogas en medio acuoso, consiste básicamente en la hidratación de los fosfolípidos mediante agitación mecánica. Si el compuesto a encapsular es hidrosoluble se situaría en el interior del liposoma y de lo contrario se incorporaría a la membrana liposomal. (figura 4)



En el caso de la microencapsulación de hierro, aporta importantes ventajas:

-Reduce las posibles interacciones de los compuestos de hierro con otros componentes de la dieta que pueden disminuir su biodisponibilidad, tales como los taninos, polifenoles y fitatos.<sup>33</sup>

-Disminuye el efecto catalizador de la oxidación que ejercen los compuestos de hierro sobre las proteínas y lípidos de la dieta.<sup>33,34</sup>

-Enmascara el sabor metálico de los compuestos de hierro.

--Puede favorecer una absorción del hierro por vías paralelas como las células M.

## **ESTUDIOS PREVIOS DE COMPARACIÓN DEL TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO VS HIERRO VÍA ORAL.**

La administración de hierro oral o intravenoso y glicoproteína (Epo) son clave para la corrección de la anemia en pacientes con ERC y diálisis crónica.

Se han realizado ensayos clínicos donde se ha comparado hierro oral vs hierro IV en pacientes con ERCT sin diálisis en los cuales no se ha encontrado diferencia en la eficacia para corregir la anemia, encontrando solo diferencia en efectos adversos, adherencia al tratamiento y costos: Agarwal y cols. mencionan que el tratamiento con hierro oral y hierro intravenoso IV muestra un incremento similar en la Hb en los pacientes con ERCT sin diálisis que padecen anemia por deficiencia de hierro y que no reciben AEE. El hierro IV puede producir una recuperación más rápida de los depósitos de hierro y mejoría en la calidad de vida, con el inconveniente de exponer a los pacientes a un mayor riesgo de efectos adversos aumentando el costo.<sup>33</sup> Charytan y cols. compararon la respuesta a tratamiento en pacientes con ERCT en pre diálisis, con hierro oral y hierro sacarato IV, con una respuesta similar de las cifras de Hb en ambos, sin embargo, con la administración de sacarato ferroso IV se observó un incremento en las reservas de hierro corporales, lo cual no se observó con el tratamiento base de hierro oral. Al no incrementarse los depósitos de hierro puede presentarse una pérdida eventual de la respuesta a la terapia con AEE. La frecuencia de efectos adversos fue similar, siendo más frecuente los gastrointestinales en el grupo de hierro vía oral (constipación, náusea, vómito y diarrea). Las alteraciones del gusto estuvieron más relacionadas en los pacientes con terapia basada en hierro IV.<sup>34</sup>

Van Wyck y cols presentan un ensayo clínico aleatorizado donde se compara el uso con sacarato ferroso IV vs hierro oral para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con ERCT sin diálisis. El tratamiento IV con sacarato ferroso produce un incremento mayor de Hb que no es estadísticamente significativo comparándolo con el tratamiento de hierro vía oral. El tratamiento con hierro vía oral se relacionó con mayor frecuencia con efectos adversos gastrointestinales 17.6% como constipación 8.8%, diarrea 3.3%, náusea/vómito 5.5% que se clasifican como efectos adversos leves-moderados, mientras que el tratamiento con sacarato ferroso IV se relacionó con más frecuencia con eventos adversos como cefalea 3.3%, mialgias 3.3%, hipotensión 6.7% y alteraciones del gusto (disgeusia) 9.9%, ninguno de estos síntomas se presentó en el grupo con tratamiento a base de hierro vía oral. El grupo que recibió tratamiento con sacarato ferroso IV presentó efectos adversos gastrointestinales 14.8% en menor porcentaje que el grupo tratado con

hierro vía oral. Concluye que la decisión final de escoger entre el hierro IV y el hierro oral dependerá de cómo el médico y el paciente sopesen las cuestiones de eficacia, seguridad, tolerabilidad, conveniencia, cumplimiento y costo.<sup>35</sup>

Fishbane y las guías KDOQI recomiendan dar dosis de hierro elemento 2-3 mg/kg/día e incrementarlo hasta 6mg/kg/día, administrándolo en 2 a 3 dosis por día.<sup>7</sup> Se debe administrar 2 horas antes o 1 hora después de los quelantes que contiene calcio y comida para favorecer su absorción intestinal. Su absorción puede alterarse por el uso de inhibidores de la bomba de protones.<sup>29</sup>

Warady examinó la eficacia y seguridad del mantenimiento de la terapia con hierro IV vs hierro oral en pacientes con hemodiálisis, en un estudio multicéntrico, con 35 pacientes en hemodiálisis, se administró por 12 semanas mantenimiento de hierro dextran vs hierro vía oral, ambos en dosis de 4-6mg/kg/día. Este estudio mostro que el hierro IV tiene un incremento estadísticamente significativo sobre el incremento de ferritina con un menor uso de eritropoyetina. Estos resultados sugieren que la administración de hierro IV o administración diaria de hierro VO mantiene los depósitos de hierro en pacientes con hemodiálisis. Warady también estudio la administración gluconato de óxido férrico en pacientes con hemodiálisis, siendo la eficacia y seguridad muy similar a las otras presentaciones de hierro IV. Las presentaciones de hierro IV incluyen hierro dextran, sacarato de óxido férrico, gluconato sódico de hierro. Los efectos adversos reportados son náusea moderada, diarrea, vomito, deterioro de la anemia en un paciente, sin presentar alguna reacción anafiláctica.<sup>35</sup>

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 administró 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 ( $p < 0,001$ ). (6)

Visciano y cols realizaron un ensayo clínico controlado monocéntrico aleatorizado

simple prospectivo, en el cual evaluaron la eficacia del hierro liposomal comparado con el hierro IV en el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con ERCT, con una muestra de 21 pacientes que se dividieron en dos grupos, el grupo 1 con tratamiento a base de hierro IV y el grupo 2 con tratamiento con hierro liposomal, el incremento de Hb fue similar en ambos grupos a las 8 semanas de tratamiento.<sup>31,34,36</sup>

Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, publicaron en Cochrane una revisión sistemática del tratamiento de la anemia con hierro intravenosos comparado con el hierro vía oral en niños y adultos, el 21 de febrero del 2019, en donde portan evidencia de certeza baja de que el hierro i.v. en comparación con el oral aumenta los niveles de hemoglobina, ferritina y transferrina en los participantes con ERC, aumenta el número de participantes que logran el objetivo de hemoglobina y reduce los requerimientos de agentes que estimulan la eritropoyesis. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para determinar si el hierro i.v. en comparación con el oral influye en la muerte (todas las causas), la muerte cardiovascular y la calidad de vida, aunque la mayoría de los estudios informaron sobre períodos cortos de seguimiento únicamente. Los efectos adversos se informaron sólo en el 50% de los estudios incluidos. Por lo tanto, se indica la necesidad de más estudios enfocados hacia los resultados centrados en los pacientes, con períodos de seguimiento más prolongados.

De acuerdo con los estudios realizados a lo largo de los años se ha realizado consenso por la sociedad latinoamericana de nefrología e hipertensión, dando a conocer sugerencias para el manejo de la anemia con nivel de evidencia A y B, manifestando que para el tratamiento con hierro de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica sean:

1. Antes de prescribir hierro es necesario hacer un balance de los beneficios potenciales (evitar o minimizar el tratamiento con transfusiones de sangre o AEE y los síntomas relacionados con la anemia) y los riesgos (reacciones de hipersensibilidad agudas y riesgos a largo plazo desconocidos) de manera individual

2. En pacientes con ERC y anemia se sugiere administrar suficiente hierro para mantener un nivel mínimo de ferritina >100ng/ml con un %ST >20% (1B).

3. En pacientes con ERC y anemia que aún no reciben tratamiento con hierro o AEE se sugiere hacer una prueba terapéutica con hierro i.v. (o con hierro v.o. durante 1-3 meses en pacientes con ERC-ND) si (2C):

4. En todos los casos se sugiere no sobrepasar intencionalmente %ST>30% y ferritina >500ng/ml.
5. En pacientes con ERC, especialmente los que no se encuentran en HD, se sugiere prescribir hierro por v.o. En caso de intolerancia gástrica o insuficiencia de esta vía de administración para alcanzar y/o mantener niveles adecuados de ferritina y %ST, se sugiere administrar hierro por vía IV. (Sin grado).<sup>1,19.</sup>

Pisani y cols<sup>33</sup> realizaron un ensayo clínico aleatorizado en 99 pacientes con ERC y anemia por deficiencia de hierro, en el cual se evaluó el efecto del hierro oral liposomal contra el hierro IV. Se dividieron en dos grupos, el grupo 1 recibió hierro gluconato IV por tres meses y el segundo grupo recibió hierro pirofosfato con ácido ascórbico vía oral por tres meses, se midieron niveles de Hb, ferritina, TSAT, hierro y efectos adversos al inicio del tratamiento, al mes, tercer mes y un mes después de la última administración de hierro. El objetivo principal de evaluación fue el efecto de cada fármaco en las cifras de Hb, además la respuesta sobre cinética de hierro, adherencia al tratamiento y efectos adversos. Los resultados mostraron que a corto plazo la terapia con hierro IV produce un incremento más rápido en la Hb comparado con el hierro liposomal, la diferencia fue estadísticamente significativa el primer mes de tratamiento, sin embargo al final del estudio el incremento de Hb fue similar con ambos. Al terminar el tratamiento con hierro, las concentraciones de Hb se mantuvieron estables en el grupo que recibió hierro IV, mientras que el grupo que recibió hierro liposomal regresó a su basal. La recuperación de las reservas de hierro fue mejor en el grupo que recibió hierro IV. La incidencia de efectos adversos fue significativamente menor 3.1% en el grupo que recibió hierro liposomal vs 34.5% en el grupo con hierro IV ( $p<0.001$ ) y la adherencia al tratamiento fue similar en ambos grupos. Los efectos adversos que más se presentaron fueron hipotensión 12.1% en grupo con hierro IV vs 0% en el grupo con hierro liposomal oral, cefalea 18.2% en el grupo con hierro IV vs 3% en el grupo con hierro liposomal oral, edema periférico en un 6.1% en pacientes con hierro IV vs 0% en los pacientes con hierro liposomal oral, diarrea en un 9.1% en los pacientes con hierro IV vs 4.5% en los pacientes con hierro oral liposomal.

Ennio y Diletta Duranti, et al. , en mayo del 2018, realizaron un estudio para evaluar la respuesta del hierro liposomal administrado a dos grupos de sujetos que habían recibido hierro carboximaltosa, con objetivo de verificar la efectividad del hierro liposomal oral en un grupo muy importante de diálisis en el hogar. Se examinaron 8 pacientes (5 F / 3 M; edad  $62 \pm 10$ ). años) en hemodiálisis domiciliaria diaria crónica durante más de 12 meses y 16 pacientes (9 F / 7 M; edad  $75 \pm 12$  años) en terapia

conservadora, con ERC etapa 3b-4, que estaban en tratamiento para una anemia sideropénica. Todos los pacientes habían sido tratados durante al menos 6 meses, con carboximaltosa de hierro iv (500 mg/mes) y por lo tanto el último control hematológico se consideró tiempo 0. A partir de ese momento, se pasaron al hierro liposomal oral. El protocolo duró 6 meses para pacientes de hemodiálisis domiciliaria y 12 meses para el otro grupo. Durante estos dos periodos, se midieron hierro sérico, Hb sérica, ferritina, saturación de transferrina, PCR y albúmina, el consumo semanal de eritropoyetina se evaluó bimestralmente. Resultados: Cambio en niveles de hierro, tanto en el grupo en diálisis que en conservador, en comparación con el final del período de hierro iv, hubo mejora, incluso en la concentración de Hb y una reducción de los valores de PCR. Los valores de Ferritina, saturación de transferrina, la albúmina y el consumo semanal de eritropoyetina no cambiaron en los dos grupos. De 16 pacientes con ERC, durante todo el período, no utilizar eritropoyetina. Ningún paciente reportó efectos secundarios.

El tratamiento ideal para pacientes pediátricos con ERCT en hemodiálisis y anemia por deficiencia de hierro es la administración de hierro IV <sup>1,2</sup>. Actualmente existen nuevas opciones de tratamiento como es el hierro liposomal. En la actualidad solo existen estudios en población adulta.

## **SEGUNDA PARTE**

### **MARCO EMPÍRICO**

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal es la anemia por deficiencia de hierro. El hierro IV ha mostrado ser el tratamiento de elección para corregir la anemia ferropénica por restablecer los niveles de hierro y corrección de anemia en pacientes con ERCT, sin embargo, se acompaña de efectos adversos de gravedad variable (Cefalea, Hipotensión, Dolor, anafilaxia) y se requiere de la presencia de personal calificado para su aplicación y vigilancia.

Recientemente se ha comenzado a utilizar hierro liposomal como una nueva alternativa para la administración de hierro en el tratamiento de anemia en pacientes con ERCT, mostrando resultados favorables y escasos efectos adversos los cuales se reportan como de intensidad leve, sin embargo, estos estudios se han realizado en población adulta. Por lo que es necesario se realicen estudios que evalúen la seguridad y eficacia del hierro liposomal en el tratamiento de anemia en pacientes pediátricos con ERCT en tratamiento sustitutivo de la función renal.

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia y seguridad del Hierro oral liposomal para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro pacientes pediátricos con ERCT en hemodiálisis?

## JUSTIFICACIÓN

Los pacientes pediátricos con ERCT en tratamiento con hemodiálisis, se encuentran bajo múltiples intervenciones terapéuticas las cuales en su mayoría son invasivas, como, por ejemplo: colocación de catéteres venosos centrales, catéteres de diálisis peritoneal, manipulación frecuente de accesos vasculares centrales, hemodiálisis, aplicación de medicamentos IV (hierro intravenoso, etc). A su vez estas intervenciones aumentan el riesgo de morbilidad, producen efectos adversos como los relacionados a la aplicación de hierro IV (hipotensión, dolor, cefalea, anafilaxia) e incrementan el uso de recursos tanto materiales como humanos para la atención del paciente.

Por lo anterior este estudio se justifica que de acuerdo a lo reportado en la literatura el hierro liposomal produce efectos adversos en menor frecuencia y de menor gravedad en comparación al tratamiento con hierro IV, además se ha relacionado con una disminución del uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. Al administrarse por vía oral no requerirá la presencia de un equipo de profesionales para la salud para su administración y monitorización durante esta, optimizando los recursos que se destinan a la atención de los pacientes pediátricos con ERCT en hemodiálisis con anemia por déficit de hierro.

Debido a que la vía de administración del hierro liposomal es oral, se disminuirá la manipulación de accesos vasculares centrales, lo cual a su vez disminuirá el riesgo de complicaciones relacionadas a la manipulación: infección relacionada al catéter, bacteriemia, infección del sitio de colocación de catéter, etc.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la eficacia y seguridad del hierro liposomal para el tratamiento de la anemia en pacientes pediátricos con ERCT en hemodiálisis.

### **Objetivos específicos**

a) Demostrar que el hierro liposomal es tan eficaz como el hierro IV para corregir los niveles Hb en pacientes pediátricos con ERCT con anemia por deficiencia de hierro.

b) Demostrar que el hierro liposomal reduce o evita efectos adversos que se observa con el hierro IV (cefalea, hipotensión, anafilaxia, dolor).

## **HIPÓTESIS**

El hierro liposomal no es inferior en eficacia a el hierro IV para corregir los niveles Hb en pacientes pediátricos con ERC con anemia por deficiencia de hierro.

El hierro liposomal produce menos efectos adversos que el hierro IV.

## METODOLOGÍA

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado (simple ciego) de no inferioridad para evaluar la eficacia y seguridad del hierro liposomal comparado con hierro IV en pacientes pediátricos con ERCT con anemia por deficiencia de hierro. Solamente estará cegado el analista por que la vía de administración del hierro liposomal es oral y la administración del sacarato de óxido férrico es intravenosa por lo que no puede cegarse el médico tratante.

**Universo:** pacientes pediátricos con ERCT con anemia por deficiencia de hierro que sean atendidos en el servicio de hemodiálisis del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Tamaño de la muestra:** Para demostrar mayor seguridad del hierro liposomal sobre el hierro IV en cuanto el número de pacientes esperados con hipotensión, se utilizaron los resultados del estudio de Pisani y cols., quienes reportaron un 12% de pacientes que presentaron hipotensión con tratamiento a base de hierro IV contra 0% de pacientes que usaron hierro liposomal; para ello se utilizó la fórmula de tamaño de muestra para comparación de dos proporciones.

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- $Z_{\beta}$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- $p_1$  = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- $p_2$  = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- p = Media de las dos proporciones  $p_1$  y  $p_2$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Los resultados de los cálculos arrojaron un número de 35 pacientes por grupo, tomando en cuenta un 15% de pérdidas.

Se realizó el cálculo de tamaño de la muestra para el diseño de no inferioridad, con base en lo reportado por Pisani y cols., en cuanto a la proporción de pacientes que al final de estudio lograron un incremento de  $\geq 0.6$  g/dl de Hb, siendo 56% en pacientes con tratamiento a base de hierro IV y 43% en pacientes con hierro vía oral. Para ello se utilizó la siguiente formula:

$$N = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2 \times [P_{est}(1-P_{est}) + P_{exp}(1-P_{exp})]}{(P_{est} - P_{exp} - \delta)^2}$$

Donde:

- Pest (Respuesta esperada para el tratamiento estándar):
- Pexp (Respuesta esperada para el tratamiento experimental)
- Margen de no inferioridad (delta): 13%
- Riesgo  $\alpha$  unilateral: 0.05
- Riesgo  $\beta$ : 0.2
- N: 48 pacientes por grupo, un total de 96 pacientes.

Se decidió utilizar el tamaño de muestra de 96, obtenido para el diseño de no inferioridad, ya que nos arroja un mayor tamaño de muestra.

**Lugar de estudio: Hospital Infantil de México Federico Gómez.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes con ERCT KDOQI 5 en hemodiálisis con anemia por deficiencia de hierro de nuevo ingreso
  - Hb < 11 g/dl en pacientes de 6 meses a 5 años.
  - Hb < 11.5g/dl en pacientes de 5 – 12 años,
  - Hb < 12g/dl en pacientes de 12-15 años.
  - Hb < 13 g/dl en pacientes de 15 años o mayores.
- TSAT <20%
- Ferritina < 12 µg/l en niños < de 5 años y niveles < 15 µg/l en > 5 años o < 100 ng/ml
- Edad 1-17 años 6 meses
- Paciente de primera vez en el servicio de nefrología pediátrica- unidad de hemodiálisis
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con hierro
- Contar con consentimiento de los padres.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que presente contraindicación para recibir hierro vía oral como
  - Pacientes con infección sistémica
  - Hipersensibilidad algún componente del medicamento
- Pacientes con Hb < 11 gr/dl con alteración hemodinámica (taquicardia, hipotensión, disnea) o Hb ≤7 gr/dl
- Pacientes con niveles de PCR por arriba 0.5 mg/dl
- Necesidad de transfusión,
- Cirugía programada o de urgencia

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que abandonen el tratamiento
- Trasplante renal
- Que los padres decidan retirar voluntariamente a los pacientes del estudio
- Infección grave

## MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN:

Una vez obtenida la autorización de los padres para la participación de los pacientes, estos fueron asignados a los brazos de tratamiento por medio de bloques al azar, con la finalidad de tener grupos balanceados. Dado que se trata de una muestra piloto en esta ocasión se ingresaron al estudio 10 pacientes. Estos fueron asignados a dos brazos de tratamiento, utilizando bloques balanceados con longitud de 2 celdas por bloque, por lo que se necesitaron 4 bloques al final del estudio (Bloques= número de pacientes/número de celdas). En cada bloque se incluyeron diferentes combinaciones de tratamiento A y B, para elegir el bloque se utilizó una tabla de números aleatorios. Los pacientes se asignarán por bloques balanceados al azar.

## VARIABLES DE ESTUDIO

Nombre	Definición conceptual	Tipo de variable	Definición operacional
Edad	Periodo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de recolección de datos	Cuantitativa, independiente	Sujeto entre 1 año y 17 años 11 meses de edad
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Cualitativa, independiente	Femenino, masculino
Diagnóstico de base	Patología que predispone a la ERCT	Categorica, independiente	- Indeterminado: Sin causa determinada  - Glomerulopatias: Enfermedades que causan pérdida de las funciones normales del glomérulo renal

			<p>- CAKUT: Anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria</p> <p>- Inmunológicas: Enfermedades inmunológicas con involucro renal que conllevan a la pérdida de la función glomerular</p>
Niveles de Hb	Cantidad de hemoglobina en sangre	Cuantitativa, independiente	Hemoglobina menor a 11.5 mg/dl
Niveles de hierro	Cantidad de hierro libre en sangre	Cuantitativa, independiente	Menor de 40 40 a 120 Mayor a 120
Niveles de ferritina	Cantidad de ferritina en sangre	Cuantitativa, independiente	Menor de 100 100 a 500 Mayor a 500
Niveles de TSAT	Porcentaje de saturación de transferrina en sangre	Cuantitativa, independiente	Menor de 20 % 20 a 50%. Mayor a 50 %
Niveles de proteína C reactiva	Cantidad de proteína C reactiva presentes en sangre	Cuantitativa independiente	0-0.5 Mayor a 0.5
Tratamiento con hierro liposomal	Administración hierro liposomal para el tratamiento de anemia	Cualitativa dependiente	si no
Tratamiento con hierro IV	Administración hierro IV para el tratamiento de anemia	Cualitativa, dependiente	si no

Efectos adversos	Presencia o ausencia de cefalea, hipotensión anafilaxia, vómito, diarrea o algún otro evento adverso relacionada con administración de hierro IV o con la administración de hierro liposomal oral.	Cualitativa, categórica, dependiente	sí no
------------------	--	--------------------------------------	----------

### ***DESCRIPCIÓN INTERVENCIÓN***

**Grupo A tratamiento con hierro intravenoso (IV):** con hierro sacarosa presentación 100mg/5ml (VENOFERRUM) a una dosis 6mgkgdía, en dilución 1mg en 1ml de solución fisiológica 0.9% para pasar IV durante última hora de hemodiálisis, 1 vez por semana, hasta cumplir con 8 aplicaciones. Con un máximo volumen de infusión 100ml.

**Grupo B tratamiento con hierro liposomal oral:** nombre comercial es BH-ZOR complejo B + hierro, disponible en México distribuido por farmacéutica Alther Themis, al ser un suplemento alimenticio, el requisito que solicita la COFEPRIS es un aviso de funcionamiento, solicitado y aprobado el 10 de septiembre 2015,(ver documento en anexo 2). El frasco contiene 500 ml de suspensión. Cada 15 ml contienen 10 mg de Sulfato ferroso, en donde al menos 90% (9 mg) es hierro elemental, debido al vehículo que lo transporta, nano liposomas, permite que no sufra modificaciones a través del tracto gastrointestinal y a nivel de intestino delgado su absorción no es dependiente de la hepcidina. Por lo tanto, cada frasco de 500 ml contiene 333 mg de Hierro, de los cuales 90% es hierro elemental, es decir 300 mg. Esto resulta que cada 1 ml contenga 0.66 mg de hierro biodisponible, se proporcionara una toma al terminar hemodiálisis

La dosis fue de 6mgkgdía, con un máximo a administrar de 100 mg semana. De acuerdo a la presentación del hierro liposomal el cálculo es por cada 15ml de suspensión de hierro + complejo B contiene 10mgs de hierro, por lo tanto se administró 35mg (52.5ml) el primer y segundo día de hemodiálisis y el tercer día de

hemodiálisis se administró 30mg (45ml) de hierro liposomal oral que sumando las tres dosis nos darán 100mg cada semana.

LABORATORIOS: se realizaron mediciones de Hb, hierro, ferritina, Transferrina, proteína C reactiva en sangre antes de iniciar el tratamiento (T0), al mes (T1), 2° mes (T2), 3° mes de tratamiento (T3) y un mes después de terminado el tratamiento. Para lo cual se tomaron muestras sanguíneas en el calendario establecido de 3ml para determinar los niveles de hemoglobina, y 4ml de sangre para determinar los valores de hierro, ferritina, TSAT y proteína C reactiva. Estas pruebas de laboratorio se realizaron de forma rutinaria en todos los pacientes que acuden a hemodiálisis. Por lo que la toma de muestras se llevó a cabo en el área de hemodiálisis y se transportaron muestras de sangre periférica del área de hemodiálisis al laboratorio central, las cuales fueron colocadas en tubos, identificadas con el nombre y número de registro del paciente. Los tubos se colocaron dentro de una gradilla de unicel que a su vez se colocó en un contenedor primario (bolsa ziplock), la cual fue sellada y colocada en un contenedor secundario (hielera de unicel). La solicitud se agregó en el contenedor secundario. Este paquete se transportó del área de hemodiálisis al laboratorio central.

Los efectos adversos se documentaron a partir de la primera dosis de administración del medicamento y posteriormente cada mes hasta el final del tratamiento.

Para aquellos casos en los que se logró las metas de hemoglobina, transferrina, TSAT antes de lo esperado el tratamiento fue suspendido y documentado. Se indicó transfusión en caso de cursar con datos de cor anémico o descompensación hemodinámica o cifras de Hb <7g/dl, siendo esta la razón de suspensión de tratamiento y eliminación del sujeto para fines del estudio. Se administró eritropoyetina en pacientes con niveles menor a Hb meta, y se realizó descenso de 15% en caso de llegar a Hb meta, en caso de mantenerse en Hb meta se continuará con disminución mensual del 15%. La dosis inicial de administración de eritropoyetina es de 50-100 UI/kg, motivo por el cual iniciaremos con 100 UI/kgsemana.

### **Proceso de recolección de datos.**

Se proporcionó a los padres hoja de registro efectos adversos y síntomas. Se concentró la información en la hoja de recolección de datos mensual y se evaluó la presencia de efectos adversos en cada sesión de hemodiálisis. Se recopiló la información en una base de datos electrónica.

### **Fuentes de financiación**

El servicio de hemodiálisis cuenta con hierro intravenoso para los pacientes que se encuentran en programa de hemodiálisis crónica.

Se obtuvo donación de hierro liposomal por el laboratorio AlterThemis, la cual asegura el tratamiento de todos los pacientes ingresados al brazo de hierro oral liposomal.

### ***Análisis de los datos***

Para el análisis de datos se usó el paquete estadístico STATA v14®. Por el diseño de la investigación, tratándose de un estudio prospectivo y en este caso en particular presentando la prueba piloto de la investigación se obtuvieron las medias y porcentajes de las variables; así como relaciones entre variables y la influencia de una sobre la otra con la finalidad de una mejor comprensión de los resultados.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

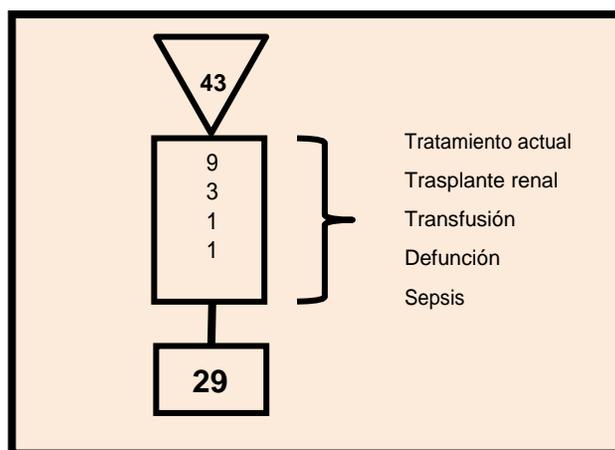
Con base en la Ley General de Salud, (Diario Oficial de la Federación 18-01-2007), Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo 1, Artículo 17 esta investigación se clasifica como: Investigación con riesgo mayor al mínimo: ya que durante el presente proyecto se realizará un ensayo clínico aleatorizado donde se comparara 2 medicamentos que son de uso común, amplio margen terapéutico, están autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

Aprobado por el Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad. Protocolo HIM 2017-053.

Para la participación en este proyecto se solicitó la autorización de los tutores de los pacientes mediante la firma de consentimiento informado. Se mantendrá la confidencialidad de los datos obtenidos de cada paciente y solo se usarán con fines de estudio.

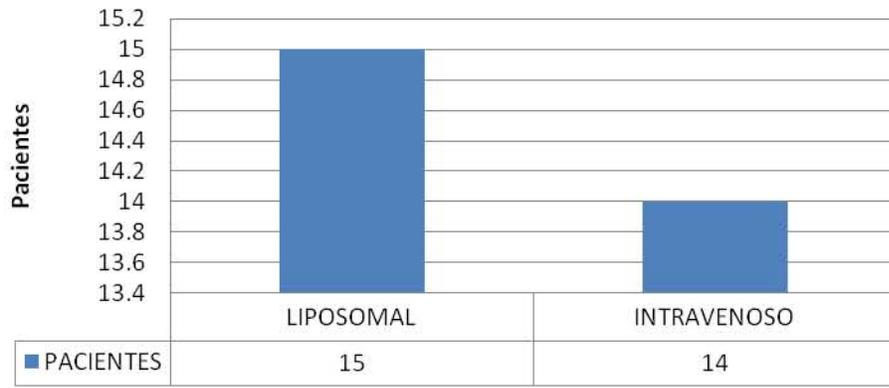
## RESULTADOS

Se identificaron 43 casos con diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro en base a nivel de Hb y perfil de hierro en los cuales se inició tratamiento con el mismo. Durante el proceso de tratamiento al momento de cerrar el estudio 9 pacientes se encuentran en fase de tratamiento, uno de los sujetos de estudio falleció por causa secundaria a enfermedad de base, en tres se llevó a cabo trasplante renal de donador cadavérico en el 2, 1 y tercer mes de tratamiento. Un paciente se transfundió de concentrado eritrocitario durante el mes dos de tratamiento por tener Hb < a 7 mg/dl con repercusión hemodinámica.

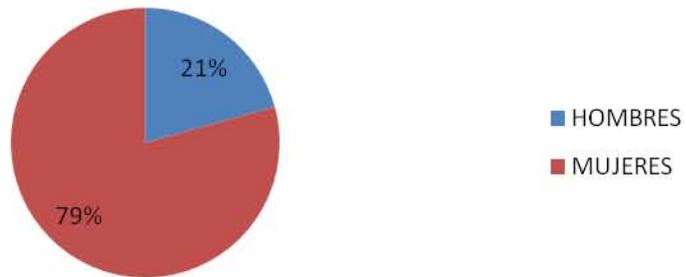


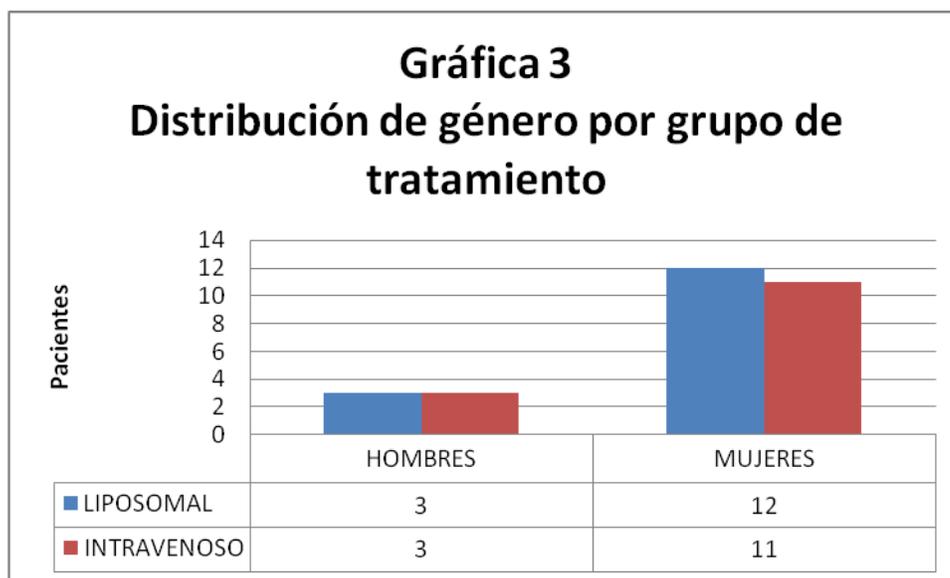
Se obtuvieron dos brazos que correspondieron a 15 sujetos en tratamiento con hierro liposomal via oral y 14 sujetos en hierro via oral. <sup>Grafica 1.</sup> De todos los pacientes ingresados al estudio el 79% fueron mujeres y solo el 21% hombres. <sup>Grafica 2</sup> Con respecto al grupo de tratamiento; en el grupo A (hierro via oral), el 80% fue del género femenino y 20% del género masculino y para el grupo B (hierro intravenoso) el 78.6% fueron del género femenino y 21.5% fueron del género masculino. <sup>Grafica 3</sup>

**Gráfica 1**  
**Distribución por grupo de tratamiento**

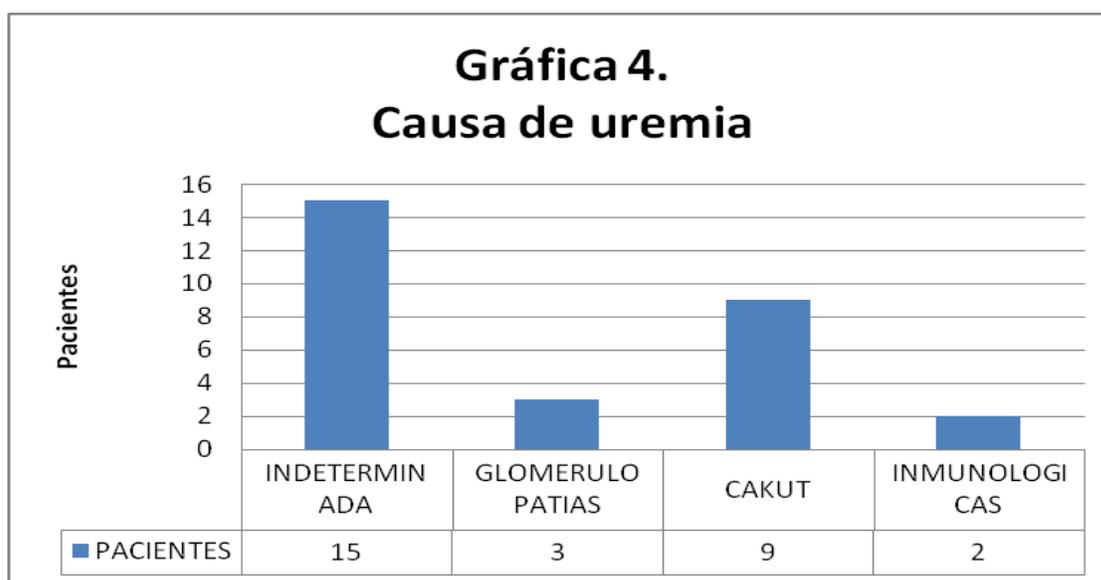


**Gráfica 2**  
**Distribución global de pacientes por género.**

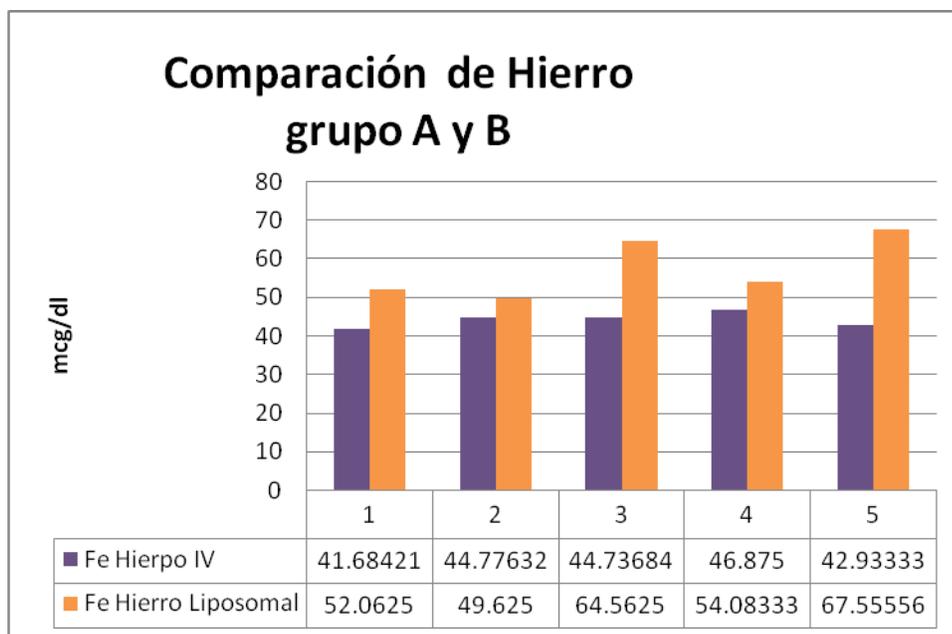




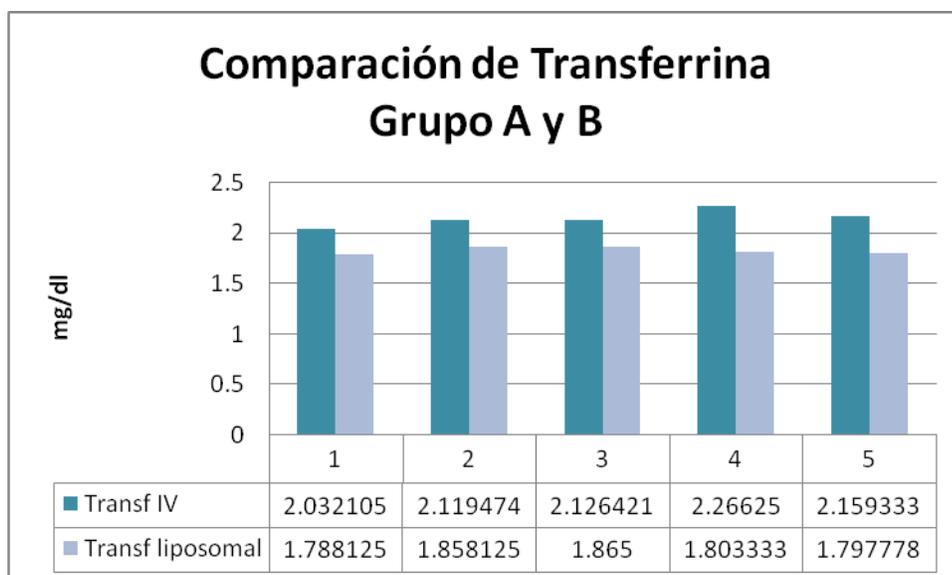
En cuanto a la etiología de la enfermedad renal crónica se encontró que en la mitad de los participantes es de origen indeterminada con 52%, seguidas de CAKUT con 32%, glomerulopatias representan el 10% e inmunológicas 7%. Gráfica 4



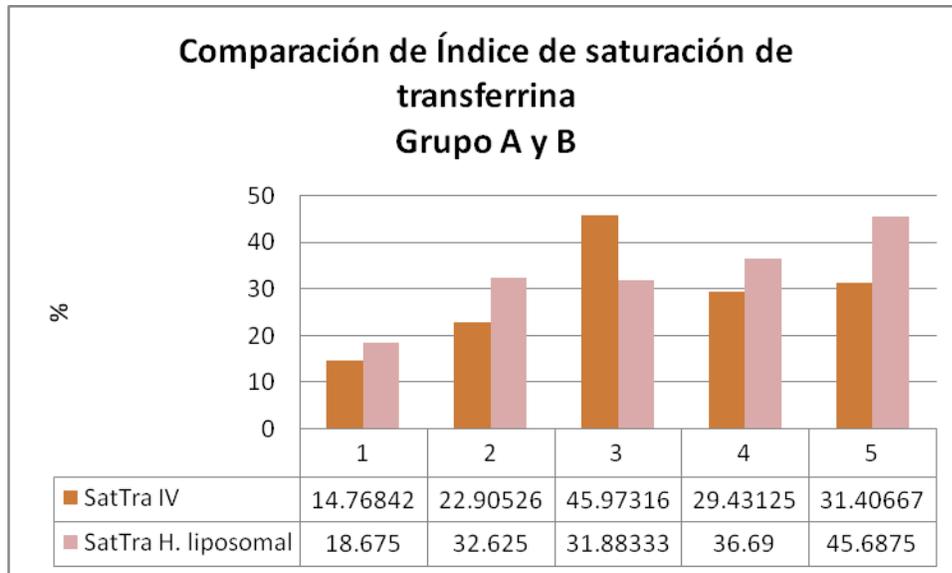
Tanto los niveles de ferritina como el índice de saturación de transferrina con valores menor a 30 ng/ml y menor a 20% respectivamente fueron los criterios para decidir el inicio de terapia con hierro. Como se muestra en las gráficas 5, 6 y 7 ambos grupos cumplieron criterios al inicio del estudio, siendo el grupo B en el que registró el nivel más bajo de transferrina y en el grupo B se documentó el menor porcentaje de saturación de transferrina con 5.8%.



Gráfica 5.

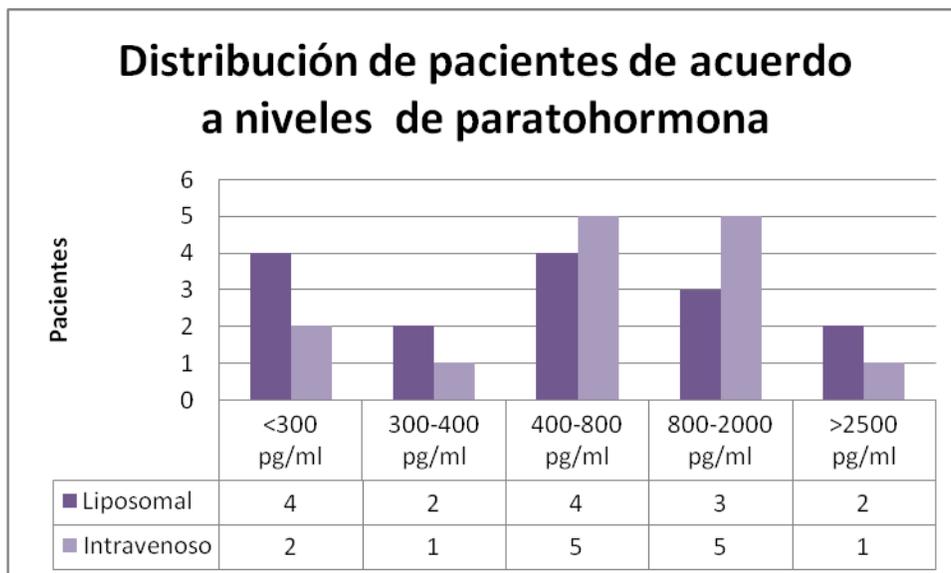


Gráfica 6.



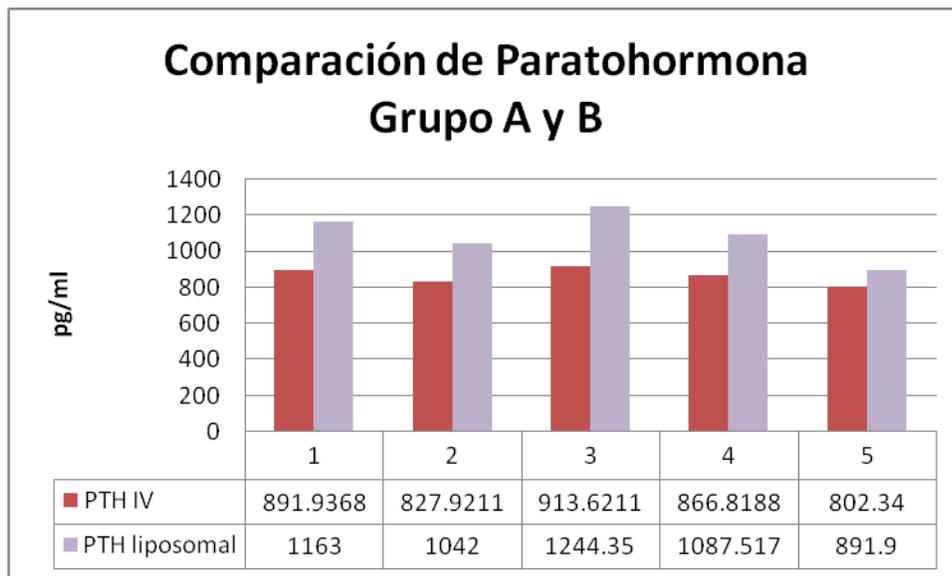
Gráfica 7.

Se midieron al inicio y durante el tratamiento con hierro, niveles de hormona paratiroidea. Como se muestra en la gráfica 8, al inicio del estudio 9 sujetos del grupo B (Liposomal) se encontraron con niveles de parathormona mayores a 400 pg/ml correspondiente al 60% de los pacientes y valores <400 pg/ml en 6 pacientes correspondiente al 40% de los pacientes, en el grupo A ( Hierro IV) se encontraron con niveles de parathormona mayores a 400 pg/ml a 11 sujetos, correspondiente al 78.5% de los pacientes y valores <400 pg/ml en 3 pacientes correspondiente al 21.4% de los pacientes



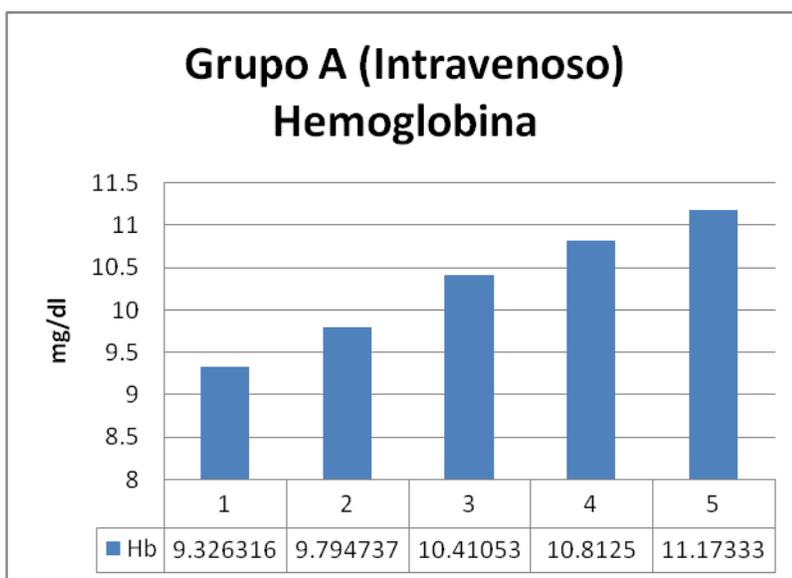
Gráfica 8.

Durante el seguimiento de los pacientes se observó la evolución de los niveles de parathormona como se muestra en gráfica 9, encontrando que a pesar de que el grupo de hierro liposomal inició con niveles mayores de PTH al finalizar el protocolo los niveles de PTH casi se igualaron a los del grupo A (intravenoso), mientras que en el Grupo A (Hierro intravenoso) se mantuvieron niveles aproximadamente entre 800 y 900 pg/ml.

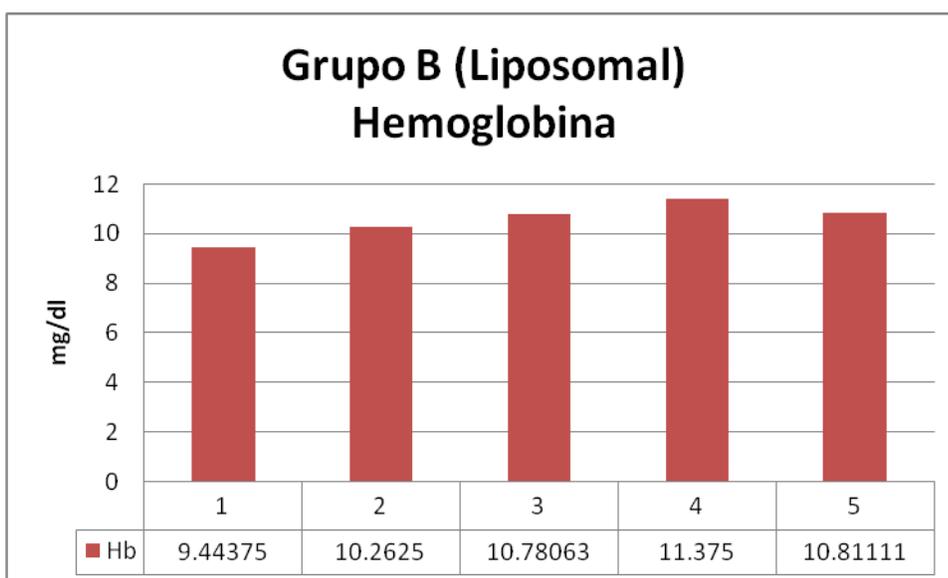


Gráfica 9.

Durante el tiempo de tratamiento y el mes posterior al culminar el tratamiento el comportamiento de la hemoglobina para ambos grupos se presenta en los gráficos 10, 11 y 12, donde se puede observar que en el Grupo A se logra incremento de Hb desde el primer mes de tratamiento de 0.4 mg/dl terminando el protocolo incremento de 1.7 mg/dl, mientras que para el grupo B (Liposomal) se logra incremento en el primer mes de 0.8 mg/dl mientras que al finaliza el protocolo con 1.4 mg/dl. Al mes de haber suspendido el fármaco se mantiene mayor estabilidad de la Hb en el grupo A.

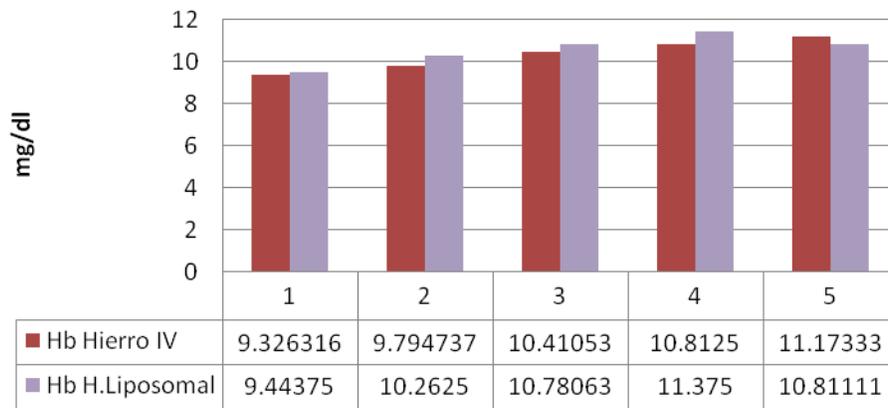


Gráfica 10.



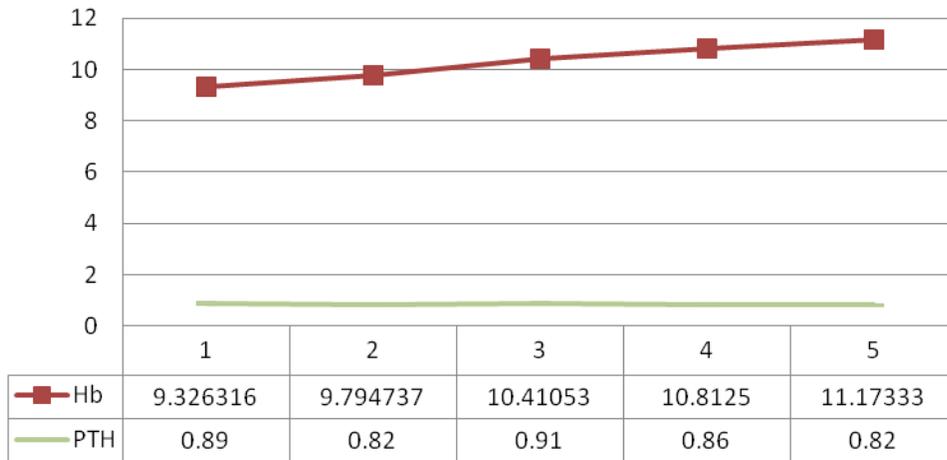
Gráfica 11.

## Comportamiento de hemoglobina en grupo A y B



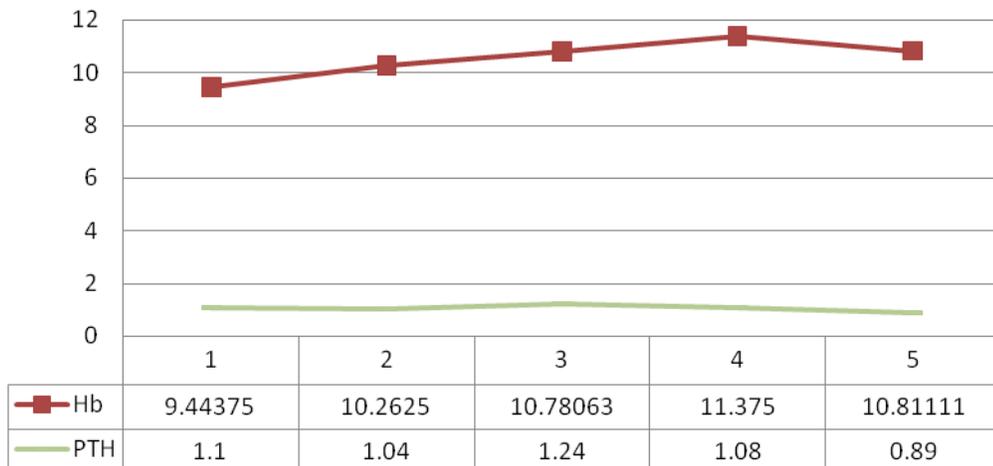
Gráfica 12.

### Impacto de hiperparatiroidismo en niveles de hemoglobina Grupo A (IV)



Gráfica 13.

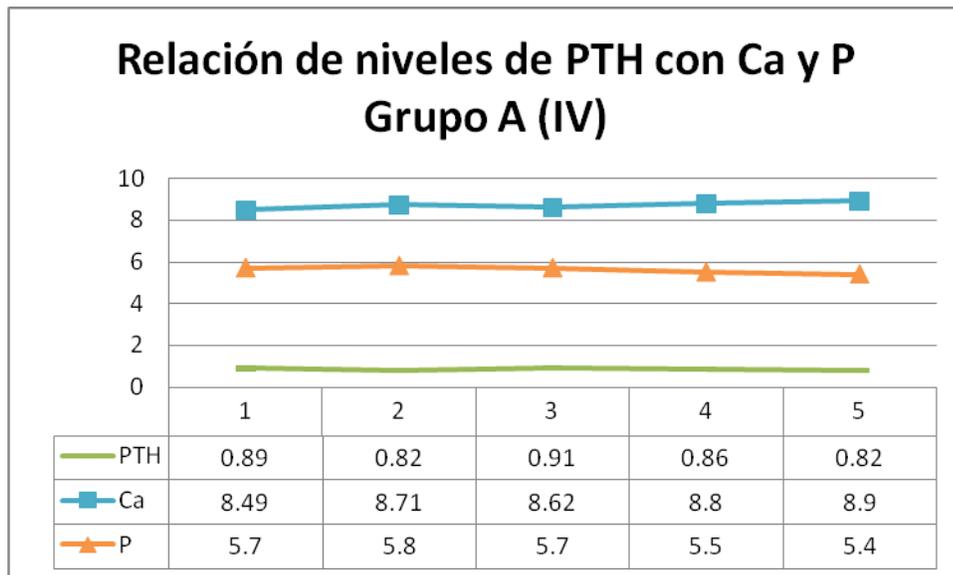
### Impacto de hiperparatiroidismo en niveles de hemoglobina Grupo B (Liposomal)



Gráfica 14.

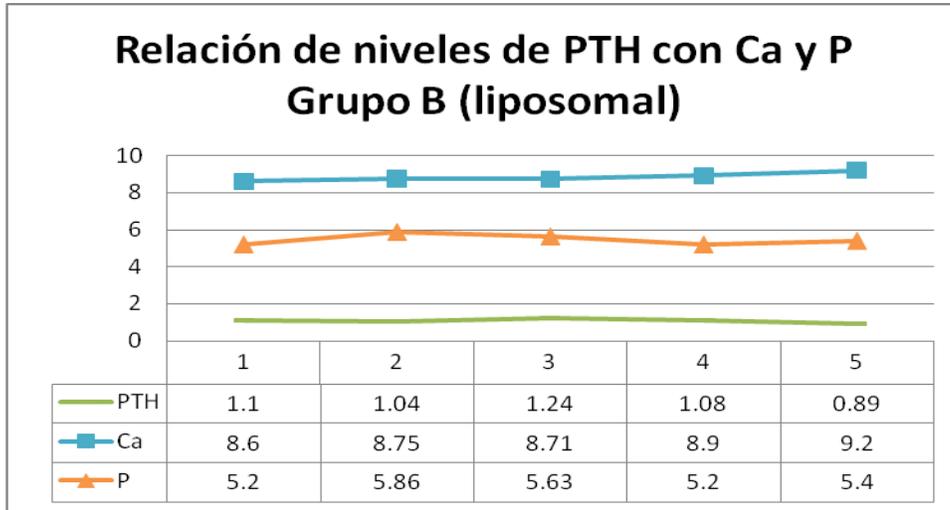
En ambos grupos a pesar de tener incremento de nivel de hemoglobina sobre el basal, en los meses subsecuentes se aprecia variación con descensos y ascensos lo cual se infiere existen otros factores determinantes en la respuesta y mantenimiento del nivel hemoglobina siendo uno de estos la parathormona. En las gráficas 13 y 14 se observa la influencia del hiperparatiroidismo como toxina urémica sobre niveles de hemoglobina, reflejándose cuando incrementa los niveles de hemoglobina en ambos grupos en la visita 4 de cada grupo se encuentra disminución de los niveles de PTH.

Ya que el factor desencadenante del hiperparatiroidismo es la hiperfosfatemia. En la gráfica 15 y 16 se observa que los descensos del fosforo permite descenso de la parathormona, incluso permitiendo también incrementos en la calcemia, hecho que nos permite una adecuada recuperación en los niveles de hemoglobina.



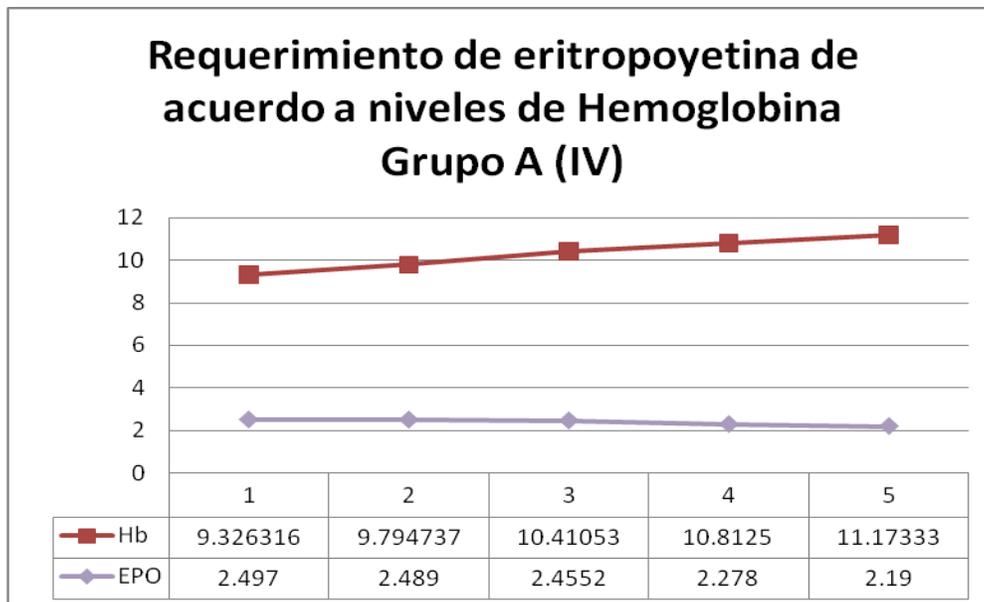
Gráfica 15.

Impacto de la hiperfosfatemia en el hiperparatiroidismo

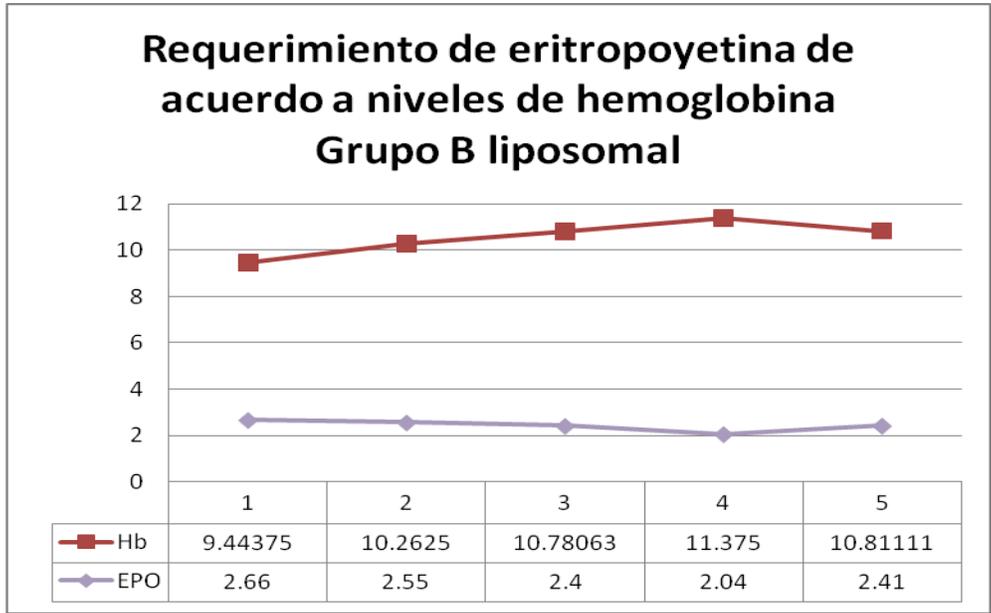


Gráfica 16.

Con respecto al uso de la eritropoyetina era de esperarse que con el incremento de la hemoglobina se permitiera el descenso gradual de la dosis de la eritropoyetina. Como se puede observar en la gráfica 17 y 18, donde observamos que en la visita 4 se ha logrado un descenso en el grupo A de 21.9 UIKg mientras que en el grupo B descenso de hasta 62 UIKg, y al mes de mantenimiento se ha necesitado nuevamente de incremento del aporte sin llegar a los requerimientos iniciales de eritropoyetina.

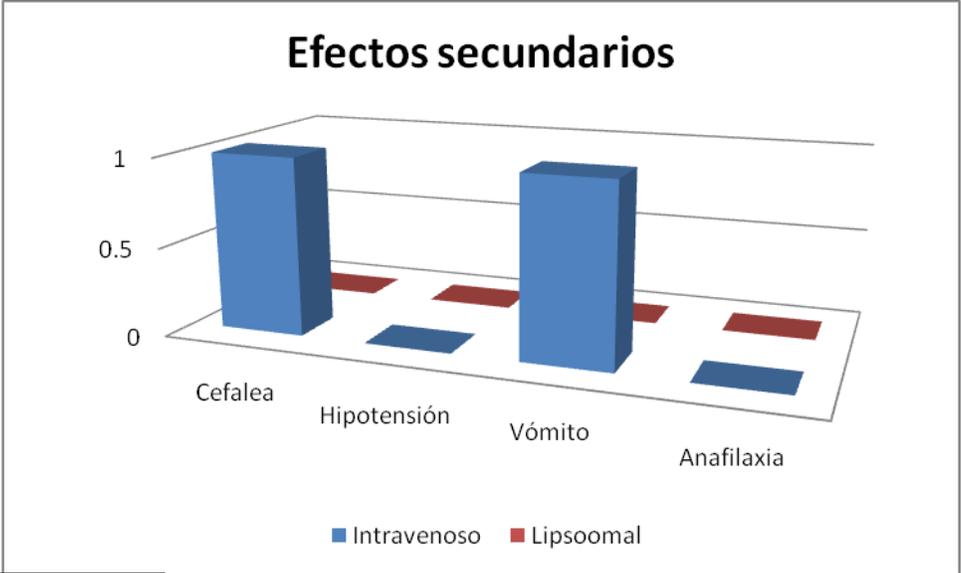


Gráfica 17.



Gráfica 18.

No se documentaron efectos adversos graves, solo en dos pacientes del grupo A se manifestó episodio de cefalea y otro con vómito posterior a la administración de hierro, mientras que en el grupo B no se tuvo efectos secundarios. Se manifestó por parte de los sujetos sabor amargo que en ocasiones dificultaba la administración pero en ninguna de las ocasiones se suspendió la dosis por esta razón. *Gráfica 19*



Gráfica 19.

A continuación, se presenta la distribución de las variables que se estudiaron por grupo, donde se identifica que la media de Hb fue más baja para el grupo A, sin embargo con un nivel de Hb superior para este grupo comparado con el grupo B al inicio del estudio y logrando el mayor incremento en niveles de Hb en el grupo B.

Cuadro 1

GRUPO = A Hierro intravenoso				
Variable	Media	Std. Des.	Min	Max
EDAD	13.28	1.83	8	17
Hb	10.24	1.81	6.5	15
Hto	31.42	5.67	20.1	46
Fe	44.16	20.98	16	115
Transf	2.13	0.52	0.12	3.18
Ferrit	91.66	168.23	2.9	1160
SatTransf	28.76	47.18	4.4	416
EPO	239.44	89.19	100	400
PCR	0.61	0.71	0.05	4.26
PTH	862.95	761.47	36.6	2500
Ca	8.707	1.01	6.2	11.1
P	5.68	2.08	2.2	11.7
CaP	49.30	19.49	18.4	110.09

GRUPO = B Hierro liposomal				
Variable	Media	Std. Des.	Min	Max
EDAD	12.84	3.23	4	17
Hb	10.45	1.94	7.8	17.7
Hto	32.18	6.05	23.1	53
Fe	56.76	37.79	5	178
Transf	1.82	0.39	1	2.88
Ferrit	127.56	145.89	3.75	735
SatTransf	32.04	22.38	12	101
EPO	243.68	137.52	0	590
PCR	1.19	1.45	0.05	7.9
PTH	1105.31	850.33	14.9	2501
Ca	8.83	1.11	6.2	13.1
P	5.49	1.50	2.2	8.8
CaP	47.42	14.63	1.3	80.9

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

### *Discusión*

La anemia es de las complicaciones más comunes en la enfermedad renal crónica terminal, existiendo múltiples factores que llevan a perpetuar esta condición, documentándose en la literatura toxinas urémicas, factores pro inflamación, las pérdidas sanguíneas crónicas de los pacientes que se encuentran en modalidad de hemodiálisis, hiperparatiroidismo, deficiencia de hierro, entre otros factores que incrementan el riesgo de prevalecer y agravar la anemia y con ello la condición clínica y hemodinámica del paciente. Dentro de las manifestaciones de la anemia se encuentran hiporexia, anorexia, astenia, adinamia, reducción de habilidades físicas y cognitivas, que en el paciente pediátrico es de vital importancia ya que se encuentra en desarrollo neurológico y físico, trastornos del sueño y la influencia directa en eventos cardiovasculares que confieren incremento en la morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> Por lo anterior es de vital importancia la corrección de factores que tienen incidencia positiva para la anemia.

La anemia debe ser identificada y evaluada independientemente del estadio de la ERC, con la finalidad de identificar procesos reversible, que pueda contribuir a la progresión de la anemia.<sup>2</sup>

Para los pacientes con ERC en los que se identifica como causa de la anemia la deficiencia de hierro se describe como mejor tratamiento el hierro intravenoso en cualquiera de sus presentaciones, con el objetivo de mejorar los depósitos de hierro y tener un sustrato suficiente para una eritropoyesis eficiente.

Existen estudios que han comparado la efectividad de la terapia con hierro IV versus oral, mostrando que el tratamiento con hierro IV es superior al hierro oral con respecto a la reposición de reservas de hierro, ya que el hierro administrado vía oral no tiene una eficiente absorción por vía gastrointestinal, por lo que la propuesta de este proyecto ante la nueva generación y disponibilidad en el mercado de hierro por vía oral liposomal (preparación de pirofosfato férrico transportado dentro de una membrana de fosfolípido) el hierro nunca entra en contacto con la mucosa gastrointestinal logrando una absorción directa en el

intestino. En la luz intestinal el liposoma es absorbido directamente por la célula M del intestino delgado. Posteriormente el liposoma se incorpora por endocitosis, por macrófagos y a través del sistema linfático alcanza intacto los hepatocitos donde el liposoma es abierto por enzimas lisosómicas. Gracias a la característica previamente comentada, el hierro liposomal presenta alta absorción gastrointestinal así como alta biodisponibilidad y baja incidencia de efectos secundarios, por lo que se ha considerado a esta una nueva estrategia terapéutica prometedora de reemplazo de hierro en pacientes con anemia ferropriva con enfermedad renal crónica.

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en comparar en un ensayo aleatorizado, los efectos de hierro oral liposomal y hierro intravenoso sobre los niveles de Hb y depósitos de hierro en pacientes con enfermedad renal crónica terminal que cursen con anemia por deficiencia de hierro. Nuestro esfuerzo consiste en identificar e inscribir pacientes con ERC y anemia por deficiencia de hierro.

En la presentación de resultados de este estudio mostramos que el hierro liposomal no es inferior al hierro intravenoso. Se demostró que en los pacientes en los que se ha administrado hierro liposomal presentaron incremento de hemoglobina en la cuarta visita incluso mayor que el obtenido en hierro intravenoso, disminuyendo con ello el aporte de agentes estimulantes de eritropoyesis. El mantenimiento después del retiro del hierro ha demostrado hasta el momento ser mejor en los pacientes en lo que se administró hierro intravenoso.

Se encuentra relevancia en la relación de los niveles de hemoglobina con el hiperparatiroidismo y factores pro inflamatorios, demostrando relación con niveles altos de PTH y la disminución de hemoglobina, y viceversa, evidenciándose en el estudio que en los pacientes que se administró hierro liposomal presentaron a su vez mejoría de hiperparatiroidismo sin modificar el tratamiento establecido ante ésta condición.

Entre las ventajas que observamos en el grupo de hierro por vía oral es la menor incidencia de infección asociada a catéter gracias a la menor manipulación

de catéter venoso. Esto en base a que 2 de los pacientes que no se incluyeron para el análisis de la prueba piloto por cursar con infección asociada a catéter, al remitir el proceso infeccioso se reincorporaron al estudio.

En cuanto a los eventos adversos, se documentó únicamente en el grupo de hierro intravenoso efectos adversos leves, consistente con cefalea en uno de los sujetos de estudios y otro con vómito, lo que confiere seguridad hasta este momento seguridad del hierro por vía oral.

Entre los inconvenientes del hierro liposomal, se encontró que es cuidador dependiente, ya que el hierro se administra en el hogar y familiares con mal apego a sus pacientes han diferido entre dos y tres dosis al mes.

## CONCLUSIONES

En términos de eficacia al momento hemos comprobado que el hierro intravenoso logra incrementar niveles de Hb desde el primer mes de tratamiento de 0.4 mg/dl terminando el protocolo incremento de 1.7 mg/dl, mientras que para el grupo al que se administra hierro liposomal se logra incremento en el primer mes de 0.8 mg/dl mientras que al finaliza el protocolo con 1.4 mg/dl. Al mes de haber suspendido el fármaco se mantiene mayor estabilidad de la hemoglobina del grupo intravenoso.

En cuanto a seguridad, al no documentar efectos adversos, podemos afirmar hasta este momento que el hierro por vía oral liposomal es seguro, permitiéndonos continuar con el estudio hasta terminar la muestra.

## **RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS**

Dado que en los resultados mostrados se evidencia que existen factores con influencia negativa para la recuperación de niveles de Hb siendo estos el hiperparatiroidismo, la acidosis metabólica y el estado inflamatorio propio de la enfermedad renal crónica es recomendable tener medidas bioquímicas para evaluar el impacto específico de estos factores sobre la anemia.

El cuidador primario será el encargado de administrar el hierro liposomal en el hogar, por lo que se deberá de concientizar al familiar y paciente sobre la administración constante del hierro liposomal para no fallar en las tomas del mismo.

En el departamento de nefrología del hospital infantil de México, se cuenta con quelantes de fósforo (tratamiento de primera generación) para el manejo del hiperparatiroidismo secundario, con efecto dual sobre la anemia, ya que no se logra adecuado control del hiperparatiroidismo y por otro lado repercute en la absorción de hierro no liposomal. Por lo anterior mencionado vale la pena implementar tratamientos de segunda y tercera generación y evaluar tanto seguridad como eficacia de estos en nuestra población.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

AÑO.  ACTIVIDAD	ENE-MAY 2017	NOV 2017 DIC 2018	ENE 2019 MAR 2020	MAYO 2020
SELECCIÓN DE TUTORES Y ASIGNACIÓN DE TEMA.	X			
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	X			
ENVÍO Y CORRECCIÓN DE PORTAFOLIO.	X			
REGISTRO DE NOMBRE / TEMA.	X			
DISEÑO DE PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO.	X			
PRESENTACIÓN DE ANTEPROYECTO.	X			
RECLUTAMIENTO DE SUJETOS, SEGUIMIENTO		X	X	X
RECOLECCION DE DATOS		X	X	X
REPORTE DE AVANCES.		X	X	
INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS PREELIMINARES		X	X	
REPORTE DE RESULTADO FINAL				X
REDACCIÓN Y PRESENTACIÓN DE PROYECTO FINAL.				X

## BIBLIOGRAFIA

1. A., P. (Gastroenterology. 2015;149:1240–51). *Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis:15 years since hepcidin.*
2. Abbaspour N, H. R. *Review on iron and its importance for human health.* . J Res Med Sci. 2014 Feb;19(2):164–74.
3. Arezes J, N. E. (Int J Lab Hem. 2015;37:92–8.). *Hepcidin and iron disorders: New biology and clinical approaches.*
4. Barrios, M. F. (Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter. 2016;32(1):4-14). *Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo.*
5. Besarab A, P. R. (2015, Nephrol Dial Transplant.30:1665–73.). *Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease.*
6. Blanchette NL, M. D. ( Expert Rev Hematol.2016;9:169–86.33). *Modulation of hepcidin totreat iron deregulation: potential clinical applications.*
7. Bregman DB, M. D. (Am J Hematol. 2013;88:97-101.). *Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia.*
8. Brigandi RA, J. B. (2016., Am J Kidney.). *A novel hypoxia-induciblefactor-prolyl hydroxylase inhibitor for anemia in CKD: A 28-day, phase 2.*
9. Buchholz B, S. G. (J AmSoc Nephrol. 2014;25:465–74.). *Hypoxia-inducible factor-1\_ causes renal cystexpansion through calcium-activated chloride secretion.*
10. C., C. (New Engl J Med. 2015 May;372(19):1832-43.). *Iron Deficiency Anemia.*
11. Camaschella C, N. A. (Br J Haematol. 2016;172:512–23.23.). *Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anaemias.*
12. Carrillo-Molina Pável, M.-G. B.-E. *Uso de hierro intravenoso comparado con hierro liposomado vía oral en diálisis peritoneal estudio de no inferioridad. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Servicio de Nefrología, 2015.*
13. CUEVAS MÓNICA, P. R. ( Rev Chil Pediatr 2008; 79 (2): 131-145). *Tratamiento de la anemia con eritropoyetina y hierro en Enfermedad Renal Crónica.*
14. D.B. Van Wyck, M. M. (Obstet Gynecol, 110 (2007), pp. 267-278). *Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: A randomized controlled trial.*
15. Elisabeth M Hodson, I. N. (, 21 February 201). *Tratamiento con hierro por vía parenteral versus oral para adultos y niños con enfermedades renales crónicas, Cochrane Database of Systematic Reviews.*

16. Ennio Duranti<sup>1</sup>, D. D. (, Department of Nephrology, Local Health Unit 8 Arezzo, Tuscany, Clin Nephrol Res Vol.2 No.1 2018, ). *Efficacy of administration of oral liposomal iron after a period of intravenous iron carboxymaltose in two groups of chronic kidney disease patients: home hemodialysis and conservative therapy.*
17. Ezquerro, P. Á. (2015, Hospital Universitario La Paz ). *Utilización del hierro intravenoso a nivel hospitalario en el contexto de la anemia ferropénica.*
18. Ganzoni., A. (Schweiz Med Wochenschr, 100 (1970), pp. 301-303). *Intravenous iron-dextran: Therapeutic and experimental possibilities.*
19. J. Cuenca, J. G.-E. (Surg, 125 (2005), pp. 342-347). *Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced subcapital hip fracture repair: Preliminary data.* Arch Orthop Trauma Surg.
20. José Portolés, B. Q. (Nefrología. 2016;7(Supl. 1):1-5). *Tratamiento de la anemia renal con agentes eritropoyéticos, una revisión desde la perspectiva histórica.*
21. José Portolés, B. Q. (Nephrology Vol. 7. Num. S1. August 2016, pages 1-43.). *New erythropoiesis-stimulating agents to correct anaemia in chronic kidney disease.*
22. Jumana Albaramki, E. M. , *Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease, Cochrane Systematic Review - Intervention* 18 January 2012, .
23. Kamyar Kalantar-Zadeh MD, M. P. ( Volume 67, Issue 3, March 2016, Pages 367-375). , *New Options for Iron Supplementation in Maintenance Hemodialysis Patients. American Journal of Kidney Diseases.*
24. Khan<sup>1</sup>, A. M. (December 2017, Vol. 5, No. 2, pp. 1-7.). *Hyperparathyroidism as a Predictor of Erythropoietin Resistance in Chronic Kidney Disease, International Journal of Medicine and Pharmacy.*
25. Leonardo Feldman<sup>1b</sup>, d. R. (Acta Bioquím Clín Latinoam 2017; 51 (3): 361-74). *Anemia inflamatoria: fisiopatología.*
26. Liu J, S. B. ( Medicine (Baltimore). 2016;95:e3150.). *Hepcidin A promising therapeutic target for iron disorders. A systematic review.*
27. López-Gómez \*, S. A. (2017). *Nuevas expectativas en el tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica.* Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, ~ Madrid, España.
28. Merello., 2. R.-G.-M. (Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 33, Issue 4, April 2018, Pages 690–699). *Increased mortality in haemodialysis patients administered high doses of erythropoiesis-stimulating agents: a propensity score-matched analysis.*
29. Pisani A., R. E. (Nephrol Dial Transplant (2014) 0: 1–8.). *Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. .*
30. Provenzano R, B. A. (2016, Kidney Dis.). *Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: A phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator dose-ranging, safety and exploratory efficacy study.*

31. *Small peptides as potent mimetics of the protein hormone erythropoietin. Science. 1996;273:458-64.*
32. Steven., F. (2008). *Management of anemia in the nephropatic patient, the Hemoglobin variability phenomenon.* UK: Edit. Lippincott Williams & Wilkins.
33. Susana Conde Diez a, R. d. (Med Clin (Barc). 2017;148(5):218–224. ). *Estado actual del metabolismo del hierro: implicaciones clínicas y terapéuticas.*
34. Villa., L. F. ( Editorial Adis. Edición 2012. Páginas 169-173). *Medimecum Guía de terapia farmacológica.*
35. Visciano B, N. P. ( G Ital Nefrol. 2013;30). *Il ferro liposomiale: una nuova proposta per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica.*
36. Visciano Bianca, c. ( Giornale Italiano di Nefrologia. 2013; 30 (5).). *Il ferro liposomiale: una nuova proposta per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale crónica.*
37. Warady BA1, Z. R., & Ferrlecit. ( Pediatric Nephro 2005 Sep 20 (9) 1320-7.). *Pediatric Study Group. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis..*

**ANEXOS**

*Anexo 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS*

**NOMBRE DEL PACIENTE**

**VISITA**

**0**

Fecha de visita :

Fecha de nacimiento

Registro

Diagnóstico

**CAUSA DE LA ERC**

Grupo de tratamiento	Peso	talla	SC	Dosis	Inicio	termino

Hb	Hto	Vcm	Hbcm	Hierro	ferritina	transferrina	Proteína C	PTH	albumina

EVENTOS ADVERSOS

Evento	Fecha	Tratamiento

Uso de estimulantes de eritropoyesis

Fecha	Dosis	Observaciones

Trasfusión

Fecha	Cantidad administrada	Observaciones

Exploración física

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**NOMBRE DEL PACIENTE**

**VISITA 1**

**Fecha de visita :**

**Fecha de nacimiento**

**Registro**

**Diagnóstico**

**CAUSA DE LA ERC**

Grupo de tratamiento	Peso	talla	SC	Dosis	Inicio	termino

Hb	Hto	Vcm	Hbcm	Hierro	ferritina	transferrina	Proteína C	PTH	albumina

**EVENTOS ADVERSOS**

Evento	Fecha	Tratamiento

**Uso de estimulantes de eritropoyesis**

Fecha	Dosis	Observaciones

**Trasfusión**

Fecha	Cantidad administrada	Observaciones

**Exploración física**

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**NOMBRE DEL PACIENTE**

**VISITA 2**

**Fecha de visita :**

**Fecha de nacimiento**

**Registro**

**Diagnóstico**

**CAUSA DE LA ERCT**

Grupo de tratamiento	Peso	talla	SC	Dosis	Inicio	termino

Hb	Hto	Vcm	Hbcm	Hierro	ferritina	transferrina	Proteína C	PTH	albumina

**EVENTOS ADVERSOS**

Evento	Fecha	Tratamiento

**Uso de estimulantes de eritropoyesis**

Fecha	Dosis	Observaciones

**Trasfusión**

Fecha	Cantidad administrada	Observaciones

**Exploración física**

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**NOMBRE DEL PACIENTE**

**VISITA 3**

**Fecha de visita :**

**Fecha de nacimiento**

**Registro**

**Diagnóstico**

**CAUSA DE LA ERCT**

Grupo de tratamiento	Peso	talla	SC	Dosis	Inicio	termino

Hb	Hto	Vcm	Hbcm	Hierro	ferritina	transferrina	Proteína C	PTH	albumina

**EVENTOS ADVERSOS**

Evento	Fecha	Tratamiento

**Uso de estimulantes de eritropoyesis**

Fecha	Dosis	Observaciones

**Trasfusión**

Fecha	Cantidad administrada	Observaciones

**Exploración física**

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**NOMBRE DEL PACIENTE**

**VISITA 4**

**Fecha de visita :**

**Fecha de nacimiento**

**Registro**

**Diagnóstico**

**CAUSA DE LA ERCT**

Grupo de tratamiento	Peso	talla	SC	Dosis	Inicio	termino

Hb	Hto	Vcm	Hbcm	Hierro	ferritina	transferrina	Proteína C	PTH	albumina

**EVENTOS ADVERSOS**

Evento	Fecha	Tratamiento

**Uso de estimulantes de eritropoyesis**

Fecha	Dosis	Observaciones

**Trasfusión**

Fecha	Cantidad administrada	Observaciones

**Exploración física**

## Anexo 2. Aviso Cofepris BH-ZOR

SALUD SECRETARÍA DE SALUD		Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios		Cofepris	
<b>Aviso de Funcionamiento, de Responsable Sanitario y de Modificación o Baja</b>					
NO. RUPA					
ANTES DE LLENAR ESTE FORMATO LEA CUIDADOSAMENTE EL INSTRUCTIVO, LA GUÍA Y EL LISTADO DE DOCUMENTOS ANEXOS. LLENAR CON LETRA DE MOLDE LEGIBLE O A MÁQUINA O COMPUTADORA					
<b>1 SELECCIONE EL TIPO DE TRÁMITE Y LA MODALIDAD:</b>					
AVISO DE FUNCIONAMIENTO <input type="checkbox"/>		AVISO DE RESPONSABLE SANITARIO <input type="checkbox"/>		AVISO DE MODIFICACIÓN O BAJA DEL ESTABLECIMIENTO <input checked="" type="checkbox"/>	
AVISO DE MODIFICACIÓN O BAJA DE RESPONSABLE SANITARIO <input type="checkbox"/>					
AVISO DE FUNCIONAMIENTO DE ESTABLECIMIENTO DE PRODUCTOS Y SERVICIOS <input checked="" type="checkbox"/>					
AVISO DE FUNCIONAMIENTO Y DE RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD <input type="checkbox"/>					
<input type="radio"/> FARMACIA HOMEOPÁTICA <input type="radio"/> FARMACIA ALOPÁTICA <input type="radio"/> BOTICA <input type="radio"/> DROGUERÍA		SIN VENTA DE MEDICAMENTOS CONTROLADOS NI PRODUCTOS BIOLÓGICOS		<input type="radio"/> FÁBRICA DE DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="radio"/> ALMACÉN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS <input type="radio"/> FÁBRICA DE REMEDIOS HERBOLARIOS	
				<input type="radio"/> ALMACÉN DE MEDICAMENTOS NO CONTROLADOS O DE REMEDIOS HERBOLARIOS <input type="radio"/> ALMACÉN DE MATERIAS PRIMAS PARA LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS (NO CONTROLADOS)	
AVISO DE FUNCIONAMIENTO Y DE RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO DE SERVICIOS DE SALUD <input type="checkbox"/>					
<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO DE ATENCIÓN MÉDICA QUE NO REALIZA ACTOS QUIRÚRGICOS U OBSTÉTRICOS <input type="radio"/> COMERCIO AL POR MENOR DE ANTEOJOS Y ACCESORIOS <input type="radio"/> LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS <input type="radio"/> SERVICIOS DE ASISTENCIA SOCIAL				<input type="radio"/> CONSULTORIO <input type="radio"/> CONSULTORIO DENTAL <input type="radio"/> AMBULANCIA (SI MARCA ESTA OPCIÓN FAVOR DE REQUISITAR EL RECUADRO No. 4)	
AVISO DE FUNCIONAMIENTO Y DE RESPONSABLE SANITARIO DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD AMBIENTAL <input type="checkbox"/>					
<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO QUE ALMACENA O COMERCIALIZA AL POR MAYOR PLAGUICIDAS <input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO QUE ALMACENA O COMERCIALIZA AL POR MAYOR SUSTANCIAS TÓXICAS DE USO INDUSTRIAL				<input type="radio"/> ESTABLECIMIENTO QUE ALMACENA O COMERCIALIZA AL POR MAYOR NUTRIENTES VEGETALES <input type="radio"/> PRODUCTOS CON LIMITE DE METALES PESADOS	
IMPORTANTE: INDIQUE LA CLAVE Y SU DESCRIPCIÓN DEL SCIAN QUE CORRESPONDE A LA ACTIVIDAD QUE SE REALIZA EN EL ESTABLECIMIENTO, CONSULTE LA PAGINA WWW.COFEPRI.S.GOB.MX, EN LA SECCIÓN DE TRÁMITES Y SERVICIOS					
CLAVE (S.C.I.A.N.)		DESCRIPCIÓN DEL S.C.I.A.N.			
433210		COMERCIO AL POR MAYOR DE ARTICULOS DE PERFUMERIA Y COSMETICOS			
431199		COMERCIO AL POR MAYOR DE OTROS ALIMENTOS			
<b>2 DATOS DEL PROPIETARIO:</b>					
NOMBRE DEL PROPIETARIO (PERSONA FÍSICA) O RAZÓN SOCIAL (PERSONA MORAL)			R.F.C.		
POLIMEDICINAS S. DE R.L. DE C.V.			POL121026D2A		
			C.U.R.P. (DATO OPCIONAL)		
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR		COLONIA		DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
18 DE JULIO #8		SANTA LUCIA XANTEPEC		ALVARO OBREGON	
LOCALIDAD		CÓDIGO POSTAL		ENTIDAD FEDERATIVA	
COVARRUVIAS		011500		DISTRITO FEDERAL	
ENTRE CALLE		Y CALLE		TELÉFONO	
COVARRUVIAS		AV. TAMAULIPAS		5556370990	
				FAX	
<b>3 DATOS DEL ESTABLECIMIENTO:</b>					
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO			R.F.C.		
POLIMEDICINAS S. DE R.L. DE C.V.			POL121026D2A		
CALLE, NÚMERO EXTERIOR Y NÚMERO O LETRA INTERIOR		COLONIA		DELEGACIÓN O MUNICIPIO	
18 DE JULIO #8		SANTA LUCIA XANTEPEC		ALVARO OBREGON	
LOCALIDAD		CÓDIGO POSTAL		ENTIDAD FEDERATIVA	
COVARRUVIAS		011500		DISTRITO FEDERAL	
ENTRE CALLE		Y CALLE		TELÉFONO	
COVARRUVIAS		AV. TAMAULIPAS		5556370990	
				FAX	
HORARIO:		FECHA DE INICIO DE ACTIVIDADES		DÍA	
D L X M X J X V X S DE 9:00 A 14:00		26		2	
D L X M X J X V X S DE 15:00 A 18:00		18:00		MES	
				AÑO	
REPRESENTANTE LEGAL		C.U.R.P.		CORREO ELECTRÓNICO	
MIRIAM AVILA PALACIOS					
PERSONA AUTORIZADA		C.U.R.P.		CORREO ELECTRÓNICO	
ARTURO AVILA BAEZA				arturo.avila@polimed.com.mx	
IMPORTANTE: UTILICE UN FORMATO PARA CADA TRÁMITE Y PRESENTELO EN ORIGINAL Y COPIA SIMPLE					

4 DATOS DE LA AMBULANCIA: (LLENAR UN AVISO POR CADA AMBULANCIA)			
CARACTERÍSTICAS	AMBULANCIA DE CUIDADOS INTENSIVOS	AMBULANCIA DE URGENCIAS	AMBULANCIA DE TRASLADOS
MARCA			
MODELO			
No. DE PLACAS			
No. DE MOTOR			

5 DATOS DEL RESPONSABLE SANITARIO: EXCEPTO PARA PRODUCTOS Y SERVICIOS											
ALTA <input type="checkbox"/>			MODIFICACIÓN O ACTUALIZACIÓN <input type="checkbox"/>						BAJA <input type="checkbox"/>		
NOMBRE COMPLETO						R.F.C.					
C.U.R.P.		(DATO OPCIONAL)		CORREO ELECTRÓNICO				HORARIO:			
				D		L		M		M	
				D		L		M		M	
CON TÍTULO PROFESIONAL DE				TÍTULO PROFESIONAL EXPEDIDO POR				No. DE CÉDULA PROFESIONAL			
ESPECIALIDAD DE				TÍTULO DE ESPECIALIDAD EXPEDIDO POR				No. DE CÉDULA DE LA ESPECIALIDAD			
FIRMA DEL RESPONSABLE SANITARIO											
EN CASO DE MODIFICACION DE RESPONSABLE, INDIQUE EL NOMBRE COMPLETO DEL RESPONSABLE SANITARIO ANTERIOR						R.F.C. DEL RESPONSABLE SANITARIO ANTERIOR					

6 DATOS DEL PRODUCTO O SERVICIO NUEVO O A MODIFICAR: APLICA PARA ESTABLECIMIENTOS DE PRODUCTOS Y SERVICIOS, INSUMOS PARA LA SALUD Y SALUD AMBIENTAL																																	
1) SOLO LLENAR ESTE APARTADO EN CASO DE PRODUCTO O SERVICIO		NOTIFIQUE UN PRODUCTO POR CADA COLUMNA EN CASO DE NUEVO O BAJA. EN CASO DE MODIFICAR UN PRODUCTO UTILICE LA PRIMER COLUMNA PARA ANOTAR LOS DATOS DEL PRODUCTO O SERVICIO A MODIFICAR Y LA SEGUNDA COLUMNA PARA LOS DATOS DEL PRODUCTO YA MODIFICADO.																															
		<table border="1"> <tr> <th colspan="2">PRODUCTO O SERVICIO</th> <th colspan="2">PRODUCTO O SERVICIO</th> </tr> <tr> <td>NUEVO <input type="radio"/></td> <td>A MODIFICAR <input checked="" type="radio"/></td> <td>NUEVO <input type="radio"/></td> <td>YA MODIFICADO <input checked="" type="radio"/></td> </tr> <tr> <td colspan="2">BAJA <input type="radio"/></td> <td colspan="2">BAJA <input type="radio"/></td> </tr> </table>		PRODUCTO O SERVICIO		PRODUCTO O SERVICIO		NUEVO <input type="radio"/>	A MODIFICAR <input checked="" type="radio"/>	NUEVO <input type="radio"/>	YA MODIFICADO <input checked="" type="radio"/>	BAJA <input type="radio"/>		BAJA <input type="radio"/>																			
PRODUCTO O SERVICIO		PRODUCTO O SERVICIO																															
NUEVO <input type="radio"/>	A MODIFICAR <input checked="" type="radio"/>	NUEVO <input type="radio"/>	YA MODIFICADO <input checked="" type="radio"/>																														
BAJA <input type="radio"/>		BAJA <input type="radio"/>																															
2) ANOTE LA CATEGORÍA DEL PRODUCTO O SERVICIO CONFORME A LA TABLA "B"		<table border="1"> <tr> <th>CATEGORIA</th> <th>PRODUCTOS</th> <th>CATEGORIA</th> <th>PRODUCTOS</th> </tr> <tr> <td></td> <td>ALIMENTOS</td> <td></td> <td>ALIMENTOS</td> </tr> <tr> <td></td> <td>SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS</td> <td></td> <td>SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS</td> </tr> </table>		CATEGORIA	PRODUCTOS	CATEGORIA	PRODUCTOS		ALIMENTOS		ALIMENTOS		SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS		SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS																		
CATEGORIA	PRODUCTOS	CATEGORIA	PRODUCTOS																														
	ALIMENTOS		ALIMENTOS																														
	SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS		SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS																														
3) DENOMINACIÓN GENÉRICA Y ESPECÍFICA DEL PRODUCTO O SERVICIO		<table border="1"> <tr> <td>SUPLEMENTO ALIMENTICIO, SUSPENSION DE VITAMINA C, ACEITE DE OLIVA, EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO, MINERALES DEL MAR DE CÔRYES</td> <td>SUPLEMENTO ALIMENTICIO, SUSPENSION DE COMPLEJO B, SULFATO FERROSO, ACEITE DE OLIVA, EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO</td> </tr> </table>		SUPLEMENTO ALIMENTICIO, SUSPENSION DE VITAMINA C, ACEITE DE OLIVA, EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO, MINERALES DEL MAR DE CÔRYES	SUPLEMENTO ALIMENTICIO, SUSPENSION DE COMPLEJO B, SULFATO FERROSO, ACEITE DE OLIVA, EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO																												
SUPLEMENTO ALIMENTICIO, SUSPENSION DE VITAMINA C, ACEITE DE OLIVA, EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO, MINERALES DEL MAR DE CÔRYES	SUPLEMENTO ALIMENTICIO, SUSPENSION DE COMPLEJO B, SULFATO FERROSO, ACEITE DE OLIVA, EXTRACTO DE HOJA DE OLIVO																																
4) MARCA COMERCIAL		<table border="1"> <tr> <td>BH-ZOR</td> <td>BH-ZOR</td> </tr> </table>		BH-ZOR	BH-ZOR																												
BH-ZOR	BH-ZOR																																
5) SI MAQUILA ESTE PRODUCTO, SEÑALE EL R.F.C. Y RAZÓN SOCIAL DE LA EMPRESA A LA CUAL MAQUILA		<table border="1"> <tr> <td>R.F.C.</td> <td>R.F.C.</td> </tr> <tr> <td>RAZÓN SOCIAL</td> <td>RAZÓN SOCIAL</td> </tr> </table>		R.F.C.	R.F.C.	RAZÓN SOCIAL	RAZÓN SOCIAL																										
R.F.C.	R.F.C.																																
RAZÓN SOCIAL	RAZÓN SOCIAL																																
6) SI ESTE PRODUCTO ES MAQUILADO, SEÑALE EL RFC Y RAZÓN SOCIAL DE LA EMPRESA MAQUILADORA		<table border="1"> <tr> <td>R.F.C.</td> <td>R.F.C.</td> </tr> <tr> <td>IQK8909287Y4</td> <td>IQK8909287Y4</td> </tr> <tr> <td>RAZÓN SOCIAL</td> <td>RAZÓN SOCIAL</td> </tr> <tr> <td>INDUSTRIAS QUIMICAS KEMED S. DE R.L. DE C.V.</td> <td>INDUSTRIAS QUIMICAS KEMED S. DE R.L. DE C.V.</td> </tr> </table>		R.F.C.	R.F.C.	IQK8909287Y4	IQK8909287Y4	RAZÓN SOCIAL	RAZÓN SOCIAL	INDUSTRIAS QUIMICAS KEMED S. DE R.L. DE C.V.	INDUSTRIAS QUIMICAS KEMED S. DE R.L. DE C.V.																						
R.F.C.	R.F.C.																																
IQK8909287Y4	IQK8909287Y4																																
RAZÓN SOCIAL	RAZÓN SOCIAL																																
INDUSTRIAS QUIMICAS KEMED S. DE R.L. DE C.V.	INDUSTRIAS QUIMICAS KEMED S. DE R.L. DE C.V.																																
7) PRODUCTO NACIONAL O IMPORTADO		<table border="1"> <tr> <td>NACIONAL <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>IMPORTADO <input type="checkbox"/></td> <td>NACIONAL <input checked="" type="checkbox"/></td> <td>IMPORTADO <input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		NACIONAL <input checked="" type="checkbox"/>	IMPORTADO <input type="checkbox"/>	NACIONAL <input checked="" type="checkbox"/>	IMPORTADO <input type="checkbox"/>																										
NACIONAL <input checked="" type="checkbox"/>	IMPORTADO <input type="checkbox"/>	NACIONAL <input checked="" type="checkbox"/>	IMPORTADO <input type="checkbox"/>																														
8) PROCESO MARQUE CON UNA X CADA UNO DE LOS PROCESOS QUE SE RELACIONEN CON SU PRODUCTO CONFORME A LA TABLA "A"		<table border="1"> <tr> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>10 X</td> <td>13 X</td> <td>1</td> <td>4</td> <td>7</td> <td>10 X</td> <td>13 X</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>14</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>8</td> <td>11</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12 X</td> <td>15</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>9</td> <td>12 X</td> <td>15</td> </tr> </table>		1	4	7	10 X	13 X	1	4	7	10 X	13 X	2	5	8	11	14	2	5	8	11	14	3	6	9	12 X	15	3	6	9	12 X	15
1	4	7	10 X	13 X	1	4	7	10 X	13 X																								
2	5	8	11	14	2	5	8	11	14																								
3	6	9	12 X	15	3	6	9	12 X	15																								

PODRÁ REPRODUCIR ESTE RECUADRO, TANTAS VECES COMO SEA NECESARIO.

TABLA "A"			
1.- Obtención	5.- Conservación	9.- Manipulación	13.- Almacenamiento a temperatura ambiente
2.- Elaboración	6.- Mezclado	10.- Transporte a temperatura ambiente	14.- Almacenamiento a temperatura de refrigeración y/o congelado
3.- Fabricación	7.- Acondicionamiento	11.- Transporte a temperatura de refrigerador	15.- Expendio o suministro al público
4.- Preparación	8.- Envasado	12.- Distribución	

**7** PARA LA MODIFICACIÓN O ACTUALIZACIÓN DE DATOS PARA ESTABLECIMIENTOS QUE PRESENTARON AVISO DE FUNCIONAMIENTO, SELECCIONE LA (S) MODIFICACIÓN (ES) QUE DESEE REALIZAR, ENSEGUIDA ESCRIBA EN LA COLUMNA "DICE" LOS DATOS COMPLETOS QUE DESEA MODIFICAR Y EN LA COLUMNA "DEBE DE DECIR" LOS DATOS COMPLETOS YA ACTUALIZADOS

TIPO DE MODIFICACIÓN	DICE	DEBE DE DECIR
RAZÓN SOCIAL O DENOMINACIÓN DEL ESTABLECIMIENTO <input type="checkbox"/>		
PROPIETARIO <input type="checkbox"/>		
DOMICILIO DEL ESTABLECIMIENTO <input type="checkbox"/>		
R.F.C. <input type="checkbox"/>		
DOMICILIO DEL PROPIETARIO (DOMICILIO FISCAL) <input type="checkbox"/>		
CLAVE SCIAN Y SU DESCRIPCIÓN DE PRODUCTOS <input checked="" type="checkbox"/>	433210 COMERCIO AL POR MAYOR DE ARTICULOS DE PERFUMERIA Y COSMETICOS	433210 COMERCIO AL POR MAYOR DE ARTICULOS DE PERFUMERIA Y COSMETICOS / 431199 COMERCIO AL POR MAYOR DE OTROS ALIMENTOS
REPRESENTANTE LEGAL <input type="checkbox"/>		
PERSONA AUTORIZADA <input type="checkbox"/>		
HORARIO <input type="checkbox"/>		
OTROS (TELÉFONO, FAX, CORREO ELECTRÓNICO) <input type="checkbox"/>		
SUSPENSIÓN DE ACTIVIDADES <input type="checkbox"/>	REINICIO DE ACTIVIDADES <input type="checkbox"/>	BAJA DEFINITIVA DEL ESTABLECIMIENTO <input type="checkbox"/>
DE <input type="text"/> DÍA <input type="text"/> MES <input type="text"/> AÑO <input type="text"/> A <input type="text"/> DÍA <input type="text"/> MES <input type="text"/> AÑO <input type="text"/>	FECHA <input type="text"/> DÍA <input type="text"/> MES <input type="text"/> AÑO <input type="text"/>	

SI EL ESPACIO ES INSUFICIENTE, PODRÁ AMPLIAR LOS CAMPOS

LOS DATOS DECLARADOS EN ESTE FORMATO SERÁN LOS UTILIZADOS EN LOS TRÁMITES QUE LA EMPRESA REQUIERA POSTERIORMENTE. ASEGÚRESE DE QUE SEAN CORRECTOS Y MANTENERLOS ACTUALIZADOS.

DECLARO BAJO PROTESTA DECIR VERDAD QUE CUMPLO CON LOS REQUISITOS Y NORMATIVIDAD APLICABLE, SIN QUE ME EXIMAN DE QUE LA AUTORIDAD SANITARIA VERIFIQUE SU CUMPLIMIENTO, ESTO SIN PERJUICIO DE LAS SANCIONES EN QUE PUEDO INCURRIR POR FALSEDADE DE DECLARACIONES DADAS A UNA AUTORIDAD.

LOS DATOS O ANEXOS PUEDEN CONTENER INFORMACIÓN CONFIDENCIAL ¿ESTA DE ACUERDO EN HACERLOS PÚBLICOS?

SI  NO

10 SET. 2015

*MIRIAM AVILA PALACIOS*

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PROPIETARIO O REPRESENTANTE LEGAL

MIRIAM AVILA PALACIOS

PARA CUALQUIER ACLARACIÓN, DUDA Y/O COMENTARIO CON RESPECTO A ESTE TRÁMITE, SÍRVASE LLAMAR AL CENTRO DE ATENCIÓN TELEFÓNICA DE LA COFEPRIS, EN EL D.F. DE CUALQUIER PARTE DEL PAÍS MARQUE SIN COSTO EL 01-800-033-5050 Y EN CASO DE REQUERIR EL NÚMERO DE INGRESO Y/O SEGUIMIENTO DE SU TRÁMITE ENVIADO AL ÁREA DE TRAMITACIÓN FORÁNEA MARQUE SIN COSTO AL 01-800-420-4224.

### Anexo 3. Técnicas de laboratorio utilizadas:

**Medición de hierro sérico y Saturación de transferrina (TSAT):** se utilizará el sistema de química clínica Siemens Dimension Flex reagent cartridge Iron, la cual es una prueba de diagnóstico *in vitro* destinada a medir cuantitativamente el hierro en suero y plasma humanos. El principio del procedimiento se basa en que bajo condiciones ácidas, el hierro unido a la proteína transferrina se libera. En presencia del agente reductor ácido ascórbico el hierro ( $Fe^{3+}$ ) es reducido a ( $Fe^{2+}$ ). El Hierro ( $Fe^{2+}$ ) forma un complejo azul con 5,5'(3-(2-piridil)-1,2,4-triazin 5,6-diil)-bis-2-furansulfonicoacidodisodico (Ferene). La absorbancia del complejo, medida usando una técnica de punto de vista bicromática (600-700 nm), es directamente proporcional a la concentración de hierro en el suero. La determinación de hierro puede ser usada en conjunto con el resultado de la capacidad total de unión del hierro que es proporcionado por el equipo Dimensión, para calcular el porcentaje de saturación de transferrina.

**Medición de proteína C reactiva (PCR):** se utilizará el equipo CardioPhase hsCRP, con el sistema BN II/BN ProSpec, que cuentan con reactivos de diagnóstico *in vitro* para la determinación de la proteína C reactiva (PCR) en sueros humanos, así como también en plasmas con heparina y EDTA mediante inmunonefelometría con partículas intensificadoras en los sistemas BN II y BN ProSpec. El principio del método se basa en que las partículas de poliestireno recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico contra la PCR humana, al mezclarse con muestras que contienen PCR forman agregados, los cuales van a dispersar el rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada depende de la concentración de la correspondiente proteína en la muestra. La valoración se hace por comparación con un estándar de concentración conocida.

**Medición de ferritina:** Se utilizará el sistema BN II/BN ProSpec con N Látex Ferritina, el cual usa reactivos de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa de ferritina en suero humano o plasma heparinizado por medio de inmunonefelometría con partículas intensificadoras utilizando los sistemas BN II/BN ProSpec. El principio del método se basa en que las partículas de poliestireno recubiertas de anticuerpos específicos contra la ferritina humana se agregan al mezclarse con muestras que contienen ferritina humana. Estos complejos dispersan un haz de luz proyectado a través de la muestra. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la proteína correspondiente en la muestra. El resultado se evalúa en comparación con un estándar de concentración conocida.

**Medición de hemoglobina:** se utilizará el equipo Beckman Coulter LH750, el método coulter cuenta y distribuye las células por tamaño por medio de la detección y medición de los cambios en la resistencia eléctrica cuando una partícula (como puede ser una célula) en un líquido conductor pasa a través de una pequeña apertura. La hemoglobinometría se realiza comparando la cantidad de luz que pasa a través de la muestra lisada diluida, en la cual la Hb liberada ha sido químicamente convertida, con la cantidad de luz que pasa a través de una muestra en blanco (diluyente). El reactivo lítico utilizado para los parámetros de recuento de sangre total (CBC) prepara la sangre de modo que el sistema pueda contar los leucocitos y medir la cantidad de hemoglobina. El reactivo lítico destruye rápida y simultáneamente los eritrocitos y convierte una proporción importante de la hemoglobina

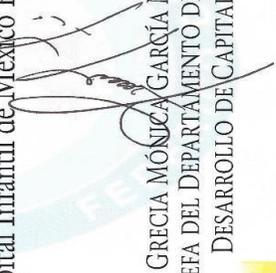
en un pigmento estable, mientras deja intactos los núcleos de los leucocitos. La absorbencia del pigmento es directamente proporcional a la concentración de hemoglobina de la muestra. La precisión de este método es igual a la del método de cianmetahemoglobina, el método de referencia por excelencia para la hemoglobinometría recomendado por el International Committee for Standardization in Hematology.



El Hospital Infantil de México Federico Gómez  
otorga la presente constancia a:

**GREGORIA MORALES HERNÁNDEZ**

Por su valiosa participación en el curso “Separación de Residuos”,  
con una duración de 1 hora en las instalaciones del  
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

  
GRECIA MÓNICA GARCÍA MARROQUÍN  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN Y  
DESARROLLO DE CAPITAL HUMANO

Ciudad de México 29 de marzo de 2017.

*Anexo 4. Constancia de Curso de separación de residuos.*

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**“ ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL HIERRO ORAL LIPOSOMAL PARA EL TRATAMIENTO DE ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL EN HEMODIÁLISIS”** Autorizo al Dra. Irma Esther del Moral Espinosa para que mi hijo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad con registro \_\_\_\_\_ ingrese al protocolo denominado **“ ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y EFICACIA DEL HIERRO ORAL LIPOSOMAL PARA EL TRATAMIENTO DE ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL EN HEMODIÁLISIS”** El cual tiene como justificación evaluar si la administración de hierro liposomal, de forma oral, se absorbe de forma eficiente en pacientes renales con deficiencia de hierro, mejorando así los niveles de hemoglobina (anemia). Este medicamento (hierro liposomal) se administrará de forma oral con el objetivo de mejorar la anemia por deficiencia de hierro en su paciente con enfermedad renal, durante 3 meses.

Durante el tiempo de administración (tres meses): se realizará biometría hemática inicial y determinación de niveles de hierro, ferritina, transferrina, hormona paratiroidea para determinar si existe mejoría de la anemia por deficiencia de hierro y nuevamente a la mitad y al final del tratamiento.

Como todo medicamento puede presentar efectos adversos (no deseados) dentro de los que se conocen: incomodidad del estómago : náusea, vómito, dolor, diarrea , estreñimiento, popo negra, alergia al componente (hierro) que puede manifestarse como ronchas o manchas en la piel, falta de aire, ansiedad, palpitaciones, boca seca, adormecimiento de la lengua, comezón, baja de presión (choque anafiláctico).

Por tratarse de hierro liposomal, se espera que estas molestias comunes a nivel intestinal y reacción alérgica NO se presenten o sean tolerables al paciente. Dentro de los beneficios de administrar el medicamento vía oral se encuentra: evitar la administración intravenosa o intramuscular que es la única vía de absorción adecuada por tratarse de pacientes urémicos, con los riesgos que implica (mayor riesgo de reacciones adversas, requerir una vía para administración, dolor en el sitio de punción, requerir personal de salud (enfermera o médico) para la administración, con la gran ventaja de tomarlo vía oral.

El hecho que su paciente participe podrá ayudar a otros pequeños en la misma condición que su paciente a tener un tratamiento de forma oral sin riesgo de punciones, corrigiendo la deficiencia de hierro de forma óptima.

**En todo momento tiene la garantía de recibir respuesta inmediata para cualquier pregunta, acerca de los procedimientos riesgos, beneficios en relación a la investigación.**

**En cualquier momento usted y su paciente PUEDE retirar el CONSENTIMIENTO y dejar de participar en el estudio, lo que no afectara el resto de la atención en este hospital.**

**Cuenta con la seguridad de que se mantendrá completa confidencialidad de la información de su paciente para no afectar su privacidad.**

**Tenemos el compromiso de otorgarle en todo momento cualquier información derivada del estudio, sin que esto afecte su voluntad para permanecer en el mismo.**

**Usted tendrá a su disposición el tratamiento completo por 12 semanas que es el periodo de estudio, en caso de presentar alguna complicación debido al tratamiento la institución absorberá los gastos que genere cualquier complicación por el presupuesto otorgado para esta investigación.**

**Usted siempre contará con la seguridad de encontrarse bajo supervisión médica y respaldo del hospital para cualquier complicación relacionada su padecimiento y a la administración de hierro. En caso de cualquier duda usted puede comunicarse con la Dra. Irma Esther del Moral Espinosa, quien le resolverá cualquier duda en relación al protocolo al teléfono 52289917 extensión 2118 en horario laboral y en caso de encontrarse fuera de este horario al 5521290914.**

**Autorizo ingreso a protocolo**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del paciente**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma del tutor**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma Testigo 1**  
**Dirección**  
**Relación con el paciente**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y firma Testigo 2**  
**Dirección**  
**Relación con el paciente**

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GÓMEZ”  
CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

**Título del estudio: “Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia del hierro oral liposomal para el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica terminal en hemodiálisis”**

**Introducción**

**Queremos invitarte a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México.**

**Tu participación es voluntaria. Puedes decidir no participar o puedes retirarte del estudio en cualquier momento. Esto no afectará tu atención en el Hospital.**

**La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que tienes (insuficiencia renal crónica y anemia por falta de hierro.**

**Finalidad del estudio La enfermedad de los riñones también afecta la sangre produciendo anemia (falta de Hemoglobina). En los niños esto se manifiesta como falta de crecimiento, cansancio, que no llegue suficiente sangre a los tejidos aumentando el riesgo de enfermedad de corazón. Tiene varias causas una de ellas es la falta de hierro que a pesar que lo comas, no se queda en tu organismo por la insuficiencia renal, por lo que queremos ver cuál es el hierro que sirve más para las niños con insuficiencia renal**

**Procedimiento del estudio**

**Si aceptas participar en este estudio pasará lo siguiente:**

**Se hará un examen físico completo (te vamos a revisar igual que siempre antes de tu Hemodiálisis), con toma de sangre (será ya que estés conectado en la máquina para no picarte) para medir tu hemoglobina, hierro, ferritina, transferrina y proteína C para evaluar si te hace falta hierro.**

**- En caso de que te haga falta hierro te lo vamos a indicar, pero esto puede ser o por vía intravenosa una hora antes de terminar la sesión de hemodiálisis, durante 12 semanas en el caso de la vía oral y 8 semanas en el caso de la vía intravenosa**

**- Cada mes repetiremos los estudios para ver cuando suspendemos tu tratamiento (4 meses)**

**Riesgos y molestias Las muestras de sangre se toman con una aguja en la hemodiálisis por lo que no te dolerá.**

**El hierro es un medicamento que rara vez da molestias que nos debes de informar: dolor estómago, popo obscura, popo dura (estreñimiento), mal sabor de boca (metálico) . Puede ser que tengas otro tipo de molestias que no conocemos, por lo que te pedimos nos avises cualquier molestia que tengas.**

**Beneficios**

El beneficio que tendrás es que sabremos cual es el hierro que mejora la anemia de forma más eficiente en pacientes como tú, enfermedad renal y podrás recibir el tratamiento más adecuado en forma oportuna. La información que se obtenga del estudio permitirá conocer mejor esta enfermedad. Se espera disminuir las dosis de eritropoyetina.

**Procedimientos alternativos y costos**

La anemia es una complicación muy frecuente de la insuficiencia renal, nos ayudara a elegir cual es el hierro que ayudara a mejorar más rápido y con menos molestias. El hierro será donado al Departamento de Nefrología así como el costo de los estudios.

**Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación** Cualquier evento adverso asociado a la administración del hierro, será atendido inmediatamente con los recursos del hospital.

**Problemas o preguntas** Si surgiera algún problema o tuvieses una pregunta con respecto a este estudio, debes comunicarte con los médicos que participan en este estudio: Dr. José Carlos Romo Vázquez, Dr. Eduardo Morales Matías, Dra. Irma Esther del Moral Espinosa del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensión 2118

**Documento de asentimiento** Puedes decidir no participar en el estudio, o bien decidir retirarte del estudio. En cualquier caso, no perderás ninguna prestación a la que tengas derecho.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi asentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio,

-----

- Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

-----

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

-----

Médico responsable: Nombre, posición en el Hospital, teléfono, firma.

-----

Nombre del Investigador principal Dra. Irma Esther del Moral Espinosa  
Tel. 52-28-99-17, Ext. 2118. Celular: 04455 21290914  
Dra. Mónica Téllez Enríquez Tel 5541402116