

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA



**“PREVALENCIA DE ANEMIA FERROPENICA EN  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA DEL  
HOSPITAL OBRERO N°1 DE LA CAJA NACIONAL DE  
SALUD, CIUDAD DE LA PAZ, BOLIVIA DESDE LA  
GESTION JULIO 2007 – JULIO 2009”**

**AUTOR:** Univ. Pamela Catherine Barreda Calvimonte

**ASESORES:** Msc. Bioq. Juan E. Callisaya H.  
Msc. Bioq. Clemente Mullisaca H.

La Paz- Bolivia



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS  
CARRERA DE BIOQUIMICA**



**“PREVALENCIA DE ANEMIA FERROPENICA EN  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA DEL  
HOSPITAL OBRERO N°1 DE LA CAJA NACIONAL DE  
SALUD, CIUDAD DE LA PAZ, BOLIVIA DESDE LA  
GESTION JULIO 2007 – JULIO 2009”**

**AUTOR:** Univ. Pamela Catherine Barreda Calvimonte

**ASESORES:** Msc. Bioq. Juan E. Callisaya H.  
Msc. Bioq. Clemente Mullisaca H.

**TESINA DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO ACADÉMICO DE  
LICENCIATURA EN BIOQUIMICA**

**La Paz- Bolivia**

## RESUMEN

**Objetivo.-** Determinar la prevalencia de anemia ferropénica en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos al servicio de laboratorio del Hospital Obrero Nº 1 de la Caja Nacional de Salud de la ciudad de La Paz, Bolivia durante la gestión julio 2007 a julio 2009.

**Método.-** Se realizará un estudio descriptivo longitudinal y retrospectivo analizando la concentración sérica de los componentes de la cinética de hierro (hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, saturación de transferrina y transferrina) según el sexo del paciente y la edad, determinando la frecuencia y prevalencia de la anemia ferropénica en pacientes en hemodiálisis que asistieron al laboratorio en dicho periodo.

**Resultados.-** La frecuencia de ferropenia encontrada fue de 197 pacientes de un total de 275 pacientes hemodializados con una prevalencia del 71.6 %. Se encontró una frecuencia de 119 pacientes ferropénicos en edades mayores a 61 años con una prevalencia del 43.3 %. Se observó que la mayor frecuencia de pacientes con anemia ferropénica fueron aquellos de género masculino obteniendo 111 pacientes ferropénicos con una prevalencia del 40.4 %.

**Conclusión.-** Si bien ha sido estudiada a nivel nacional el incremento de la presencia de la enfermedad renal crónica, las complicaciones subsecuentes al padecimiento como la anemia ferropénica no han sido estudiadas a fondo cuyo resultado se ve en un tratamiento tradicional que no mejora la calidad de vida del paciente renal, por lo que es necesario identificar la edad y género más afectado por ésta enfermedad para proporcionar datos que guíen a un futuro estudio de su etiología y diagnóstico oportuno

**Palabras clave.-** IRC: Insuficiencia renal crónica; HD: Hemodiálisis; AF: anemia ferropénica; rHuEPO: Eritropoyetina recombinante humana exógena; Fe: Hierro; IS: Índice de saturación de transferrina; UBIC, CFTH: capacidad total de fijación de hierro.

## **I. INTRODUCCION**

### **A. ANTECEDENTES**

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) corresponde a la situación clínica derivada de la pérdida de función renal permanente y con carácter progresivo a la que puede llegarse por múltiples etiologías, tanto de carácter congénito y/ o hereditario como adquirido, fue recientemente catalogada como una epidemia a nivel mundial por la OMS, por su alto impacto sanitario, social y económico, siendo considerada como un problema de Salud Pública. <sup>1</sup>

Según el desarrollo de la enfermedad renal existirán cuatro etapas cada una con características laboratoriales específicas para su diagnóstico de las cuales la más importante es el índice de filtración glomerular el cual conforme al progreso de la enfermedad se reduce y cuya consecuencia es una falla a nivel sistémico produciendo la sintomatología característica.

La Insuficiencia renal terminal, que cursa con un síndrome urémico: la FG es menor al 10% de lo normal. Abundan los síntomas y signos que comprometen varios sistemas: cardiovascular, digestivo, nervioso, cutáneo, endocrino, músculo-esquelético, etc.

La visión epidemiológica de la enfermedad renal crónica ha cambiado notablemente, restringida inicialmente a una patología de baja incidencia en la actualidad afecta a un porcentaje significativo de la población debido

fundamentalmente que sus principales causas en Bolivia, residen en trastornos de alta prevalencia como la diabetes, hipertensión arterial, glomerulopatías y todavía persiste un 27 % de pacientes incorporados a diálisis sin causa etiológica establecida.

En el año 2008 se demostró que la mayoría de los afectados en Bolivia —el 24,3 por ciento— tienen entre 61 y 70 años, seguidos por gente de entre 51 y 60 años, que alcanza al 24 por ciento. El 14,7 por ciento de los pacientes tiene entre 41 y 50 años y el 9,4 por ciento, entre 31 y 40. Los jóvenes de entre 21 y 30 años representan el 8,5 por ciento de los afectados; los adolescentes de entre 11 y 20, el 3,3 por ciento, y los menores de cero a diez años llegan al 0,2 por ciento del total a escala nacional.

En la última etapa de la enfermedad renal, el paciente terminal seguirá un protocolo en cuanto a su tratamiento que se enfocara en dos pilares, el primero será prevenir o ralentizar la progresión de la IRC y el segundo será realizar una terapia sustitutiva renal que estará basada en la diálisis, bajo cualquiera de sus modalidades, o en el trasplante renal.

Más del 80 % de la población mundial en diálisis tiene anemia de grado moderado a severo con hematocrito inferior a 30 %, concentraciones de hemoglobina menores a 12 mg/dL y más de la mitad requiere transfusiones periódicas para prevenir las consecuencias de la hipoxia severa.

Si bien la asociación de anemia con insuficiencia renal ha sido reconocida hace más de 100 años y fue Richard Bright quien la describió como la manifestación de la insuficiencia renal crónica (IRC), recién en la década del 50, al demostrarse que la eritropoyetina (Epo) es producida fundamentalmente por el riñón, se relaciono el déficit relativo de esta hormona.<sup>2</sup>

Pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente aquellos que requieren el tratamiento constante de hemodiálisis, pueden perder más de 3 g de hierro cada año debido a la perdida frecuente de sangre.<sup>3</sup>

Existen criterios diagnósticos para la detección de una posible ferropenia en pacientes IRC, pero existen divergencias entre los criterios indicativos de metabolismo anormal debido a que en el paciente insuficiente renal existen mecanismos bloqueadores de la transferencia del hierro, en su mayor parte desconocidos.

Se conoce hasta el momento variables consensuadas internacionalmente de forma documentada que permiten el diagnostico de ferropenia en su conjunto en el paciente dializado, estas comprenden al Hierro sérico que es menor a 65 ug/dL en varones y menor 50 ug/dL en mujeres; la capacidad total de fijación de hierro mayor a 350 ug/dL, el índice de saturación de transferrina menor a 20 %, ferritina menor a 100 ng /dL y eritrocitos hipocrómicos en sangre periférica mayores al 10%.<sup>4</sup>

Debido a la introducción de la Eritropoyetina recombinante humana exógena (rHuEPO) como una modalidad terapéutica en 1989, el carácter de la anemia en pacientes IRC ha sufrido un cambio de significancia. El hierro deficiente podría ser la causa más común de la inicial respuesta ineficaz ó disminuida a la rHu EPO. Por lo tanto es esencial para profesionales de salud renales entender el metabolismo de hierro en pacientes en diálisis para que exista un correcto balance en la terapia de anemia renal con rHu EPO y suplemento.<sup>5</sup>

## **B. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La manifestación de anemia en el paciente con insuficiencia renal además de ser atribuida a el déficit de eritropoyetina se deberá a diversos factores como el acortamiento de la sobrevida globular, la deficiencia de factores hemopoyéticos (hierro) y en algunos pacientes, la pérdida de sangre y procesos inflamatorios crónicos.

En la insuficiencia renal crónica, la anemia ferropénica que se desarrolla es con frecuencia compleja. La producción inadecuada de eritropoyetina por el progresivo daño renal provoca que en el tratamiento instaurado al paciente se le administre eritropoyetina recombinante para estimular a la eritropoyesis, sin embargo también se ve incrementada la demanda de hierro sérico.

En pacientes que sufren la diálisis, la pérdida de sangre, que también puede contribuir a la anemia, ocurre debido a la retención de sangre en el dializador y

líneas de sangre, el muestreo frecuente de sangre, y las complicaciones existentes al colocar acceso vascular.<sup>6</sup>

Los pacientes con insuficiencia renal pueden tener una entrada disminuida dietética de hierro que puede contribuir al desarrollo de anemia. Esto ocurre gracias a la instrucción nutricional que anima a pacientes a bajar su entrada de proteína debido al descenso de la función renal. Disminuyendo la proteína, como en la ingesta de carne, la entrada reduce la entrada de hierro y agota reservas de hierro.

La deficiencia de hierro, absoluta o funcional, ocurrirá en la mayoría de los pacientes hemodializados que también agrupan aquellos que como tratamiento reciben rHuEPO y cuya administración ha incrementado la demanda de hierro para la eritropoyesis, ambos grupos sufren también de constantes pérdidas sanguíneas de tipo gastrointestinal, las pérdidas de sangre al momento de colocar la aguja o remover la misma de la diálisis, la constante toma de muestra sanguínea para estudios laboratoriales etc., por lo que estudios realizados por la Sociedad Americana de Nefrología ha confirmado que la anemia ferropénica es altamente prevalente en pacientes renales terminales.<sup>7</sup>

En pacientes de la sección de hemodiálisis del hospital Obrero N° 1 que realizan frecuentes controles hematológicos y séricos han presentado disminución en valores de hematocrito y cinética de hierro además de manifestaciones clínicas y síntomas como fatiga, debilidad y malestar en general que confirman estudios



anteriores que aseguran la disminución de este metal importante en la eritropoyesis.

Por lo tanto, el siguiente trabajo pretenderá realizar un acercamiento a este problema conociendo la prevalencia y la magnitud de la anemia ferropénica en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis del hospital Obrero N°1 de la Caja Nacional de Salud de la ciudad de La Paz, analizando los datos de la cinética de hierro según género y grupo etario que hayan solicitado al servicio de laboratorio entre el mes de julio del 2008 y julio del 2009 mediante paquetes estadísticos.

### **C. JUSTIFICACION**

El Programa Nacional de Salud Renal, cuya última actualización de datos data de 2008, establece que en junio de ese año había 1.750 pacientes de IRCT recibiendo tratamiento de diálisis. La cifra en el año 2009 llegaría a 2.800, por el incremento de 1.050 afectados, de acuerdo con la proyección de esta repartición.

La Comisión de Política Social de la Cámara de Diputados informa que cada mes hay 63 pacientes nuevos con insuficiencia renal en el país de los cuales el 12% requiere diálisis.

Hoy son 2.000 los asegurados dializados en Bolivia, 250 registrados en el departamento de La Paz; cada mes se suman más o menos 12 pacientes renales

sólo en el Hospital Obrero que cuenta con 18 camas destinadas a enfermos renales y por día se aplica el tratamiento de diálisis a un promedio de 200 pacientes en cuatro turnos.<sup>8</sup>

Además del tratamiento por diálisis se efectúan constantes controles laboratoriales a los pacientes renales terminales del hospital Obrero N°1, realizándose los la primera semana de cada mes y evaluándose factores hematológicos como séricos para el monitoreo del estado del paciente.

Es importante resaltar que en estas pruebas laboratoriales se ha incrementado la frecuencia de solicitud para la determinación de la cinética de hierro en los pacientes en diálisis, observándose en los resultados valores que indican la presencia de una anemia ferropénica en la mayoría de los casos.

No obstante no existen cifras estadísticas que determinen la frecuencia y prevalencia de la anemia ferropénica de los pacientes renales terminales de ninguna de las instituciones de la ciudad de La Paz donde se realizan las diálisis, existiendo solo trabajos a nivel departamental que nos indican acerca de la población en crecimiento de estos pacientes.

Entonces es muy importante determinar la prevalencia de dicha enfermedad en nuestro establecimiento, Hospital Obrero N°1, para futuras referencias acerca de la población en diálisis y que el médico pueda establecer una conducta adecuada hacia el tratamiento empírico inmediato del paciente, una conducta nutricional u

otra alternativa que el caso amerite y de esta manera reducir las complicaciones de la anemia ferropénica en los pacientes y mejorar su calidad de vida.

En este sentido, la investigación propuesta busca mediante la revisión teórica de datos de la cinética de hierro, en un estudio retrospectivo, y la realización de la determinación de estos valores en pacientes de la gestión 2009 como un estudio prospectivo, describir la prevalencia y magnitud del problema de la anemia ferropénica según la relación edad y sexo e incrementar su valor científico mediante el análisis estadístico.

## **D. MARCO TEÓRICO**

### **1. Insuficiencia renal crónica**

#### **1.1. Definición**

Se entiende por Insuficiencia Renal Crónica a la pérdida progresiva e irreversible de la función renal.

Se inicia con el deterioro progresivo del volumen de filtrado glomerular por el reclutamiento de nefronas dañadas, al que se agregan los trastornos tubulares de homeostasis y finalmente la falla de las funciones hormonales del órgano. A diferencia de la Insuficiencia Renal Aguda en la que afecta funcionalmente a la

totalidad o casi totalidad de la nefronas, las que siguen una evolución temporalmente coincidente que, habitualmente, desemboca en la recuperación funcional; en la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) el reclutamiento es progresivo, hallándose las nefronas en grados variables de daño estructural y funcional, abonando el concepto de *masa funcional crítica*, que confiere a esta entidad fases evolutivas que van desde la etapa totalmente sub-clínica hasta el deterioro terminal, conocido como uremia o fase descompensada de características terminales.<sup>9</sup>

## **2. Aspectos generales**

### **2.1. Antecedentes**

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) tiene carácter progresivo a la que puede llegarse por múltiples etiologías, tanto de carácter congénito y/ o hereditario como adquiridas. En su etapa terminal requiere tratamiento de sustitución renal por diálisis o trasplante renal. Las causas varían de un país a otro y dependen de diversas razones tales como epidemiológicas, socioeconómicas, genéticas y/o raciales.

Es un problema de salud pública a nivel mundial, el número de pacientes se viene incrementando tanto en países desarrollados como en desarrollo. Como consecuencia cada vez es mayor la necesidad de recurrir a procedimientos de diálisis y/o trasplante renal y por lo tanto se incrementa progresivamente el costo

de atención. Otra particularidad es que la edad de los pacientes que son admitidos a programa de hemodiálisis se va incrementando.

De los dos tipos de diálisis, la más utilizada es la hemodiálisis (HD) alcanzando un 80 a 90%. La diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) se utiliza en un 10 a 20%, con algunas excepciones. En la elección del tipo de diálisis usualmente se toma en cuenta factores como enfermedades coexistentes, situaciones vitales y sociales de cada paciente y también información de la comunidad nefrológica de las diferentes técnicas

Para realizar la evaluación y clasificación de los pacientes con insuficiencia renal se toman cuenta los resultados obtenidos de la evaluación del filtrado glomerular.

La Velocidad de Filtración Glomerular (VFG) se define como el volumen de plasma depurado de una sustancia ideal por unidad de tiempo (expresada en ml/minuto). La sustancia ideal es la que filtra libremente a través del glomérulo y no se secreta ni reabsorbe en el túbulo renal. El valor normal de VFG, que se relaciona a la edad, sexo y superficie corporal, es 130 y 120 ml/min/1,73 m, en el hombre y la mujer joven, respectivamente. Estos valores declinan con la edad a razón de aproximadamente 1 ml/min por año después de los 30 años. La medición confiable de la función renal es de gran importancia clínica

Se ha estimado que al menos 8 millones de norteamericanos tienen una velocidad de filtración glomerular (VFG) disminuida en grado leve a moderado (fases 3 y 4,

VFG 30-59 y 15-29 mL/min/1,73m<sup>2</sup> respectivamente) y, además, la presencia de enfermedad renal crónica es clínicamente importante no sólo porque puede progresar a IRCT o fase 5, correspondiente a una VFG menor de 15 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, sino también, porque se asocia independientemente a un aumento de la mortalidad cardiovascular. En un estudio reciente, en el cual se estimó la VFG en una población superior a un millón de personas, se observó que para valores inferiores a 60 mL el riesgo de muerte, de eventos cardiovasculares y de hospitalizaciones aumenta paralelamente con la disminución del filtrado glomerular. Estos hallazgos confirman la importancia en clínica y en la salud pública de la enfermedad renal crónica (ERC).

## 2.2. Clasificación de la enfermedad renal crónica

La US NKF-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ha propuesto una clasificación de la ERC, que se ha difundido rápidamente en la comunidad nefrológica internacional.

Esta clasificación, simple y fácil de usar, divide la ERC en 5: <sup>7</sup>

Estadio	Descripción	FG (mL por minuto por 1,73 m2)
	Riesgo incrementado para insuficiencia renal crónica	> 60 (con factores de riesgo para insuficiencia renal crónica)
1	Daño renal con FG normal o elevado	≥ 90

<b>2</b>	Daño renal con disminución leve del FG	60 a 89
<b>3</b>	Disminución moderada del FG	30 a 59
<b>4</b>	Disminución severa del FG	15 a 29
<b>5</b>	Fallo renal	< 15 (o diálisis)

### **2.3. Progresión de la insuficiencia renal**

La IRC tiende a progresar a la uremia terminal en un tiempo más o menos prolongado, aunque no persista la causa de la nefropatía inicial. Existen dos mecanismos básicos responsables de esta tendencia.

En primer lugar, las lesiones estructurales residuales producidas por la enfermedad causal. En segundo lugar, datos de modelos experimentales y clínico epidemiológicos abogan por una fisiopatología común (teoría de la hiperfiltración), independiente de la causa primaria.

La reducción de la masa nefrótica desencadena una serie de cambios adaptativos en las nefronas restantes. A nivel glomerular, se produce vaso dilatación de la arteriola aferente, aumento de la presión intraglomerular y aumento de la fracción de filtración. Todo ello, aunque inicialmente es un mecanismo de compensación, va seguido de proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal progresiva. La traducción histológica es una esclerosis glomerular y fibrosis túbulo intersticial.<sup>6</sup>

La restricción proteica en la dieta tiene un efecto protector al disminuir la presión intraglomerular.

También es beneficioso el bloqueo del SRA con inhibidores del ECA (IECA) o antagonistas de la Ang II (ARA II). Estos fármacos disminuyen la presión intraglomerular al producir la dilatación de la arteriola eferente. Los fenómenos de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo intersticial están inducidos por la Ang II, que activa diferentes factores de crecimiento. El más importante es el factor transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ), que inhibe la degradación de la matriz extracelular glomerular y facilita la síntesis de proteínas profibróticas.

La Ang II también activa el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, que estimula la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión. Otra vía patogénica, de creciente interés en los últimos años, es la de la aldosterona. Se especula que su síntesis podría estimularse tras el insulto renal por el SRA y potasio.

La aldosterona actuaría induciendo hipertensión arterial (HTA) mediante la retención de sodio y expansión del espacio extracelular. Asimismo, por un mecanismo más directo, estimula la producción de TGF- $\beta$  de actividad profibrótica sobre riñón y corazón.

Otros mecanismos coadyuvantes son la proteinuria, la oxidación de lipoproteínas a nivel glomerular y la hipoxia. Todos ellos inducen la síntesis de factores pro-inflamatorios y pro-fibróticos que favorecen la esclerosis renal.<sup>7</sup>



## 2.4. Tratamiento

### 2.4.1. Prevenir o ralentizar la progresión de la IRC:

En esta etapa se realizarán exámenes laboratoriales que informen del estado del paciente, entre las más importantes están:

- a. Monitoreo de Anemia: si el paciente presenta una GFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, luego debe evaluarse al menos cada 3 meses
- b. Manejo de Anemia: si un paciente tiene una GFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y hemoglobina  $< 12$  g /dL si es mujer, y  $< 13$  g/dL si es varón, en este caso debe realizarse un estudio completo de la anemia, incluyendo el hierro.
- c. Tratamiento de Déficit de Hierro: si el paciente presenta una GFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y déficit de hierro, debe recibir tratamiento.
- d. Monitoreo de Hipertensión Arterial: si un paciente tiene una GFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, luego su hipertensión debiera ser chequeada en cada visita clínica, o al menos cada 3 meses.
- e. Tratamiento de Presión Elevada: si un paciente tiene una GFR  $< 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, y presión sanguínea  $> 130$  mm/Hg o diastólica  $> 80$

mmHg, luego los pacientes deben recibir indicaciones para estilos de vida y terapia antihipertensiva

- f. Monitoreo de acidosis metabólica: si un paciente tiene una GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, debe ser monitoreado por la acidosis (HCO<sub>3</sub>) al menos cada 3 meses.
  
- g. Monitoreo de calcio, Fósforo y paratohormona inmunoreactiva: si un paciente tiene y GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, se debe evaluar cada 3 meses calcio, fósforo y paratohormona al menos una vez y si los resultados son anormales debe monitorearse cada 3 meses

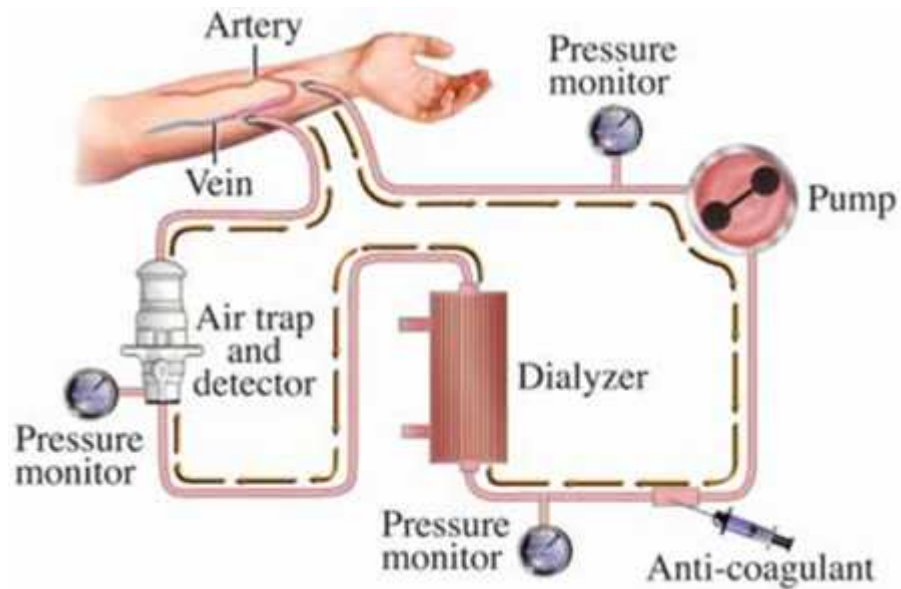
*Preservación de acceso vascular:* si un paciente tiene y GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, una vez indicada la hemodiálisis, el acceso vascular debe ser protegido.

#### **2.4.2. Tratamiento sustitutivo renal**

*Está* basado en la diálisis, bajo cualquiera de sus modalidades, o en el trasplante renal.

## Hemodiálisis

El principio de la hemodiálisis es el mismo que otros métodos de diálisis; implica la difusión de solutos a través de una membrana semipermeable.



En contraste con la diálisis peritoneal, en la cual el transporte es entre compartimientos de fluidos bastante estáticos, la hemodiálisis confía en transporte conectivo y utiliza el flujo de contracorriente en donde, en el circuito extracorpóreo, el dializado fluye en la dirección opuesta al flujo sanguíneo.

Los intercambios de contracorriente mantienen en un máximo el gradiente de concentración a través de la membrana y aumentan la eficacia de la diálisis.

La eficacia de la limpieza de desperdicios durante la hemodiálisis es mucho más alta que con los riñones naturales. Por lo tanto, los tratamientos de diálisis no tienen que ser continuos y pueden ser realizados intermitentemente, típicamente tres veces a la semana.

La remoción de fluido (ultrafiltración) es alcanzada alterando la presión hidrostática del compartimiento del dializado, haciendo que el agua en exceso se mueva a través de la membrana a lo largo de un gradiente de presión.

La solución de diálisis usada es una solución esterilizada de iones minerales. La urea y otros desechos como el potasio y el fosfato se difunden en la solución de diálisis. Sin embargo, las concentraciones de la mayoría de los iones minerales (como por ejemplo sodio) son similares a los del plasma normal para prevenir pérdidas.<sup>8</sup>

### **3. Anemia**

#### **3.1. Definición**

Es la disminución de la concentración de hemoglobina en sangre. Este parámetro no es un valor fijo sino que depende de varios factores tales como edad, sexo y ciertas circunstancias especiales tales como el embarazo.

Según la OMS se acepta que existe anemia cuando la concentración de hemoglobina en sangre es inferior a los siguientes valores: <sup>9</sup>

Niños de 6 meses a 6 años	11 gr./dl
Niños de 6 a 14 años	12 gr./dl
Varones adultos	13 gr./dl
Mujer adulta, no embarazada	12 gr./dl
Mujer adulta, embarazada	11 r./dl

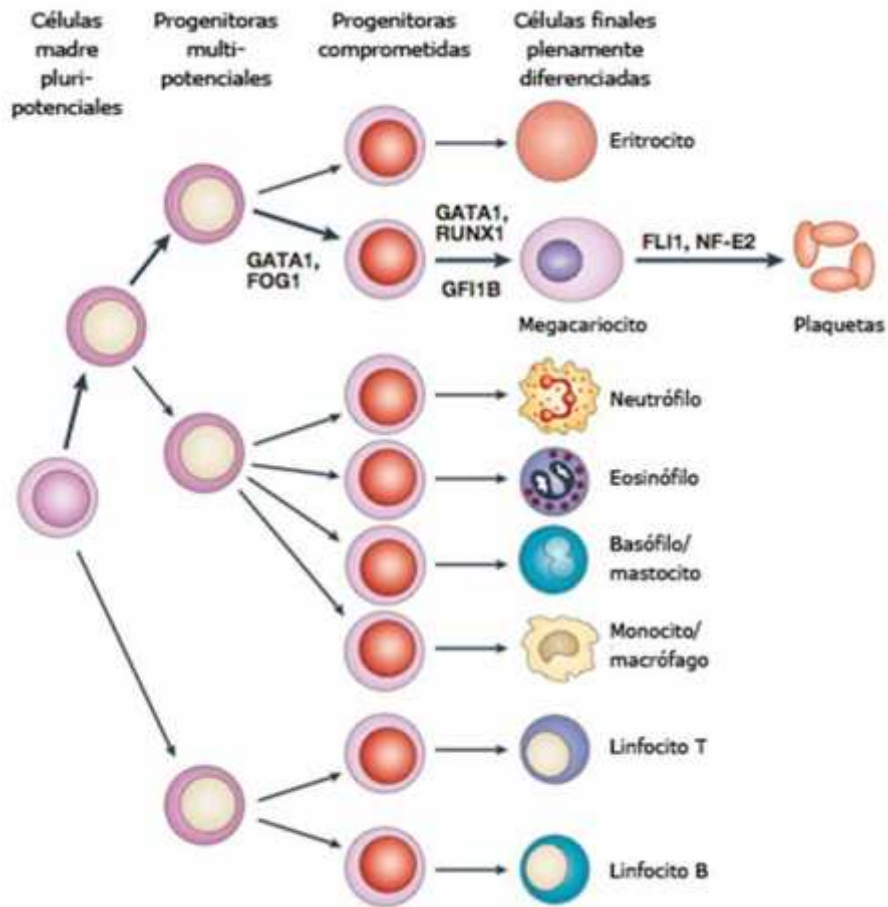
### **3.2. Hematopoyesis**

Se denomina hematopoyesis a la producción de células sanguíneas que consiste en un proceso complejo a través del cual las células troncales hematopoyéticas proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas). <sup>10</sup>

La hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos, regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células primitivas, intermedias y maduras.

Se desarrolla a partir de unas células madre hematopoyéticas o stem cells de origen mesenquimal, que representan un 0,01% de la celularidad medular. No son identificables morfológicamente. Son células multipotenciales con capacidad de

dividirse y derivar hacia cualquier línea hematopoyética (mieloide o linfoide) y con alta capacidad de autorrenovación (originar células idénticas a ellas mismas).



### 3.2.1. Compartimientos celulares

Las células hemopoyéticas se distribuyen en 3 compartimientos dentro de la médula ósea, que albergan a los distintos tipos de células.

1) Compartimiento de las STEM CELL. Este compartimiento a las células madres o Unidades Formadoras de Colonias o CFU-s. Este compartimiento es particularmente bajo en concentraciones de oxígeno.

2) Compartimiento de las células Progenitoras o comisionadas. Son las precursoras de cada una de las líneas celulares (CFU-gm, CFU-e, etc). Tiene alto poder de replicación y amplificación aunque aún se encuentran inmaduras.

3) Compartimiento de las células Morfológicamente Identificables, que proliferan activamente para dar las células que observamos en un frotis común de sangre. Incluye a las células precursoras y toda su progenie.

La hemopoyesis se vale de 3 procesos fundamentales: proliferación, maduración y diferenciación.

➤ *Proliferación:* Se da como resultado de la mitosis. Para comprender esto hay que saber que en todas las células se describe un ciclo celular universal y eventualmente una etapa de reposo (G0). Cada tipo de célula varía el tiempo de estadía en las distintas fases del ciclo. Este ciclo comprende los siguientes estadios:

- G0: Es una etapa muy variable y se considera a la célula como en estado de reposo o fuera del ciclo.

- G1: Esta se caracteriza por la transcripción y traducción proteica. Es una etapa de longitud variable. Su contenido de ADN es diploide, es decir son de ADN simple (sin duplicar) y de par homólogo, es decir de 23 pares de cromosomas.
  - S: Es la etapa de síntesis de ADN. Finaliza esta etapa con contenido tetraploide.
  - G2: Es un período corto, sin ninguna particularidad.
  - M: Mitosis. La célula se divide generando dos células con igual contenido genético.
- 
- Diferenciación: Es el proceso por el cual una célula se distingue de otra con igual contenido genético. Esto se consigue dirigiendo su expresión genética.
  - Maduración: Es el proceso por el cual las células de una línea van perdiendo y adquiriendo estructuras para cumplir su función. Es decir que se van especializando.

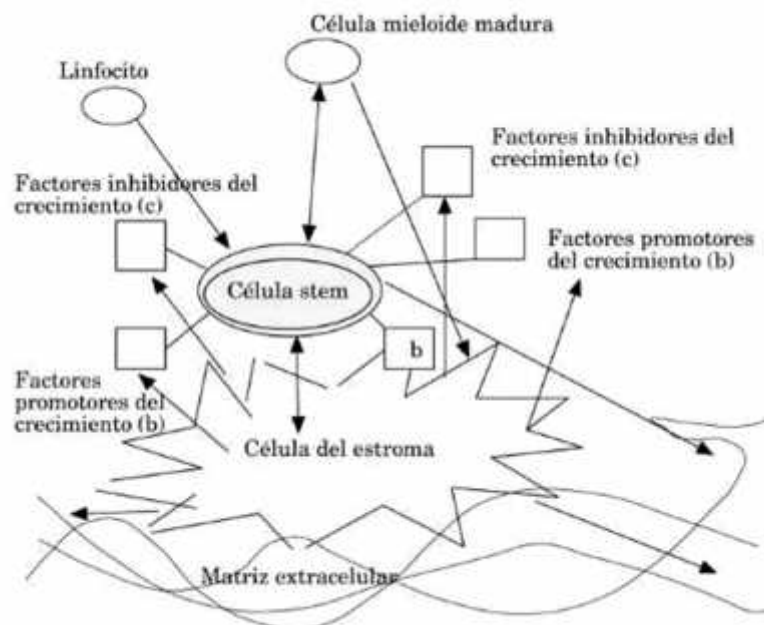


### 3.2.2. Microambiente

Las Stem Cell (células madre) requieren de un microambiente específico para su normal evolución. Esto se comprueba fácilmente ya que normalmente hay una muy pequeña proporción de Stem Cell viajando por sangre. Éstas, teóricamente podrían colonizar cualquier órgano, sin embargo esto no sucede debido a que el único órgano apto para su desarrollo es la médula ósea, ya que posee un estroma con determinadas particularidades.

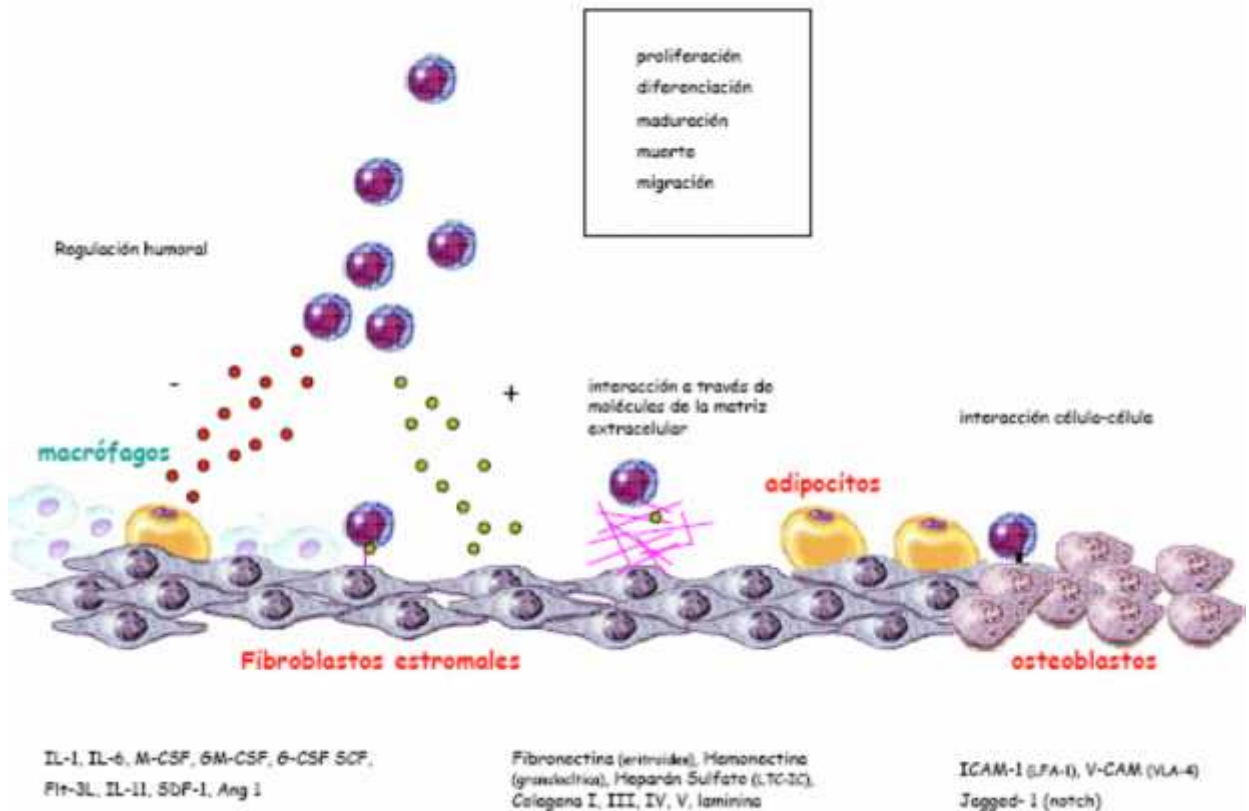
Aparentemente la molécula más importante que hace que la Stem Cell se mantenga en la médula ósea es la SCF (Stem Cell Factor) o Kit Ligando.

En la vida intrauterina este ligando se encuentra en otros órganos como hígado y bazo (se verá a continuación en hematopoyesis embrionaria). A este estroma se lo denomina microambiente medular y está compuesto por elementos celulares y a celulares. <sup>6</sup>



- **CELULARES:** células reticulares, fibroblastos, macrófagos, osteoclastos, linfocitos, adipocitos y células cargadas de grasa. Todas estas células producen factores estimulatorios así como también inhibitorios para la evolución de la Stem cell y progenies.

**ACELULARES (matriz extracelular):** colágeno I y IV, laminina, glicosaminoglicanos, hemonectina y fibronectina. Esta última se une a receptores de superficie (moléculas de nidación) de las Stem Cell y otras células hematopoyéticas (especialmente de la serie eritroide) manteniéndolas adheridas al estroma. Una vez que éstas maduran, pierde afinidad por la fibronectina y se libera al medio. La hemonectina cumpliría igual función pero con la serie granulocítica.<sup>12</sup>



Recordar que el CSF (factor estimulante de colonias) es un factor fundamental en la adhesión de las Stem Cell al microambiente medular. Los glóbulos rojos y plaquetas se sitúan a los lados de los sinusoides de la médula, por eso se dice que son perisinusoidales. Los glóbulos blancos son tanto perivasculares como peritrabeculares.

Estos diferentes lugares son llamados nichos, que son áreas bien definidas donde se encuentran especializaciones del microambiente que le permiten a la célula precursora formar finalmente una célula madura en particular.

### **3.2.3. Regulación de la hematopoyesis**

La regulación de la diferenciación y expansión de las células progenitoras hematopoyéticas es crítica, ya que determina la concentración de varios tipos celulares en la medula y, posteriormente, en la sangre periférica.

La supervivencia, autorrenovación, proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas está controlada por glicoproteínas específicas denominadas factores de crecimiento hematopoyéticos, los cuales desempeñan una función importante para regular la producción células sanguíneas.

La producción de FCH (factores de crecimiento hematopoyéticos) en varios tejidos y células es un proceso constitutivo e inducible y está sujeto a la adsorción por el receptor ligado a la célula. <sup>13</sup>

### **a) Factores de crecimiento hemopoyéticos.-**

Los factores estimulatorios son un conjunto de proteínas llamadas citoquinas, que favorecen el crecimiento de células sanguíneas normales. Comprende al conjunto de interleucinas (IL), factores estimuladores de colonias, factores de crecimiento e inhibidores de la hematopoyesis.

Las citoquinas actúan por lo general sobre receptores de membrana de las células blanco que median una actividad de tirosina quinasa (participan procesos de transducción de ADN).

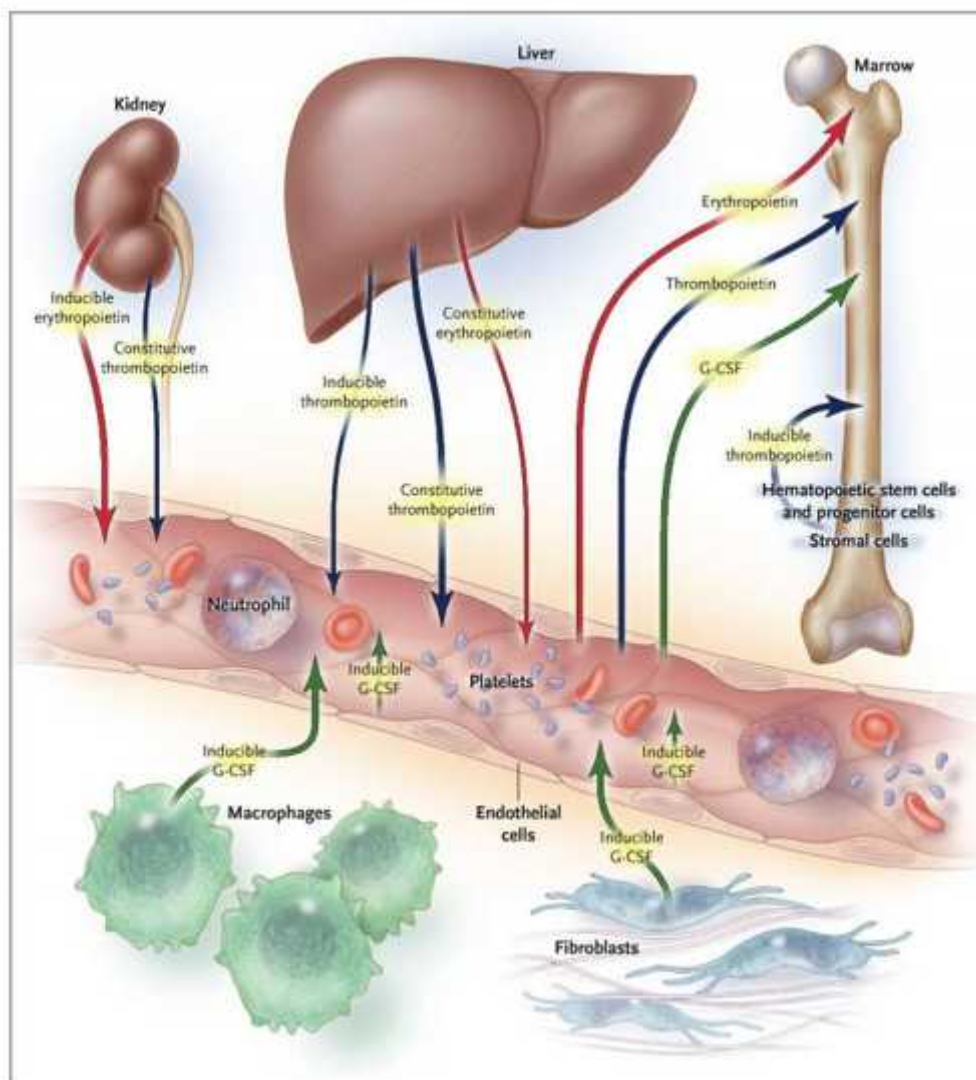
Circulan en general en títulos bajos en condiciones basales aunque diversos estímulos como el stress pueden aumentar los niveles.

Los efectos de las citoquinas se pueden producir sobre las células que se encuentran que se encuentran en su proximidad física (actividad paracrina), sobre la propia célula para regular la producción (actividad autócrina) o sobre órganos a distancia (yendo por la sangre hasta alcanzar el órgano), actividad a distancia (endócrina).

De acuerdo a la citoquina y a la célula que interactúa puede producir un efecto estimulatorio o inhibitorio.

Los efectos de las citoquinas se ejercen tanto sobre las Stem Cell, como sobre las Células Progenitoras, sobre las Células Morfológicamente Reconocibles y sobre toda la progenie en los distintos estadios de maduración.

Los factores de estimulación más conocidos son: IL1, IL2 y IL3.



## **b) Factores inhibidores de la hematopoyesis.-**

La hematopoyesis normal está controlada por un sistema dinámico integrado por factores de estimulación y de inhibición. Así como los factores estimuladores centran su acción en la proliferación y diferenciación de los progenitores, los inhibidores previenen la pérdida de células madre y progenitores hematopoyéticos impidiendo la mitosis celular. Los factores inhibitorios conocidos son:

### **i) Factor transformador del crecimiento- $\beta$ (TGF- $\beta$ )**

Inhibe la expresión de factores de crecimiento y su receptor (SF), induciendo la apoptosis y la expresión de genes inhibitorios de la mitosis.

### **ii) Factor de necrosis tumoral**

Estimula la granulopoyesis (potencia la acción proliferativa de la IL-3 y el FEC-GM) pero inhibe la eritropoyesis.

### **ii) Interferón**

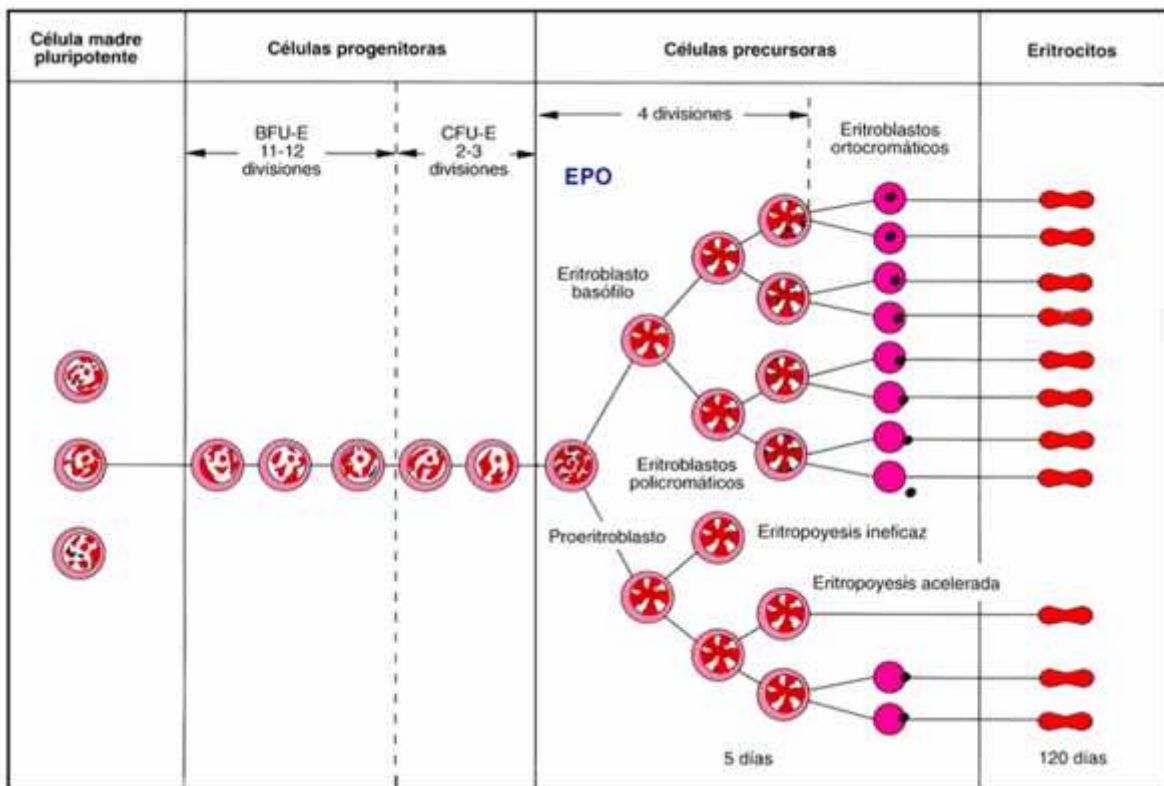
Suprime el crecimiento de progenitores celulares con linaje determinado y las LTCIC (células iniciadoras de cultivos a largo plazo que se corresponden con células stem primitivas) y parece ser un mediador de la anemia aplásica.

### **iii) Proteína inflamatoria del macrófago (MIP-1 )**

Es un potente inhibidor de la proliferación de células Stem, pero estimula el crecimiento de progenitores maduros.

### 3.3. Eritropoyesis

Normalmente la eritropoyesis es un proceso ordenado mediante el cual la concentración periférica de eritrocitos se mantiene en una cantidad constante. La estimulación hormonal de las células madres eritroides comprometidas (UFB y UFC-E) se convierte en proliferación y maduración de precursores celulares en la medula ósea.



Los progenitores eritroides más primitivos son denominados unidades formadoras de brotes eritroides (del inglés BFUE), las cuales mantienen una alta tasa de proliferación en respuesta a citocinas, mientras que los progenitores eritroides más maduros, denominados unidades formadoras de colonias eritroides (del inglés CFU-E) tienen un limitado potencial de proliferación. Estos progenitores dan lugar

a precursores eritroides, dentro de los que se incluyen proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos ortocromáticos, y reticulocitos; estos últimos, a su vez, dan origen a los eritrocitos.

A lo largo de esta ruta de diferenciación, la eritropoyetina (EPO) actúa como una de las principales citocinas reguladoras de la eritropoyesis.

En células progenitoras eritroides tempranas (BFU-E), la EPO actúa como agente mitogénico y promueve su proliferación, mientras que en progenitores eritroides tardíos (CFU-E), actúa como agente de sobrevivencia.<sup>14</sup>

### **3.3.1. Factores de crecimiento en la eritropoyesis**

Los factores que afectan a la producción de hematíes son la IL-3 (multiFEC), IL-9, IL-11, SF, IGF1, TPO y GM-CSF induciendo proliferación de los progenitores primitivos eritroides. Otro factor que también puede influir es la angiotensina II.

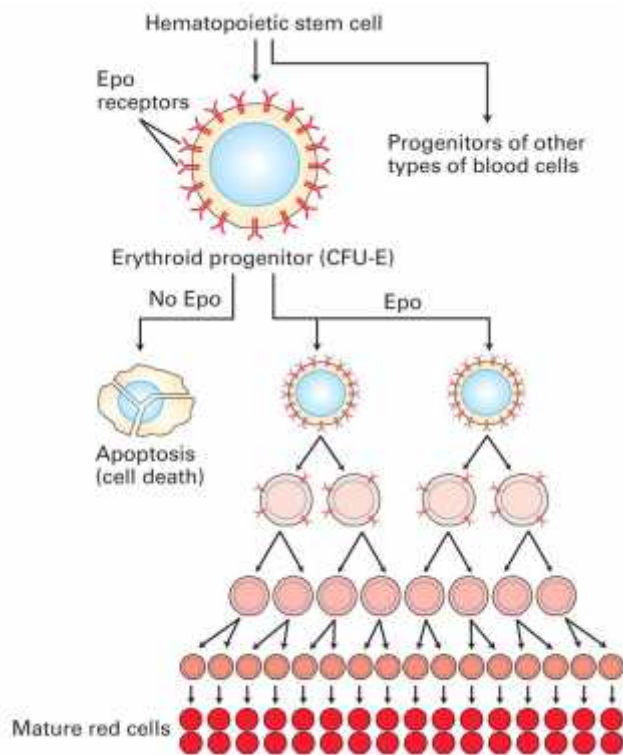
Estos factores inducen proliferación eritroide en presencia de EPO que actúa como factor pivote y previene la muerte celular programada (apoptosis) de la mayoría de los progenitores eritroides.

El SF (Steel factor) e IGF1 (Insulin-like Growth factor) pueden actuar como reguladores únicos de la eritropoyesis.



### 3.3.2. Eritropoyetina

La EPO es la principal hormona reguladora de la masa eritrocitaria. El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 7. La EPO es una glicoproteína con un peso molecular de 30.400 daltons, que contiene un 30%-40% de hidratos de carbono y un 7%-10% de ácido siálico. Se sintetiza fundamentalmente en las células peritubulares del intersticio renal y en menor cantidad (C10 – 15%) en el hígado.<sup>15</sup>

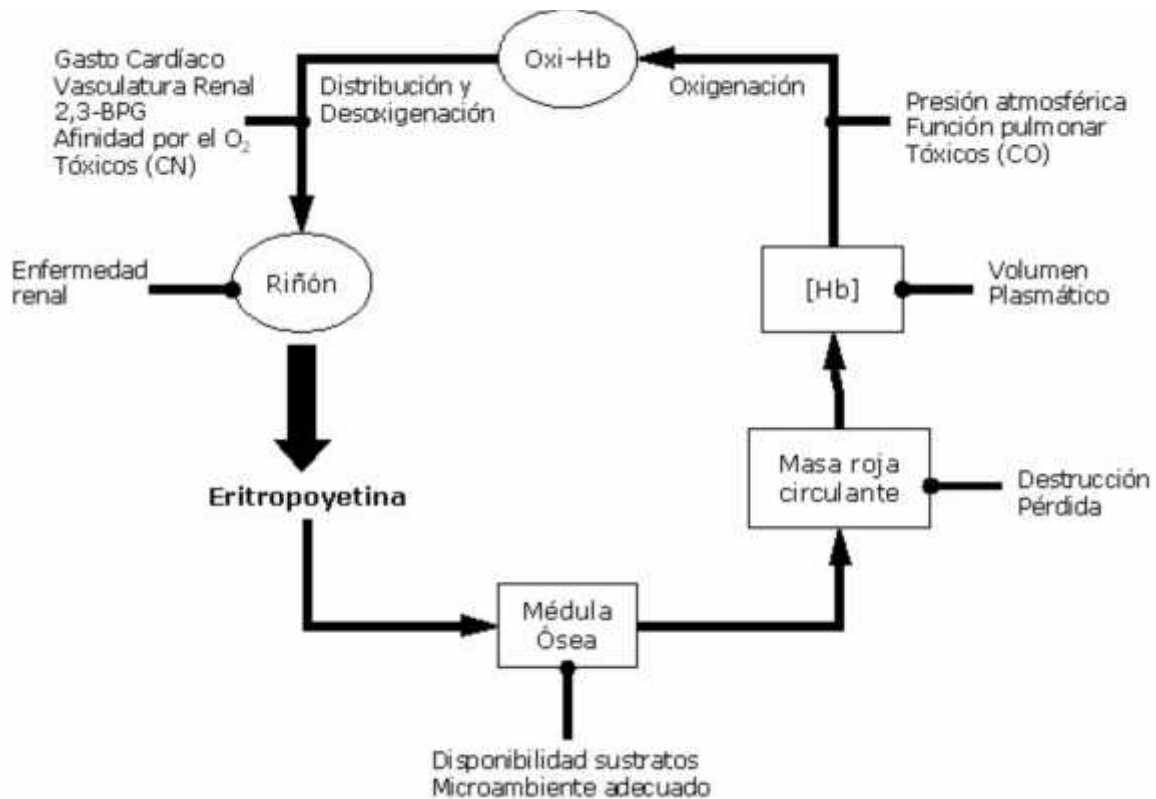


El sensor principal de la hipoxia se encuentra en las células del túbulo contorneado proximal o peritubulares renales. Allí, el grado de hipoxia determina la velocidad de transcripción del ARNm-Epo, y esto determinará los niveles circulantes.

La eritropoyetina se une a receptores específicos en células precursoras eritroides, inhibiendo la apoptosis y aumentando el número de proeritroblastos en la médula ósea.<sup>14</sup>

Si bien el eje riñón-médula ósea no tiene mayor complejidad, los estímulos que favorecen o reprimen la síntesis de eritropoyetina son variados y complejos.

Entre los factores sanguíneos se encuentran la concentración de hemoglobina en la sangre, la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y la síntesis de 2,3-BPG.



Entre los factores extra-sanguíneos se encuentran el estado de la hematosis pulmonar (determinado por el grado de integridad funcional del pulmón), el gasto cardíaco (y todo lo que lo determina), la integridad y el correcto funcionamiento de la vasculatura y del tejido renal, la presión atmosférica de oxígeno, y la exposición a tóxicos que alteran el transporte y utilización de oxígeno.<sup>15</sup>

## **4. Anemia Ferropénica**

### **4.1. Definición**

La anemia se define como la disminución de la concentración de hemoglobina menor de dos desviaciones estándar del valor determinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para una población dada. Este valor límite varía desde 12 g/dL a 13 g/dL en adultos.

### **4.2. Generalidades**

#### **4.2.1. Hierro Sérico**

El hierro supone 35 y 45 mg/kg del peso corporal de una mujer y un varón, respectivamente. Alrededor del 60-70% forma parte del hemo de los eritrocitos circulantes, otro 10% está en forma de mioglobina, citocromos y otras enzimas que contienen hierro.

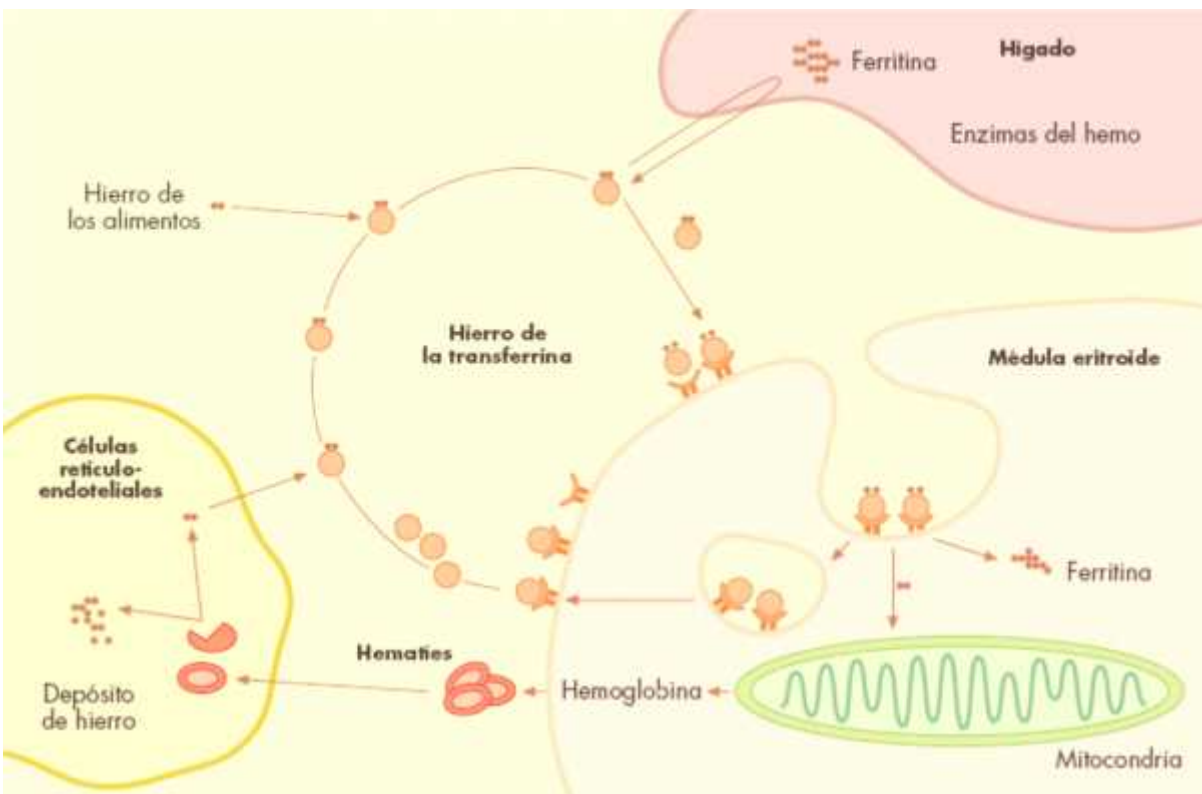
El restante 20-30% se encuentra almacenado como ferritina y hemosiderina en hepatocitos y en el sistema reticuloendotelial.<sup>16</sup>

En soluciones acuosas puede encontrarse en dos estados de oxidación estables: ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) y férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ), propiedad que le permite participar en reacciones que abarcan gran parte de la bioquímica. En el organismo, el hierro se encuentra

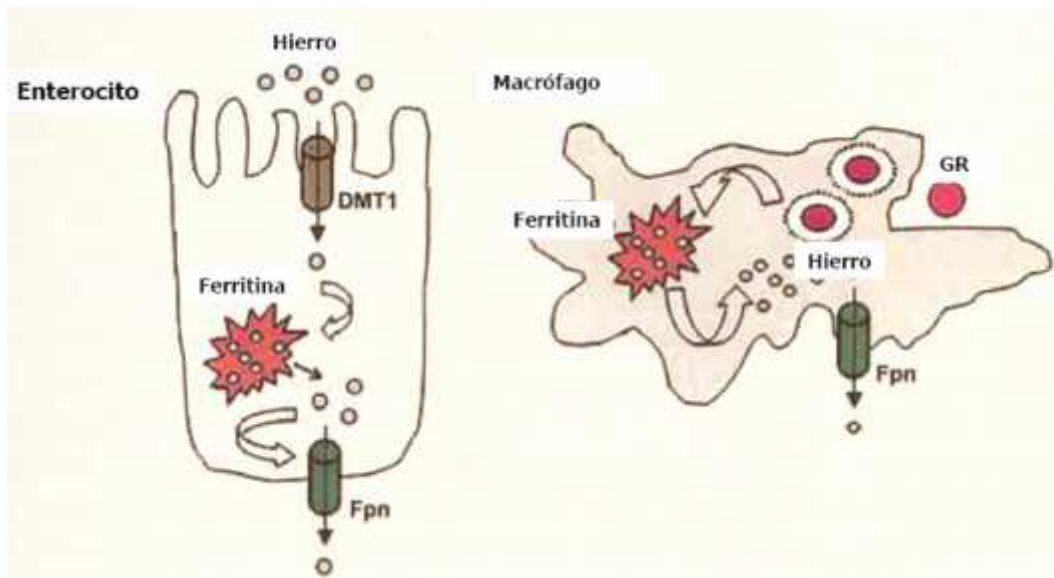
formando parte de dos compartimientos: uno funcional que incluye los diversos compuestos celulares que contienen o requieren hierro, y otro de depósito, el cual constituye la reserva corporal del metal.

#### 4.2.2. Ciclo del hierro

La mayor fuente de hierro de nuestro organismo es el hierro reciclado a través del sistema reticuloendotelial al fagocitar los hematíes al final de su vida. Este hierro es transportado en el plasma por la transferrina, una glicoproteína que se une a 2 átomos de hierro.



La mayoría de las moléculas de transferencia cargadas de hierro están destinadas a unirse a unos receptores específicos situados en la superficie de los precursores de la serie eritroide para, seguidamente, pasar al interior de la célula. A continuación se libera el hierro, y el complejo transferencia/ receptor regresa a la superficie de la célula, donde las moléculas de transferrina quedan nuevamente libres.



El hierro liberado en el interior se usa para sintetizar hemoglobina y el exceso se deposita gracias a la ferritina. Las demás células del organismo, especialmente las del parénquima hepático, captan, usan y almacenan el exceso de forma similar.<sup>17</sup>

### 4.2.3. Vías de absorción intestinal de hierro

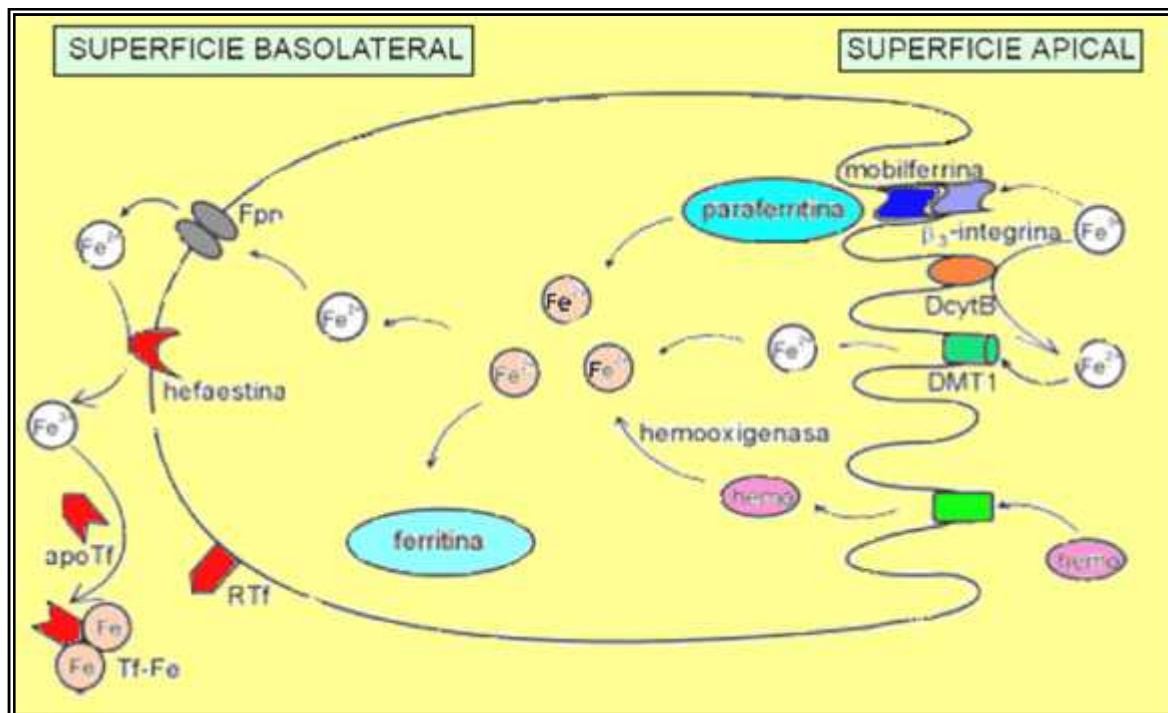
La circulación del hierro entre los compartimientos de depósito y utilización constituye un ciclo muy eficiente y prácticamente cerrado. Dado que sólo una pequeña proporción del metal es excretada, la necesidad diaria de incorporación de hierro en un individuo es muy baja. Por lo tanto, sólo una pequeña proporción del total del metal ingerido es absorbida (aproximadamente el 10%).

Aunque el hierro puede ser absorbido a lo largo de todo el intestino, este proceso es más eficiente en el duodeno. El hierro dietario se encuentra principalmente en estado férrico o como hierro hémico, mientras que el incorporado a través de productos farmacológicos usualmente está presente como sal ferrosa. El  $\text{Fe}^{3+}$  es insoluble en soluciones con pH mayor a 3, por lo que, en el estómago, se forman complejos solubles del metal que aumentan su disponibilidad para ser absorbido en el duodeno.

Por otra parte, en el lumen del intestino se forman cantidades variables de iones ferrosos como consecuencia de la reducción del hierro férrico por agentes dietarios (por ejemplo, ácido ascórbico). En consecuencia, ambos iones (ferroso y férrico) pueden presentarse ante las células intestinales.<sup>18</sup>

Los mecanismos descritos para la absorción de hierro son:

- Los iones férricos pueden ser absorbidos vía una proteína de membrana miembro de la familia de las integrinas, la  $\beta_3$ -integrina. Luego, son transferidos a la proteína chaperona mobilferrina.
- La absorción de los iones ferrosos es facilitada por el transportador de metales divalentes DMT1 (*divalent metal transporter 1*), también conocido como DCT1 (*divalent cation transporter 1*) o Nramp2 (*natural-resistance-associated macrophage protein 2*). Por otra parte, la proteína DcytB (*duodenal cytochrome b*), presente en la superficie apical del enterocito, reduce los iones férricos dietarios, los cuales pueden entonces ser incorporados también vía DMT1.



- El hemo es liberado de mioglobina y hemoglobina como consecuencia de la digestión proteolítica llevada a cabo por enzimas pancreáticas. Posteriormente, es incorporado por las células absortivas del intestino delgado como una metaloporfirina intacta.
  
- El proceso de transporte es mediado por una proteína específica localizada en la cara apical de la membrana del enterocito. Dentro de la célula, el hemo es degradado por la hemooxigenasa, liberándose de esta manera el hierro inorgánico de la estructura tetrapirrólica.
  - Una vez en el interior del enterocito, el metal absorbido a través de cualquiera de las vías descritas es convertido a su estado ferroso, paso que es realizado por un gran complejo proteico citoplasmático llamado paraferritina.

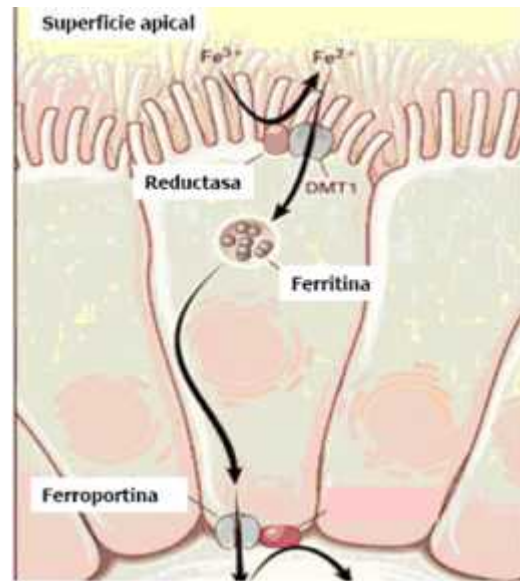
El mismo incluye proteínas como  $\beta$ 3-integrina, mobilferrina, flavin monooxigenasa y  $\beta$ 2-microglobulina y utiliza una cadena de transporte de electrones con energía derivada de NADPH para llevar a cabo la reducción del hierro absorbido.

Posteriormente, los iones ferrosos pueden ser almacenados en la ferritina o alcanzar la membrana basolateral del enterocito donde son conducidos por la proteína transportadora transmembrana ferroportina (Fpn), también llamada Ireg1 (*iron-regulated transporter 1*) o MTP1 (*metal transporter protein 1*).



La proteína de membrana ceruloplasmina plasmática promueve la oxidación del hierro facilitando de esta manera su incorporación a la apotransferrina circulante.<sup>19</sup>

Debido a que no existe una vía fisiológica para la excreción de este metal esencial, su absorción a nivel duodenal está



cuidadosamente regulada para mantener un equilibrio entre la incorporación y la pérdida corporal.

#### 4.2.4. Regulación de la absorción

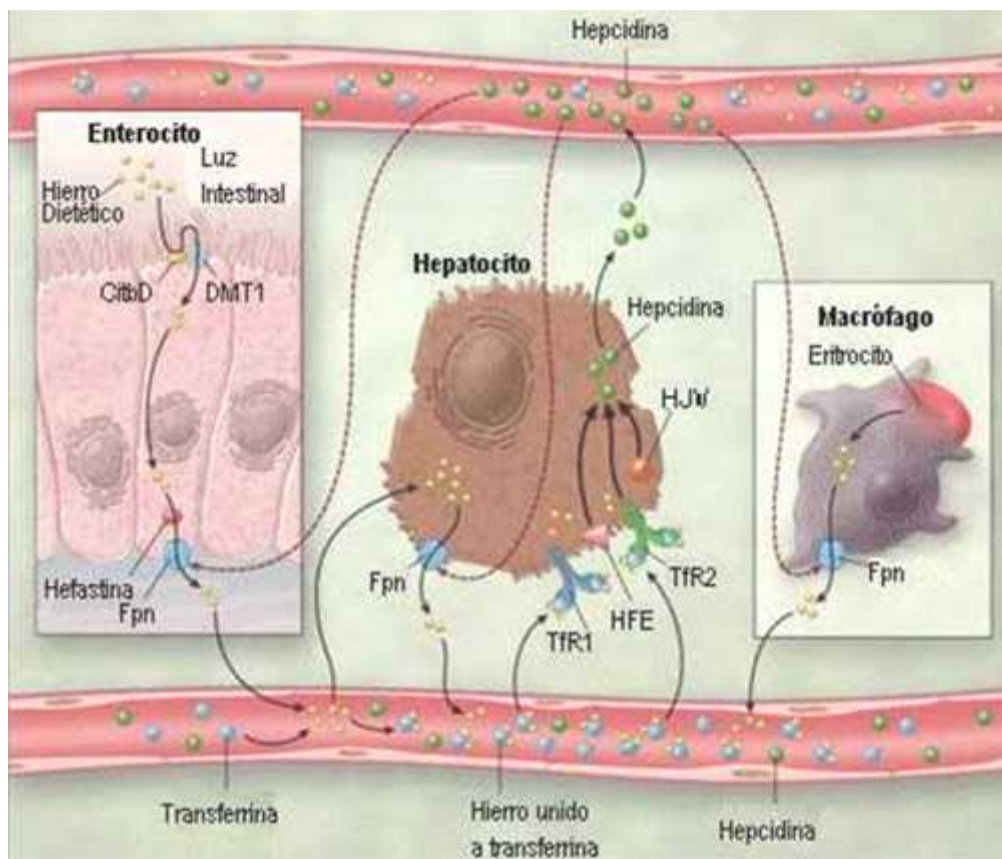
La membrana basolateral del enterocito expresa receptores para Tf que permiten la entrada del hierro transportado por esta proteína. El metal incorporado en este proceso «informa» a la célula sobre el estatus férrico del organismo, induciendo la regulación negativa de su captación vía DMT1.

Sin embargo, parece que el transportador basolateral Fpn sería el principal punto de regulación de la absorción de hierro dietario en respuesta a los requerimientos sistémicos, mientras que la regulación del transporte apical serviría de mecanismo de seguridad.

La hepcidina, un pequeño péptido antimicrobiano producido por el hígado, se perfila como la principal responsable de esta regulación.

De acuerdo con este modelo, la producción hepática de hepcidina estaría regulada por el grado de saturación de la Transferrina (Tf) y el nivel de receptores para esta proteína a nivel hepático (RTf y RTf2), de modo que cuando la relación Tf diférrica/RTf aumenta, se induce la secreción de hepcidina.

La unión de esta hormona proteica a la Fpn induce la internalización y posterior degradación de la proteína transportadora.



Como consecuencia de la disminución de la exportación de hierro, se produce la inhibición de su adquisición por parte de la Tf plasmática y el aumento de la

concentración del metal en el enterocito que, a su vez, conduciría a una inhibición de su transporte apical.

Por el contrario, cuando la relación Tf-diférrica/RTf disminuye, cesa la producción hepática de hepcidina y se restaura la absorción de hierro.

La regulación post-traducciona l de la Fpn por hepcidina completa un círculo homeostático: el hierro regula la secreción de hepcidina, la cual a su vez, controla la concentración de Fpn en la superficie basolateral de los enterocitos.<sup>20</sup>

#### **4.2.5. Transporte**

##### **a) Transferrina**

El hierro es transportado por la transferrina, que es una glicoproteína de aproximadamente 80 kDa de peso molecular, sintetizada en el hígado, que posee 2 dominios homólogos de unión para el hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ).<sup>25</sup> Esta proteína toma el hierro liberado por los macrófagos producto de la destrucción de los glóbulos rojos o el procedente de la mucosa intestinal, se ocupa de transportarlo y hacerlo disponible a todos los tejidos que lo requieren.

Se le denomina apotransferrina a la proteína que no contiene hierro, transferrina monoférrica cuando contiene un átomo de hierro y diférrica cuando contiene 2 átomos.

Cuando todos los sitios de transporte están ocupados se habla de transferrina saturada y se corresponde con alrededor de 1,41 µg/mg de transferrina. En condiciones fisiológicas, la concentración de transferrina excede la capacidad de unión necesaria, por lo que alrededor de dos tercios de los sitios de unión están desocupados. En el caso de que toda la transferrina esté saturada, el hierro que se absorbe no es fijado y se deposita en el hígado.<sup>21</sup>

La vida media normal de la molécula de transferrina es de 8 a 10 días, aunque el hierro que transporta tiene un ciclo más rápido, con un recambio de 60 a 90 minutos como promedio.

Cada gramo de transferrina llega a unir 1.25ug de hierro. Hay suficiente transferrina en el plasma para combinar con 253 a 435 ug de hierro por decilitro de plasma. Esto se conoce como capacidad total de fijación de hierro (CTFH). La concentración de hierro sérico es más o menos de 70 a 201 ug/dL y casi todo este hierro (95%) se combina con la transferrina; por tanto la transferrina se encuentra saturada en una tercera parte con hierro ( $\text{hierro sérico/CTFH} \times 100 = \% \text{ de saturación de la Transferrina}$ ). La capacidad de reserva al hierro de la transferrina se conoce como la capacidad no saturada de fijación del hierro sérica (UIBC).

Por regla general, las modificaciones en los depósitos de hierro del organismo se acompañan con fluctuaciones en el hierro sérico y en la transferrina (CTFH). A medida que aumentan los depósitos de hierro se incrementa también el hierro

sérico, disminuye la CTFH y aumenta la saturación de transferrina; por el contrario, si los depósitos de hierro disminuyen o no existen, el hierro sérico baja, la CTFH aumenta y la saturación de transferrina disminuye. Una saturación de transferrina por debajo de 15% es un indicador de deficiencia de hierro.

### **b) Receptor de transferrina e incorporación del hierro**

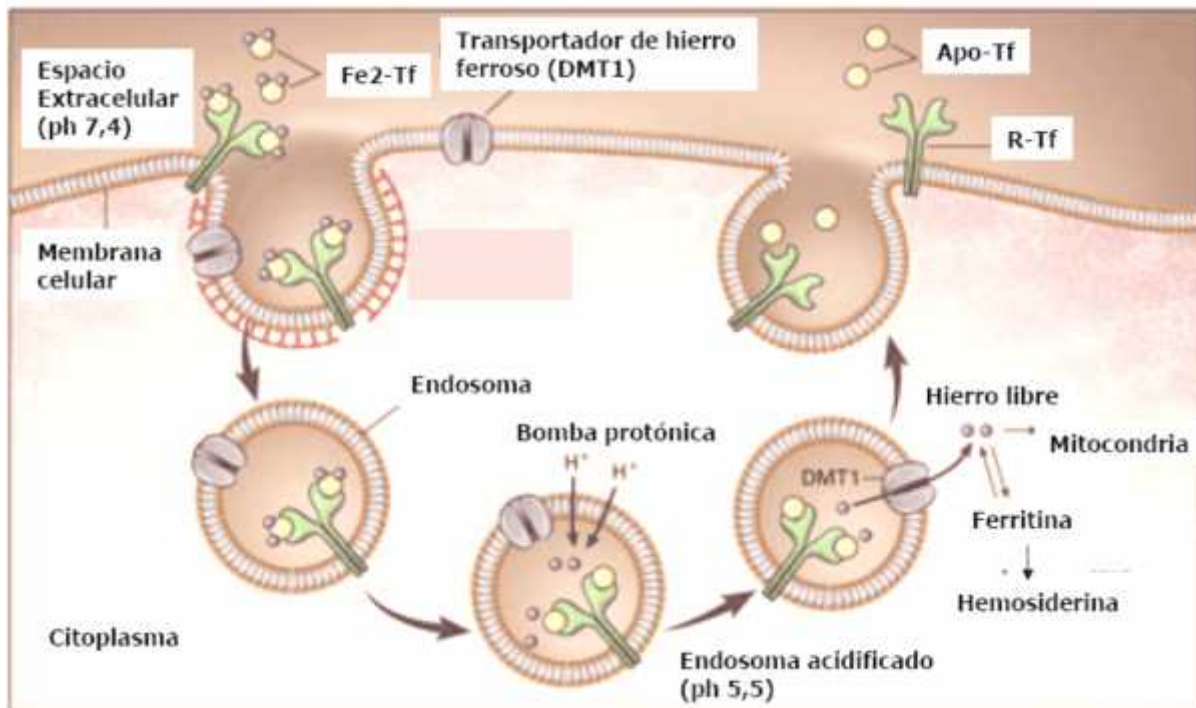
El receptor de transferrina (TF) es una glicoproteína transmembrana, que se expresa primariamente sobre la superficie de las células eritroides y en menor grado en otros tejidos. Su función es controlar la incorporación de hierro (Fe) circulante para la síntesis de la hemoglobina (Hb) de acuerdo a los requerimientos intracelulares.

En plasma se encuentra una fracción soluble del receptor (RTFs) que representa una fracción monomérica del RTF de membrana, existiendo una relación constante entre la expresión de ambas formas de receptores<sup>2</sup> La regulación de la expresión del RTF está relacionada con los depósitos de Fe presentes en la célula, cuando éstos disminuyen, aumenta la expresión del RTF y de hecho, la fracción soluble en plasma.

En las anemias ferropénicas (AF), se ha demostrado que se produce un aumento del RTF a nivel de los elementos inmaduros de la serie eritroide (eritroblastos) y por consiguiente hay un aumento de RTFs a fin de compensar una disminución del hierro plasmático.

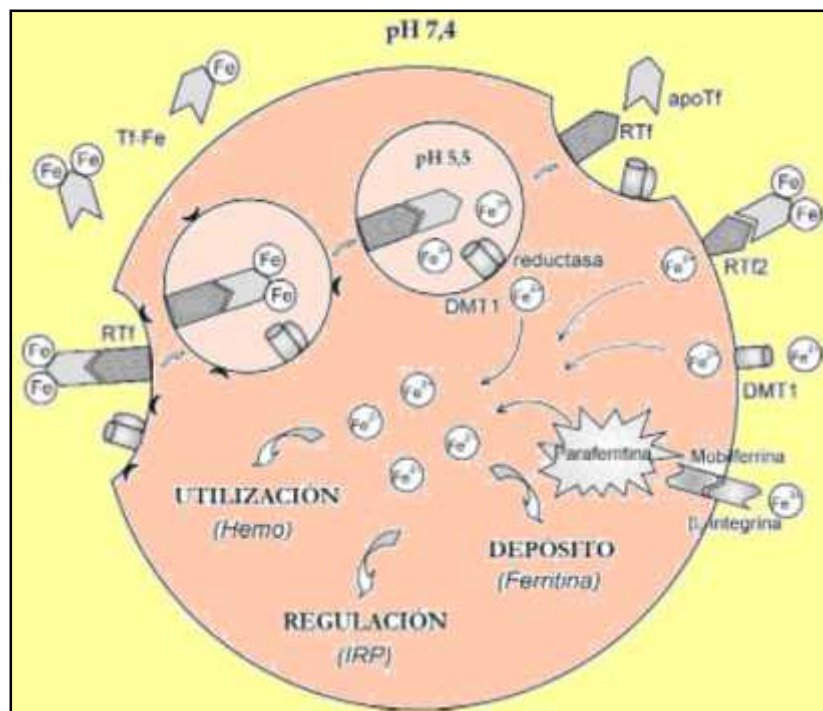
El número y estabilidad de los receptores de transferrina (RTf) en la superficie celular son los primeros determinantes de la captación de hierro. Estos receptores no sólo son importantes para facilitar el acceso del metal esencial a la célula sino que cumplen, además, un rol crítico en la liberación del hierro del complejo con Tf en el interior célula. El hierro transportado por Tf ingresa a las células a través de un proceso de endocitosis mediada por RTf.<sup>22</sup>

El primer paso es la unión de Tf al receptor en la membrana. A pH 7,4 el RTf posee muy baja afinidad por la apoTf, intermedia por la Tf monoférrica y cuatro veces más elevada por la Tf diférrica, estimada esta última en  $2-7 \times 10^{-9}$  M.



El cambio de cargas resultante de la unión del hierro y el bicarbonato con liberación de protones, estaría relacionado con esta afinidad diferencial de los receptores por la Tf según su grado de saturación con hierro.

Los RTf se encuentran concentrados en fosas (invaginaciones de la membrana plasmática) revestidas internamente por la proteína clatrina. Una vez formado el complejo Tf-RTf, el proceso de invaginación se completa, dando origen a una vesícula revestida que es transportada junto con el complejo ligando-receptor al interior celular. Una vez que la clatrina es removida, la vesícula resultante se fusiona con un endosoma.



El pH del interior del compartimento endosomal oscila alrededor de 5,5 debido a la acción de una bomba de protones dependiente de ATP presente en su membrana, la cual bombea protones desde el citosol al interior del endosoma. A

este pH, el hierro es liberado del complejo Tf-RTf como ion férrico. La unión cooperativa metal-bicarbonato no sólo es importante para la asociación del hierro a la Tf sino también, para su liberación.

La unión anión-Tf, relativamente lábil, parece proveer un mecanismo para la remoción fisiológica del hierro. El carbonato se desaloja primero y, por ello, la unión metal-Tf es fácilmente desestabilizada, produciéndose la liberación del hierro mientras que la proteína permanece intacta. Posteriormente, el metal es reducido por una ferri-reductasa endosomal y transportado al citoplasma por el transportador de cationes divalentes DMT1 (DCT1, Nramp2).

En contraste con la mayoría de los ligandos que se disocian de su receptor y entran en una ruta de fusión con lisosoma y degradación, la elevada afinidad del RTf por apoTf a pH ácido los mantiene unidos. El complejo apoTf-RTf es transportado intacto hacia la membrana plasmática donde, al tomar contacto nuevamente con el medio extracelular de pH neutro, se disocia. La apoproteína queda entonces disponible para captar nuevamente hierro y comenzar otro ciclo de transporte e internalización.<sup>22</sup>

Una vez en el citoplasma, el ion ferroso incorporado puede seguir tres destinos:

- *pool* de utilización, es decir, las proteínas celulares que requieren hierro



- *pool* de almacenamiento, constituido primariamente por ferritina y hemosiderina
- *pool* regulatorio, el cual incluye a las proteínas encargadas de detectar variaciones en los niveles intracelulares del metal.

#### **4.2.6. Almacenamiento**

El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina, fundamentalmente. Cada molécula de ferritina puede contener hasta 4 500 átomos de hierro, aunque normalmente tiene alrededor de 2 500, almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico.

La molécula de apoferritina es un heteropolímero de 24 subunidades de 2 tipos diferentes: L y H, con un peso molecular de 20 kDa cada una, formadas por 4 cadenas helicoidales. Las variaciones en el contenido de subunidades que componen la molécula determinan la existencia de diferentes isoferritinas. Las subunidades se organizan entre sí de manera tal que forman una estructura esférica que rodea a los cristales de hierro.<sup>23</sup>

Esta cubierta proteica posee en su entramado 6 poros de carácter hidrofílico y tamaño suficiente para permitir el paso de monosacáridos, flavinmononucleótidos, ácido ascórbico o desferroxamina. Se plantea que estos poros tienen una función

catalizadora para la síntesis de los cristales de hierro y su incorporación al interior de la molécula de ferritina.

La función fundamental de la ferritina es garantizar el depósito intracelular de hierro para su posterior utilización en la síntesis de las proteínas y enzimas. Este proceso implica la unión del hierro dentro de los canales de la cubierta proteica, seguido por la entrada y formación de un núcleo de hierro en el centro de la molécula.

Una vez formado un pequeño núcleo de hierro sobre su superficie, puede ocurrir la oxidación de los restantes átomos del metal a medida que se incorporan.

Se han observado diferencias entre la velocidad de captación de hierro por las diferentes isoferritinas; así las isoferritinas ricas en cadenas H tienen una mayor velocidad de captación y se ha demostrado que ésta es precisamente la función de este tipo de subunidad. No obstante, las cadenas H y L cooperan en la captación del hierro, las subunidades H promueven la oxidación del hierro y las L, la formación del núcleo. Tanto el depósito de hierro como su liberación a la circulación son muy rápidos, e interviene en este último proceso el flavinmononucleótido.<sup>23</sup>

El hierro es liberado en forma ferrosa y convertido en férrico por la ceruloplasmina plasmática, para que sea captado por la transferrina que lo transporta y distribuye al resto del organismo.

La hemosiderina está químicamente similar a la ferritina, de la que se diferencia por su insolubilidad en agua.

Aunque ambas proteínas son inmunológicamente idénticas, la hemosiderina contiene un por ciento mayor de hierro (30 %) y en la microscopia se observa como agregados de moléculas de ferritina con una conformación diferente de los cristales de hierro.

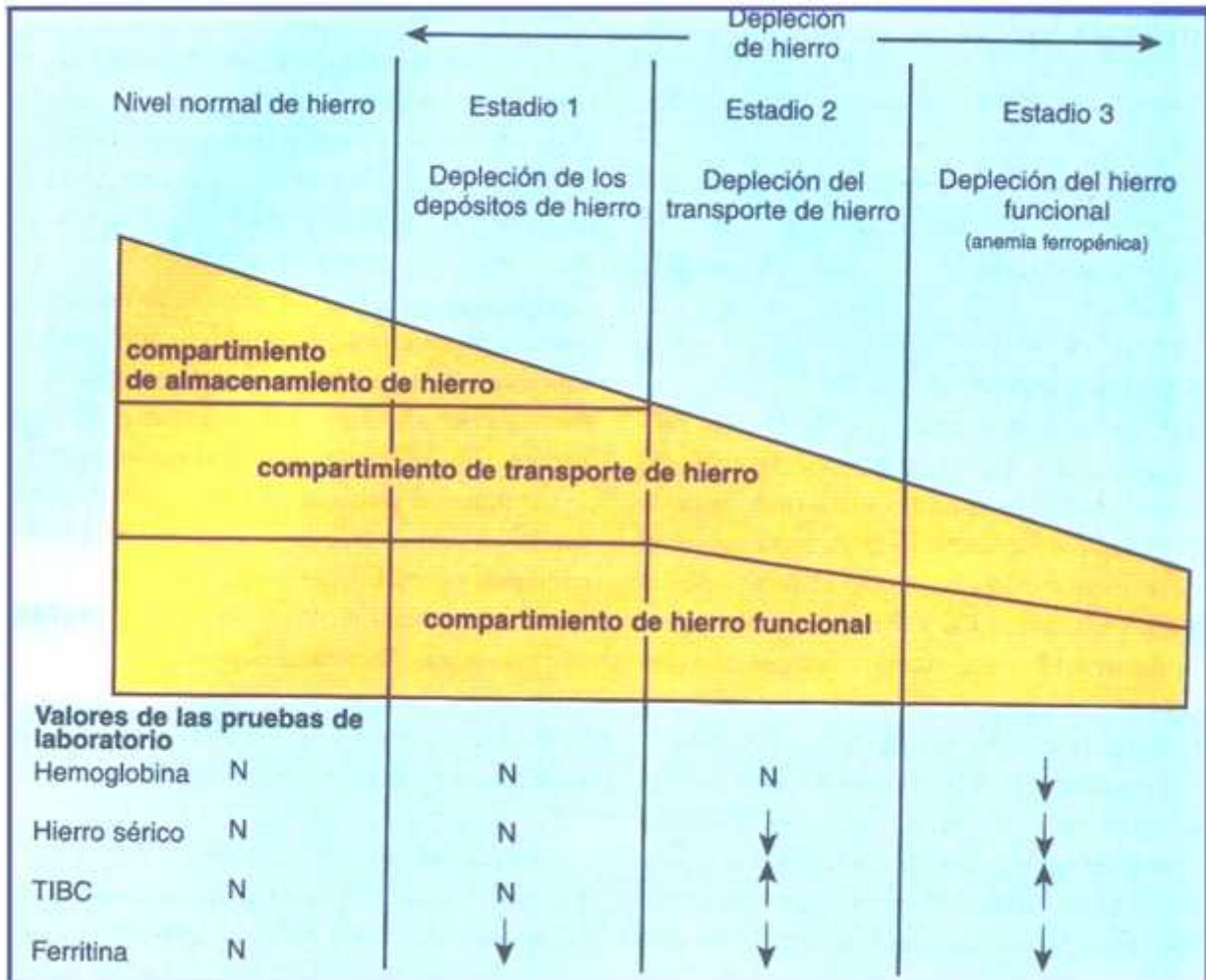
El volumen de las reservas de hierro es muy variable, pero generalmente se considera que un hombre adulto normal tiene entre 500 y 1 500 mg y una mujer entre 300 y 1 000 mg, aunque estos valores dependen grandemente del estado nutricional del individuo.

### **4.3. Estadios de la anemia ferropénica**

#### **4.3.1. Estadio 1**

El estadio 1 de la ferropenia se caracteriza por una depleción progresiva de hierro de los depósitos. La reserva de hierro del cuerpo es suficiente para mantener los compartimientos de transporte y funcional a lo largo de esta fase, de manera que el desarrollo de los eritrocitos es normal. No hay evidencia alguna de deficiencia de hierro en el extendido de sangre periférica y los pacientes no presentan síntomas de anemia. Los niveles de ferritina se encuentran disminuidos, lo que indica un descenso en el hierro almacenado, que también podría detectarse con

una tinción férrica de la médula ósea. Sin embargo, al no haber evidencias de anemia, no hay indicaciones para realizar estas pruebas.



#### 4.3.2. Estadio 2

El estadio 2 de la ferropenia se define por la depleción del compartimiento de depósito de hierro. Mientras se utiliza el hierro disponible en el compartimiento de transporte la producción de eritrocitos continúa normal. La anemia, sobre la base de los valores de hemoglobina, todavía no es evidente, aunque la hemoglobina pudo empezar a descender. Pueden empezar a afectarse otros tejidos dependientes del hierro, como los músculos, aunque los síntomas pueden ser

inespecíficos. El nivel de ferritina es bajo, así como el hierro en suero, pero la capacidad de captación de hierro total (CCHT, esto es, la transferrina) aumenta.

La protoporfirina eritrocitaria libre (PEL), la porfirina en la que ingresa el hierro para formar el heme, empieza a acumularse. Los receptores de transferrina aumentan en la superficie de las células deprivadas de hierro, porque intentan captar tanto hierro disponible como sea posible. Estos receptores también se liberan hacia el plasma y sus niveles aumentan de manera perceptible en el estadio.

#### **4.3.3. Estadio 3**

Anemia ferropénica establecida. Una deficiencia más profunda resulta en la clásica anemia microcítica e hipocrómica. La concentración de eritropoyetina está adecuadamente elevada, pero el recuento absoluto de reticulocitos no está elevado ya que la deficiencia de hierro y específicamente la reducción de hierro unido a la transferrina, limita la eritropoyesis.<sup>24</sup>

## **5. Anemia ferropénica en la insuficiencia renal crónica**

### **5.1. Consideraciones generales**

Es importante destacar que un factor muy importante a tener en cuenta en pacientes con insuficiencia renal crónica es la anemia, una de las principales causas de internación y mala evolución de los mismos.

El riñón contribuye en la formación de los glóbulos rojos ya que en él se produce una hormona llamada Eritropoyetina que estimula a la medula ósea para la formación de eritrocitos. Por lo tanto, al existir insuficiencia renal crónica no se produce esta hormona o disminuye la respuesta a la misma y por ello sumado al déficit funcional de hierro se produce la anemia ferropénica.

Es menester tener presente que la anemia constituye “per se” un factor de agresión al riñón: la anemia acelera, en efecto, la pérdida de función renal provoca una fibrosis tisular intersticial, ligada en gran medida, a la producción de formas reactivas de oxígeno.

La hemoglobina es, en efecto, un poderoso antioxidante, de mayor actividad que la vitamina E, el clásico antioxidante.

La anemia en el paciente en hemodiálisis crónica es de causa multifactorial, aunque el déficit de eritropoyetina juega un rol principal. En las Normas DOQI se aconseja que el hematocrito de estos pacientes sea mantenido entre 33% /36%.

En la IRC el fallo renal representa un estado inflamatorio crónico, la inflamación determina que la hepcidina, de origen hepático, pequeño polipéptido de 20, 22 o 25 aminoácidos, secretada en exceso, reduzca la absorción duodenal de hierro y la liberación de éste a partir de los macrófagos del sistema reticuloendotelial.

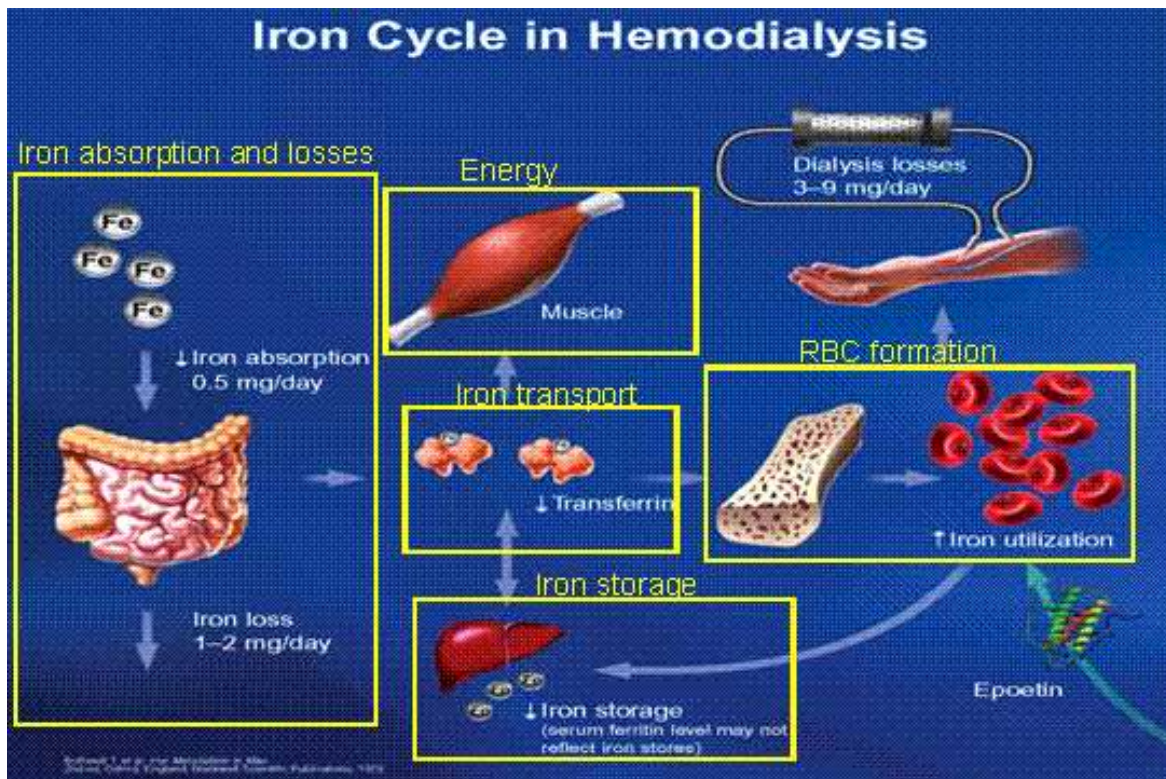
La administración de hierro IV es capaz de revertir en parte la resistencia medular a la EPO inducida por hepcidina.<sup>25</sup>

En la insuficiencia renal crónica, la anemia que se desarrolla es con frecuencia compleja. Su causa principal es la producción inadecuada de Eritropoyetina por el riñón deficiente. En pacientes que sufren la diálisis, la pérdida de sangre, que también puede contribuir a la anemia, ocurre debido a la retención de sangre en el dializador, se puede perder sangre por el filtro o las líneas arteriovenosas, el muestreo de sangre frecuente, y complicaciones de acceso vasculares.

Un estudio mostró una pérdida de sangre media mensual de 167 a 226 mL y una pérdida mensual de hierro de 57 a 78 mg entre pacientes sobre la hemodiálisis. Muestreo de sangre para examen de laboratorio causado las pérdidas medias mensuales de 127 mL en un grupo de pacientes de hemodiálisis hospitalizados durante más de 2 días por mes.

La eritropoyetina recombinante humana (EPOH<sub>ur</sub>) es ampliamente utilizada para el tratamiento de la anemia de la IRC, posee un intenso efecto anti-apoptótico a nivel de diferentes tejidos del organismo (riñón, cerebro, corazón).<sup>26</sup>

Una inadecuada disponibilidad de hierro (Fe) es la causa más común y fácilmente tratable de una respuesta sub-óptima a la administración de EPOH<sub>ur</sub> y más del 90 % de los pacientes con anemia que reciben EPOH<sub>ur</sub> requieren alguna forma de suplementación con hierro.



Los pacientes con la insuficiencia renal pueden tener una entrada disminuida dietética de hierro que puede contribuir al desarrollo de anemia.

Esto ocurre cuando animan a pacientes a bajar su entrada de proteína debido al fallo de la función renal. Disminuyendo la proteína (eg, la carne) la entrada reduce la entrada de hierro y agota tiendas de hierro. La absorción de hierro de la extensión gastrointestinal también puede ser disminuida

Así, múltiples factores pueden contribuir a tiendas de hierro de cuerpo inadecuadas totales en pacientes con la insuficiencia renal crónica, una condición conocida como la deficiencia absoluta de hierro. Notablemente, un quinto de pacientes la diálisis de partida tiene la deficiencia 12 absoluta de hierro. Esta condición comúnmente es descubierta por 2 pruebas de laboratorio: la



concentración de ferritina sérica y saturación transferrina (ST). Una ferritina <100 ng/mL y un TSAT <el 20 % indica la deficiencia absoluta de hierro.<sup>27</sup>

## **5.2. Mecanismos de la anemia ferropénica en pacientes con IRC**

Hay tres mecanismos importantes que se han propuesto explicar la alta frecuencia de deficiencia de hierro en pacientes de diálisis, además de la demanda aumentada del almacenaje de hierro cuando la eritropoyesis es estimulada mediante la administración de eritropoyetina recombinante humana (EPOH<sub>ur</sub>). Así como la absorción anormal de hierro, pérdida sanguínea externa y la deficiencia funcional de hierro

### **5.2.1. Absorción de hierro en pacientes en hemodiálisis**

La Absorción de hierro a partir del tracto gastrointestinal es modulada por el nivel de almacenes de hierro en el cuerpo, la cantidad de Eritropoyetina, y el grado de eritropoyesis.

La absorción de hierro ocurre casi exclusivamente en el duodeno y yeyuno proximal y es regulada dependiendo de la ingesta en la dieta, factores intraluminales, actividad eritropoyética, la capacidad funcional de las células de la mucosa intestinal, y el nivel de almacenaje de hierro en el tejido. El hierro es absorbido en su estado ferroso y principalmente en la alimentación la carne roja contiene Heme del hierro, que es absorbido con más avidez.

Las restricciones en la ingestión de carne, que sucede a menudo en pacientes de diálisis, pueden considerarse, en parte, para la pequeña cantidad de hierro que es absorbido en esta población.

Debería considerarse también que la proporción de hierro ingerido absorbido en individuos con la función normal renal es también baja, con 1 mg de hierro o menos absorbida diariamente. Por otra parte, la absorción de hierro generalmente aumenta ante eritropoyesis acelerada o una disminución en el cuerpo de los almacenes de hierro. Datos contrarios han aparecido en la literatura en cuanto al equilibrio de estos factores en la influencia en la absorción de hierro en pacientes de diálisis.

Estudios más recientes, mediante el uso de técnicas ferrocinéticas encontraron que la respuesta de hierro por células intestinales de la mucosa y la retención de hierro fue disminuida considerablemente en la diálisis. Altos niveles de ferritina sérica, que pueden ocurrir en pacientes de diálisis a pesar de los bajos niveles del almacén de hierro, también pueden perjudicar la reacción normal que aumentaría la absorción durante los estados de deficiencia

### **5.2.2. Pérdida de sangre externa**

Existen varios factores que contribuyen a la pérdida de sangre en pacientes de diálisis, incluyendo la sangre retenida en el dializador y líneas de diálisis, sangrados accidentales por el acceso vascular frecuentes pruebas de sangre, la

pérdida de sangre oculta gastrointestinal. Se ha mostrado que 1 a 3 g de hierro se pierde cada año por estas causas.

No existen datos disponibles sobre las pérdidas de sangre externas que ocurren en pacientes de diálisis peritoneal. Para estos pacientes que reciben EPOHur, sin embargo, la demanda aumentada del hierro, como eritropoyesis estimulada por la EPOHur, todavía tendrá que ser estudiada.

### **5.2.3. Deficiencia funcional de hierro**

Un rasgo de complicación en la identificación de la deficiencia de hierro en la población de diálisis es la introducción del concepto de la deficiencia de hierro funcional.

Además de la depleción de los depósitos de hierro, la demanda de este aumenta considerablemente durante el tratamiento con EPOHur, produciendo una mayor demanda a los ya disminuidos depósitos de hierro.

Con el aporte intravenoso de EPOHur se obtiene un incremento de la tasa de eritropoyesis que conduce a un mayor requerimiento inmediato de hierro.

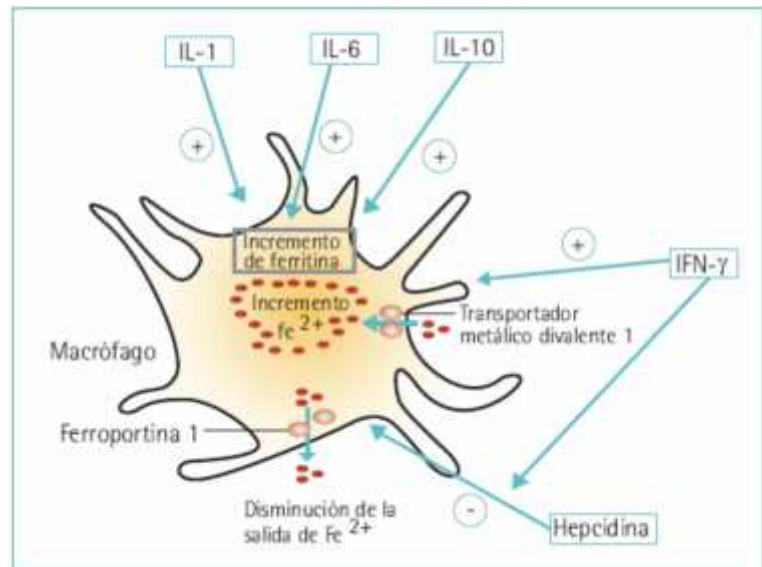
En estas circunstancias se puede producir déficit de hierro aunque los depósitos sean normales. Este fenómeno se ha denominado “déficit funcional de hierro” y puede ser detectado clínicamente por una saturación baja de transferrina a pesar de una concentración normal o aumentada de la ferritina sérica.<sup>28</sup>

#### 5.2.4. Bloqueo del sistema reticuloendotelial

El déficit de hierro puede también exacerbarse en pacientes con IRCT por la presencia de un bloqueo reticuloendotelial. En este caso, que es bastante común en pacientes en diálisis, la presencia de una inflamación crónica leve puede impedir la liberación de hierro de los depósitos.

Los pacientes de diálisis pueden tener infecciones ocultas que pueden inhibir a la apropiada respuesta a la terapia con hierro o prevenir el uso de los almacenes de hierro que podrían, en otras circunstancias, ser suficientes para mantener la eritropoyesis acelerada.

Este efecto puede ser causado por los niveles aumentados de citoquinas circulantes que son capaces de inducir a los macrófagos del sistema reticuloendotelial a absorber con más avidez y aferrarse al hierro.

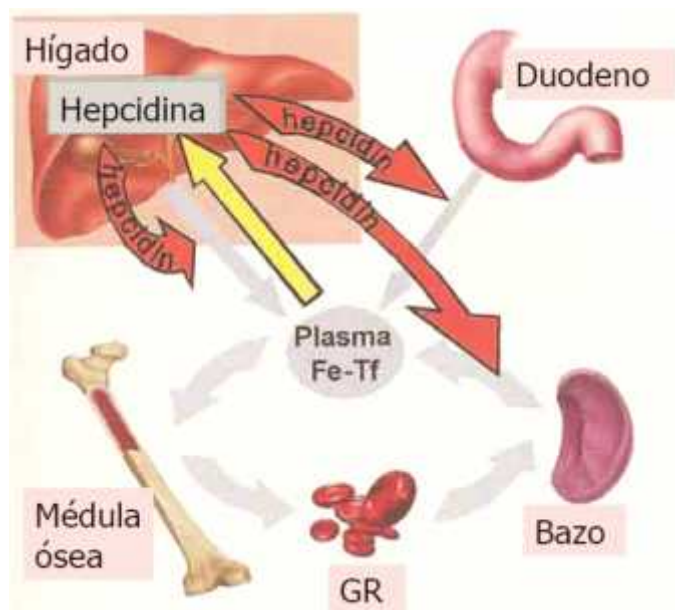


El efecto de las citoquinas puede implicar una disminución en la producción de EPO endógena o una disminución en la sensibilidad de respuesta de las células de precursores eritroides a la EPO endógena o exógena.

En particular, la interleukina-1 y el factor de necrosis tumoral han mostrado tener ambos efectos. Además, recientemente se ha mostrado que la interleucina 6 también parece disminuir la sensibilidad a EPO.<sup>29</sup>

### 5.3. Relación de la Hepcidina en la Anemia ferropénica de pacientes con insuficiencia renal crónica.

La hepcidina actúa controlando la absorción intestinal y la reutilización del hierro por el sistema reticuloendotelial.



El modo de acción de este péptido hormonal acaba de ser clarificado: en efecto, hoy sabemos que la hepcidina actúa impidiendo la salida del hierro de los enterocitos, sitio de la absorción intestinal del hierro alimenticio, y de los macrófagos, sitio de reciclaje del hierro de la hemoglobina.

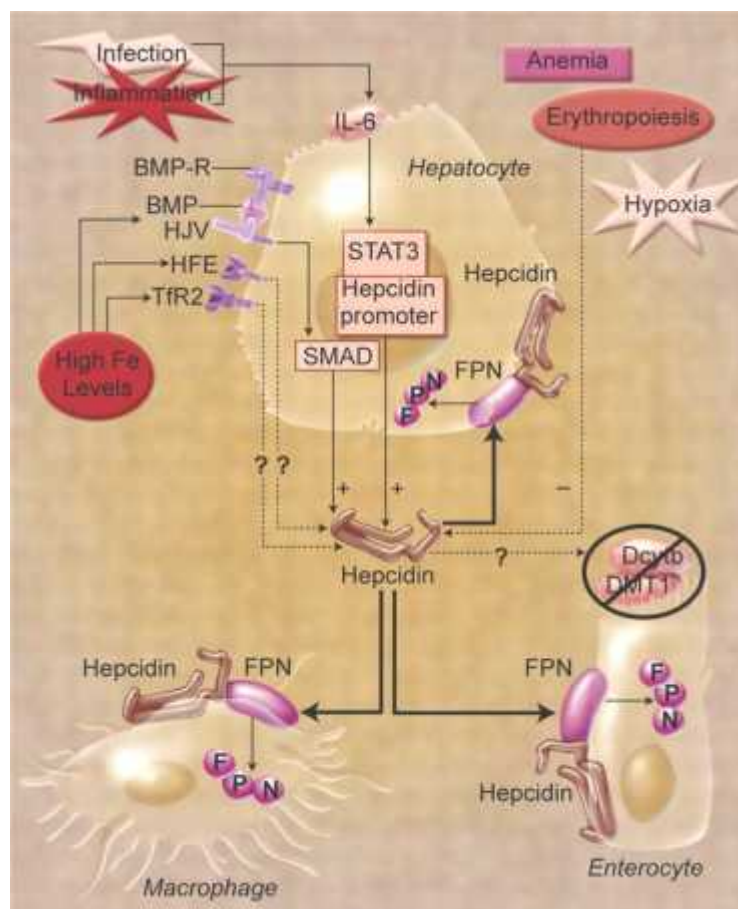
Para ello, la hepcidina se liga al mecanismo de salida del hierro, situado en la membrana enterocitaria, mecanismo representado esencialmente por la ferroportina, induciendo tanto la internalización como la degradación de esta proteína.

Como es previsible para una hormona cuyo rol principal consiste en limitar la cantidad de hierro en el organismo, la producción de hepcidina se halla aumentada por el hierro lo cual permite limitar la acumulación del metal, que podría producir lesiones tisulares irreversibles, al favorecer la producción de radicales libres de oxígeno (RRO).

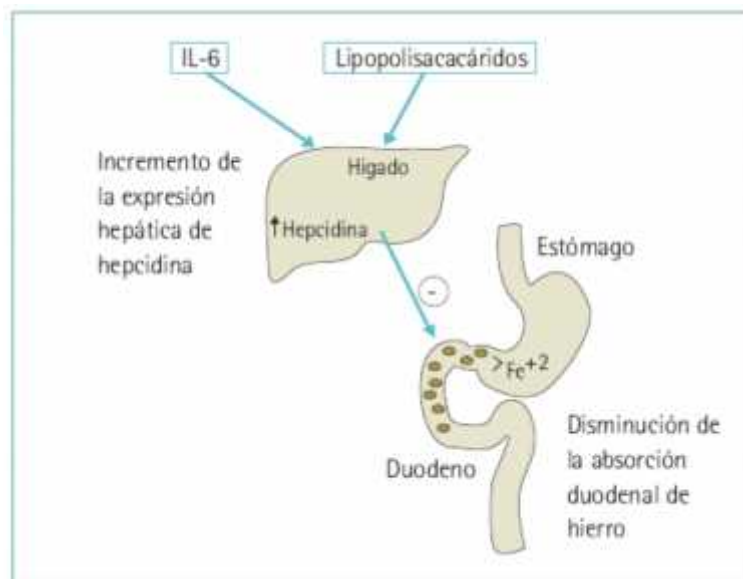
Inversamente, la hepcidina se halla disminuida en todas las situaciones que requieren una cantidad incrementada del metal tales como las situaciones de déficit de hierro, anemia e hipoxia.

Asimismo, en la madre al final de la gestación, la hiperabsorción intestinal de hierro está asegurada por una disminución de la hepcidina con el fin de permitir la provisión de los importantes requerimientos de hierro al feto en crecimiento. De esta manera, la hepcidina aparece como el “ferrostato” de nuestro organismo, permitiendo ajustar las cantidades de hierro a los requerimientos corporales.<sup>30</sup>

Está actualmente bien demostrado que cierto número de patologías se hallan directamente asociadas a la desregulación de la producción del péptido con , por una parte, las enfermedades por sobrecarga de hierro, asociadas a un defecto en la producción de hepcidina y, por otra parte, al grupo de anemias inflamatorias con tasas demasiado elevadas de hepcidina. Es plenamente sabido que la mayoría de pacientes portadores de insuficiencia renal avanzada presentan anemia, cuyo origen es complejo y muy verosímilmente multifactorial. Si la deficiencia relativa de eritropoyetina (EPO) constituye un factor determinante, que lleva a un defecto en la estimulación de la eritropoyesis, está asimismo hoy claramente establecido que la uremia representa un estado inflamatorio crónico que conduce al establecimiento de una anemia de tipo inflamatorio.



Este estado inflamatorio se ve agravado por los tratamientos de sustitución de la función renal. Los pacientes con insuficiencia renal presentan una activación de diversas células de inmunidad y un aumento de la producción de las citoquinas proinflamatorias como son las IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ .



Sólo tres estudios han sido publicados hasta el momento, en pequeñas cohortes de pacientes portadores de insuficiencia renal. Los resultados muestran un aumento de la pro – hepcidina: se sabe que la hepcidina es sintetizada en el hígado bajo la forma de un pre – propéptido. Pues bien, la pro – hepcidina se halla aumentada tanto en los pacientes con IRC dializados y tratados con EPO, como en aquellos pacientes que no han recibido ningún tratamiento.

Los autores subrayan que este aumento de las tasas de pro – hepcidina pudiera ser explicado por la fuerte producción de citoquinas debida a la reacción inflamatoria y contribuir así a la deficiencia de hierro funcional que se observa en



estos pacientes. Sin embargo, es menester considerar estos resultados con precaución.

El aporte de EPO constituye el tratamiento de elección para la anemia de la IRC y su eficacia es tanto mayor cuanto más grande sea la disponibilidad de hierro para permitir a la EPO estimular de manera óptima la eritropoyesis.

Hoy en día se preconiza, sin lugar a dudas, la asociación de EPO con hierro intravenoso bajo un estricto seguimiento de la concentración sérica de ferritina para evitar las sobrecargas secundarias de hierro. De modo interesante, ha sido mostrado que la inyección de EPO provoca, en el ratón, una disminución de la expresión de la hepcidina lo que pudiera contribuir a la eficacia del tratamiento con EPO al permitir una mejor disponibilidad del hierro.

En estas condiciones, una deficiente respuesta al tratamiento con EPO, observada en algunos pacientes, podría explicarse por la persistencia de tasas demasiado elevadas de hepcidina después del tratamiento.<sup>31</sup>

## **6. Diagnostico**

Múltiples factores pueden contribuir al inadecuado almacén de hierro en el organismo de pacientes con insuficiencia renal crónica, una condición conocida como una deficiencia absoluta de hierro.

En el paciente con IRC el valor de los índices hematológicos, hematocrito y hemoglobina es en general entre 11 – 12 mg/dL y cuyo hematocrito corresponde a 33 – 34 %

Para el diagnóstico de la deficiencia de hierro son utilizados con mayor frecuencia dos estudios laboratoriales de: Hierro sérico, Capacidad total de fijación de hierro (TIBC), ferritina sérica, Estudios de sangre periférica (numero de eritrocitos hipocrómicos) y el índice de saturación de transferrina (IS).

### **6.1. Hierro Serico**

El hierro sérico se mide liberando el hierro de la transferrina mediante un ácido, para formar a continuación un complejo coloreado mensurable con fe-rrozina, un derivado de la difeniltrizina.

### **6.2. TIBC**

El hierro penetra al cuerpo en estado ferroso. Una vez absorbido lo trasporta una proteína llamada con el hierro. Ya combinado el hierro se combina a su estado férrico. La capacidad de transferrina para combinarse con hierro se mide como capacidad de fijación del hierro. Por lo general, pero no siempre, los padecimientos que disminuyen las concentraciones de hierro en el suero aumenta la fijación total, es decir, mientras más hierro disponible para fijarse, mayor es el número de sitios de fijación total, es decir, mientras más hierro hay disponible para fijarse, mayor es el número de sitios de fijación vacíos. La capacidad de transferrina para fijar hierro es alrededor de tres veces mayor que la concentración sérica normal del hierro

### **6.3. Ferritina sérica**

Una forma soluble de ferritina es liberada en la circulación durante la síntesis de la misma. La cantidad de ferritina en la circulación ha demostrado ser correlacionada con la cantidad total de almacén de hierro en el cuerpo. En sujetos con IRC, la deficiencia de hierro está definida por una concentración de ferritina sérica < 100 ng/mL y niveles de TSAT < 20 %.

### **6.4. Saturación de Transferrina**

La saturación de transferrina representa la cantidad de hierro ligado a proteína, cantidad realmente disponible para la eritropoyesis. La saturación de transferrina es calculada a partir de la división de la concentración de hierro sérico entre la capacidad total de fijación del hierro, resultado multiplicado por 100. Los niveles normales de TSAT son 30% a 50%. Un valor TSAT <20% indica una deficiencia de hierro.

## **7. Tratamiento**

### **7.1. Uso de hierro por vía oral**

Existen diferentes fórmulas disponibles en el mercado no habiéndose demostrado superioridad de ninguno de ellas sobre el resto:

- Sulfato ferroso
- Gluconato ferroso
- Hierro polisacárido

Los estudios clínicos acerca de la eficacia del hierro por vía oral han arrojado resultados conflictivos.

La eficacia del hierro oral en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal podría estar alterada por diferentes factores:

- Efectos secundarios, principalmente gastrointestinales como pirosis, náuseas, flatulencias y diarrea. La causa de estos síntomas no está completamente aclarada pero podrían ser atribuibles a la producción de radicales hidroxilo en el intestino cuando las sales de hierro interactúan con el oxígeno.
- Inadecuada absorción intestinal: ingesta del hierro durante las comidas, con quelantes del fósforo o con antiácidos (bloqueantes H<sub>2</sub>, omeprazol). Los suplementos de vitamina C que aumentan la absorción de hierro deben ser evitados en los pacientes con insuficiencia renal crónica debido al alto riesgo de oxalosis.
- La respuesta al hierro por vía oral es heterogénea y puede haber un pequeño subgrupo de pacientes en hemodiálisis en quienes este tipo de suplementación sea adecuada, especialmente cuando la pérdida externa de sangre es limitada.

Acorde a las Normas DOQI (Clinical Practice Guidelines) un intento de suplementación con Fe por vía oral es aceptable en el paciente hemodializado, pero es poco probable que se logren las metas terapéuticas de: niveles de

saturación de Transferrina superiores al 20 %, Ferritina superior a 1 00 ngr/ml y Hto entre 33 % y 36 %.<sup>35</sup>

Los suplementos de Hierro por vía oral no están indicados en los pacientes que requieren dosis de mantenimiento de Hierro intravenoso.

## **7.2. Suplementación con hierro por vía intravenosa**

Existen numerosos estudios sobre la suplementación con hierro intravenoso en pacientes con anemia asociada a la insuficiencia renal crónica terminal. Se ha establecido la superioridad de la vía intravenosa sobre la vía oral en relación al aumento de los niveles de hematocrito y la reducción de los requerimientos de EPOHur.

Existen diferentes formas farmacéuticas de Hierro para administración intravenosa:

- Hierro dextran
- Gluconato férrico
- Sacarato ferroso

El hierro dextran es un complejo de hidróxido férrico con dextranos de 5000 a 7000 daltons.

La estructura química de compuesto previene la toxicidad celular del hierro libre.

Las reacciones adversas serias como consecuencia de la administración de Hierro IV en pacientes hemodializados son poco comunes. En pacientes con antecedentes de alergia a múltiples drogas el riesgo aumenta. En un estudio retrospectivo sobre 573 pacientes en diálisis que recibieron Hierro dextran IV se observó que el 4.7 % sufrió efectos adversos, el 0.7 % con riesgo de vida. El 1.7 % presentó reacciones tipo anafilácticas. Los efectos adversos más comunes incluyeron prurito (1.5%), disnea y sibilancias (1.5%), además se observó dolor torácico, hipotensión arterial y náuseas. Las mialgias y artralgias son efectos dosis-dependientes poco frecuentes con dosis menores a 100 mg.<sup>36</sup>

El uso de gluconato férrico puede asociarse con hipotensión arterial como resultado de acumulación de Hierro libre por sobresaturación de los sitios de unión a transferrina.

Se recomienda que antes de comenzar un tratamiento con Hierro IV se realice una dosis de prueba de 25 mg, aunque una reacción tipo anafiláctica puede ocurrir aún después de la administración previa de Hierro IV con buena tolerancia. En un estudio reciente se encontró que el 40 % de estas reacciones ocurría durante la dosis de prueba.

No existe un criterio unánime acerca de los valores de ferritina sérica y saturación de transferrina a partir de los cuales existe sobrecarga de Hierro. Por otro lado, la ferritina es un reactante de fase aguda y en situaciones clínicas asociadas a infección o inflamación sus valores pueden aumentar desproporcionadamente en relación a los depósitos de Hierro.

En los pacientes en hemodiálisis crónica el riesgo de sobrecarga tisular de Hierro está disminuido en relación a distintos factores:

- El tratamiento con EPOHur provoca la transferencia masiva de Hierro desde los depósitos tisulares a las células eritropoyéticas.
- Las pérdidas crónicas de sangre asociadas a la hemodiálisis hacen que los valores de ferritina disminuyan fácilmente con la suspensión de los suplementos de Hierro.

En las Normas DOQI se aconseja suspender los suplementos de Hierro con valores de ferritina sérica igual o mayor a 800 ngr/ml y saturación de transferrina igual o mayor a 50 %.

El hierro intravenoso puede ser administrado según distintos esquemas de dosificación. En las Normas DOQI se propone el siguiente protocolo:

- Si la saturación de transferrina es  $< 20\%$  y/o la Ferritina es  $< 100$  ngr/ml, deben administrarse 10 dosis de 100 mg de Hierro intravenoso post-diálisis. Dos semanas después de la última dosis deben medirse Hto, TSAT y Ferritina sérica, si estos valores permanecen inferiores al 20 % y 100 ngr/ml respectivamente, debe realizarse otro curso de Hierro intravenoso (100 mg post-diálisis x 10 dosis ó 100 mg/semana x 10 semanas).
- Si la saturación de transferrina es de  $> 20\%$  y la ferritina  $> 100$  ngr/ml, pero el hematocrito es inferior a 33 % y/o se requieren dosis de EPOHur más

altas de las esperadas para mantener el hematocrito deseado, administrar 50-100 mg. de hierro IV por semana (total 10 dosis). Si no hay respuesta administrar un segundo curso de hierro intravenoso.

- La dosis de mantenimiento de Hierro intravenoso en el paciente con depósitos adecuados varía de 25 a 100 mg/semana.
- Cuando la TSAT es > 50 % y/o la ferritina mayor ó igual a 800 ngr/ml, la suplementación intravenosa de Hierro debe ser suspendida por 3 meses y estos parámetros medidos nuevamente luego de este período. <sup>36</sup>



## **II. OBJETIVOS**

### **A. Objetivo general**

- Determinar la prevalencia de anemia ferropénica en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos al servicio de laboratorio del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud de la ciudad de La Paz, Bolivia durante la gestión julio 2007 a julio 2009.

### **B. Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia de pacientes hemodializados con anemia ferropénica que asisten al laboratorio del Hospital Obrero N° 1 desde Julio 2007 a julio 2009.
- Determinar la cinética de hierro (Concentración de hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, índice de saturación de la transferrina) en pacientes hemodializados relacionándolos según sexo y edad.
- Determinar la frecuencia de alteración de la concentración de hierro sérico en pacientes hemodializados relacionándolos según sexo y edad.

### **III. METODOLOGIA**

#### **A. TIPO DE ESTUDIO**

El presente estudio es de tipo descriptivo, transversal retrospectivo y prospectivo, estudiando las variables en forma simultánea, mediante la determinación de variables hematimétricas (hematocrito, hemoglobina) y de la cinética del hierro (concentración de hierro sérico y captación de transferrina) en pacientes con insuficiencia renal crónica que asisten al laboratorio del Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud de la ciudad de La Paz, a partir de las solicitudes médicas del archivo del laboratorio desde julio 2007 a julio 2009, en relación a las variables grupo etario y sexo.

#### **B. UNIVERSO Y MUESTRA**

Se analizarán variables obtenidas de todos los pacientes insuficientes renales de la unidad de hemodiálisis que realicen un control hematológico (hematocrito y hemoglobina) y sérico de concentración de hierro y capacidad de fijación de hierro al laboratorio del hospital Obrero N°1 de la Caja Nacional de Salud de la ciudad de La Paz, en las fechas de julio de 2007 a julio de 2009.

Las unidades de observación serán las personas adultas mayores de 18 años

### **1. Criterios exclusión**

- Pacientes que no padezcan de discrasias sanguíneas, neoplasias, hemorragia crónica y enfermedades crónicas extra renales.

### **2. Criterios de inclusión**

- Pacientes con fallo renal cuyo valor de filtrado glomerular sea  $<$  a 15 ml/min.
- Pacientes con fallo renal cuyo valor de la concentración de creatinina sea mayor a 2 mg/dL.
- Pacientes con fallo renal cuyo valor de la concentración de nitrógeno ureico sea mayor a 20 mg/dL.
- Pacientes con fallo renal que realicen hemodiálisis.
- Pacientes con fallo renal que presenten valores de hematocrito menos a 37% y hemoglobina menores a 12 mg/dL.

### C. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
<b>Hierro sérico</b>	Cuantitativa Continua	H: 65 – 170 ug/dL M: 50 – 170 ug/dL	Normal	Frecuencia absoluta
		H: 60 – 64 ug/dL M: 45 - 49 ug/dL	Riesgo	
	H: < 60 ug/dL M: < 45 ug/dL	Patológico		
<b>TIBC</b>	Cuantitativa Continua	250 – 410 ug/dL	Normal	Frecuencia absoluta
		>360 ug/dL	Patológico	
<b>IST</b>	Cuantitativa Discreta	20 – 50 %	Normal	Frecuencia absoluta
		15 – 20 %	Riesgo	
		< 15 %	Patológico	
<b>Transferrina</b>	Cuantitativa Continua	200 – 250 mg/dL	Norma	Frecuencia absoluta
		> 250 mg/dL	Patológico	

<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Grupo etario	Según la edad del paciente	Frecuencia absoluta
		18-20		Frecuencia relativa
		21-30		Media
		31-40		Moda
		41-50		
		51-60		
> 60				
<b>Sexo</b>	Cualitativa Nominal dicotómica	Masculino	Según el sexo biológico del paciente	Frecuencia absoluta
		Femenino		

## D. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

### 1. De obtención de la información

Se obtendrá la información directamente de los resultados de las muestras encontradas que se registraron de las solicitudes de exámenes hematológicos y de la cinética de hierro mediante una base de datos pre-diseñada.

El instrumento que se utilizará para la recolección de datos será una “planilla de recolección de datos” diseñado en el paquete estadístico “Epidat 3.0”, donde se registraran las variables de estudio para un análisis rápido de la información.

## **2. De procesamiento y análisis**

Tras la recolección de los datos, estos serán organizados y resumidos para el análisis estadístico y la elaboración de las siguientes medidas de resumen:

- Niveles de hierro sérico según grupo etario
- Niveles de hierro sérico según género del paciente
- Niveles de la capacidad de fijación total de hierro según grupo etario
- Niveles de la capacidad de fijación total de hierro según género del paciente
- Niveles del índice de saturación de transferrina según grupo etario
- Niveles del índice de saturación de transferrina según género del paciente
- Frecuencia de anemia ferropénica según grupo etario
- Prevalencia de la anemia ferropénica según grupo etario
- Frecuencia de anemia ferropénica según sexo
- Prevalencia de la anemia ferropénica según sexo

## **3. De discusión y síntesis**

El análisis de todos los resultados es producto de una valoración de los métodos cuantitativos y cualitativos utilizados y los procedimientos estadísticos aplicados. Siendo la presentación de resultados en forma textual, mediante cuadros estadístico.

Sobre un total de 275 muestras analizadas, podemos decir que hubo una mayor frecuencia de pacientes patológicos obteniendo 197 pacientes los cuales eran mayores a 61 años, correspondientes a Junio de 2007 hasta julio de 2009.

### E. RESULTADOS.

Los resultados se analizaron según valores de la cinética de hierro que en conjunto catalogan al paciente como anémico ferropénico.

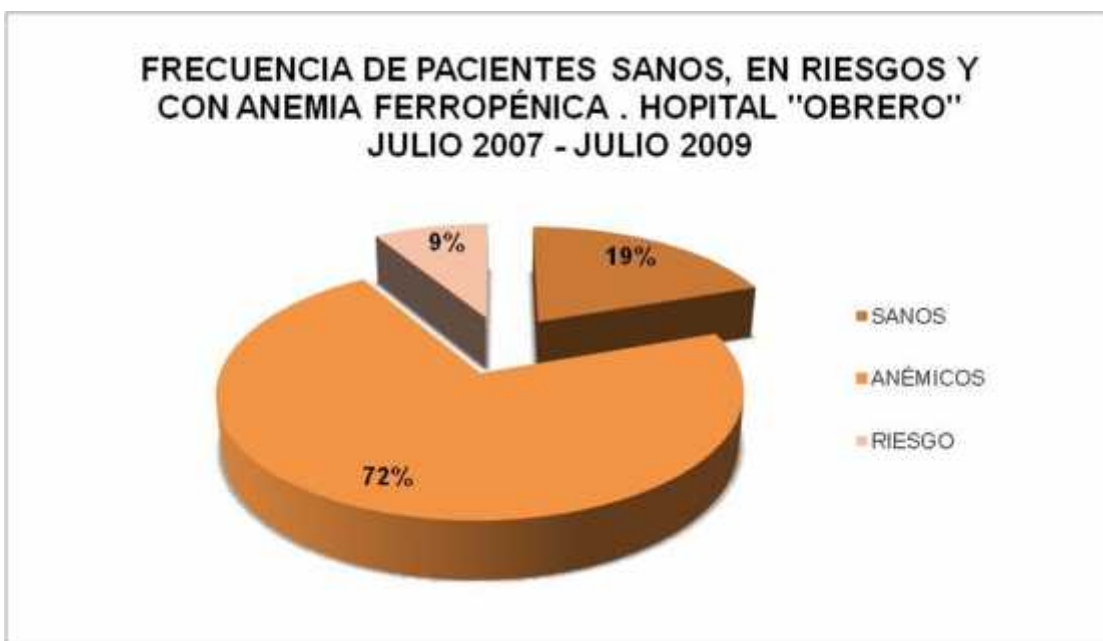
#### VALORES PARA CINÉTICA DE HIERRO

	Hierro sérico	Capacidad total de fijación de hierro	IST	Transferrina
<b>Enfermos</b>	H: < 60 ug/dL	>360 ug/dL	< 15 %	> 250 mg/dL
	M: < 45 ug/dL			
<b>Riesgo</b>	H: 60 - 64 ug/dL		15 – 20 %	
	M: 45 - 49 ug/dL			
<b>Sanos</b>	H: 65 - 170 ug/dL	250 - 350 ug/dL	20 – 50 %	200 – 250 mg/dL
	M: 50 - 170 ug/dL			

**Gráfica Nº 1.** FRECUENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL. "OBRERO" JUNIO 2007 - JULIO 2009.



**Gráfica Nº 2.** PREVAENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL. "OBRERO" JUNIO 2007 - JULIO 2009.





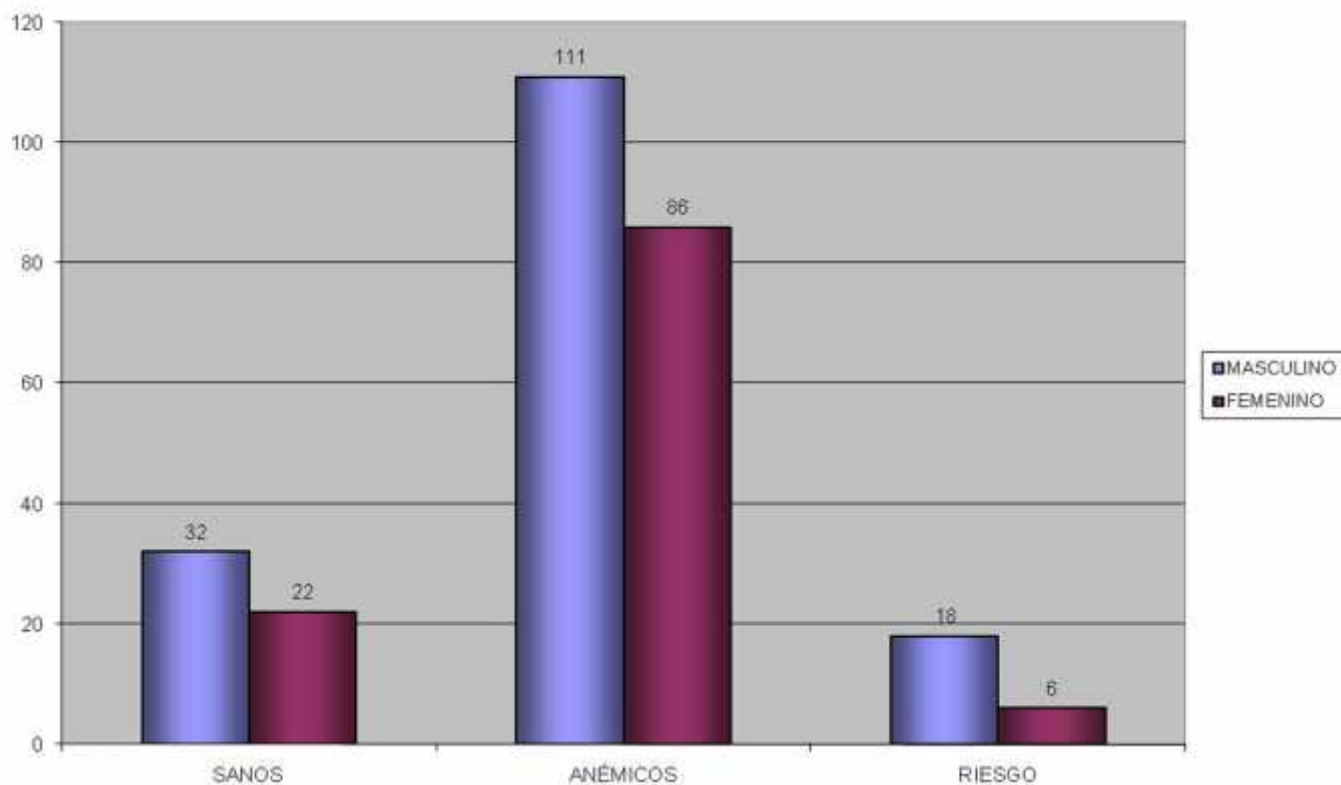
**Tabla Nº 1.**

FRECUENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009.

GÉNERO	SANOS	ANÉMICOS	RIESGO	TOTAL	PORCENTAJE
MASCULINO	32	111	18	161	58,5%
FEMENINO	22	86	6	114	41,5%
<b>TOTAL</b>	<b>54,0</b>	<b>197,0</b>	<b>24,0</b>	<b>275,0</b>	<b>100,0%</b>

**Gráfica Nº 3.** FRECUENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL. "OBRERO" JUNIO 2007 - JULIO 2009.

**FRECUENCIA DE PACIENTES CON ANEMIA FERROPÉNICA SEGÚN GÉNERO. HOPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**



Se analizaron un total de 275 muestras de pacientes que se encontraron en hemodiálisis, correspondientes a datos almacenados desde Julio de 2007 hasta Julio de 2009. De un total de 161 pacientes masculinos y 114 pacientes femeninas se obtuvo una mayor frecuencia en cuanto a enfermos en el grupo masculino habiendo un número de 111 pacientes hierros deficientes. Tabla N° 1, Grafico N° 3.

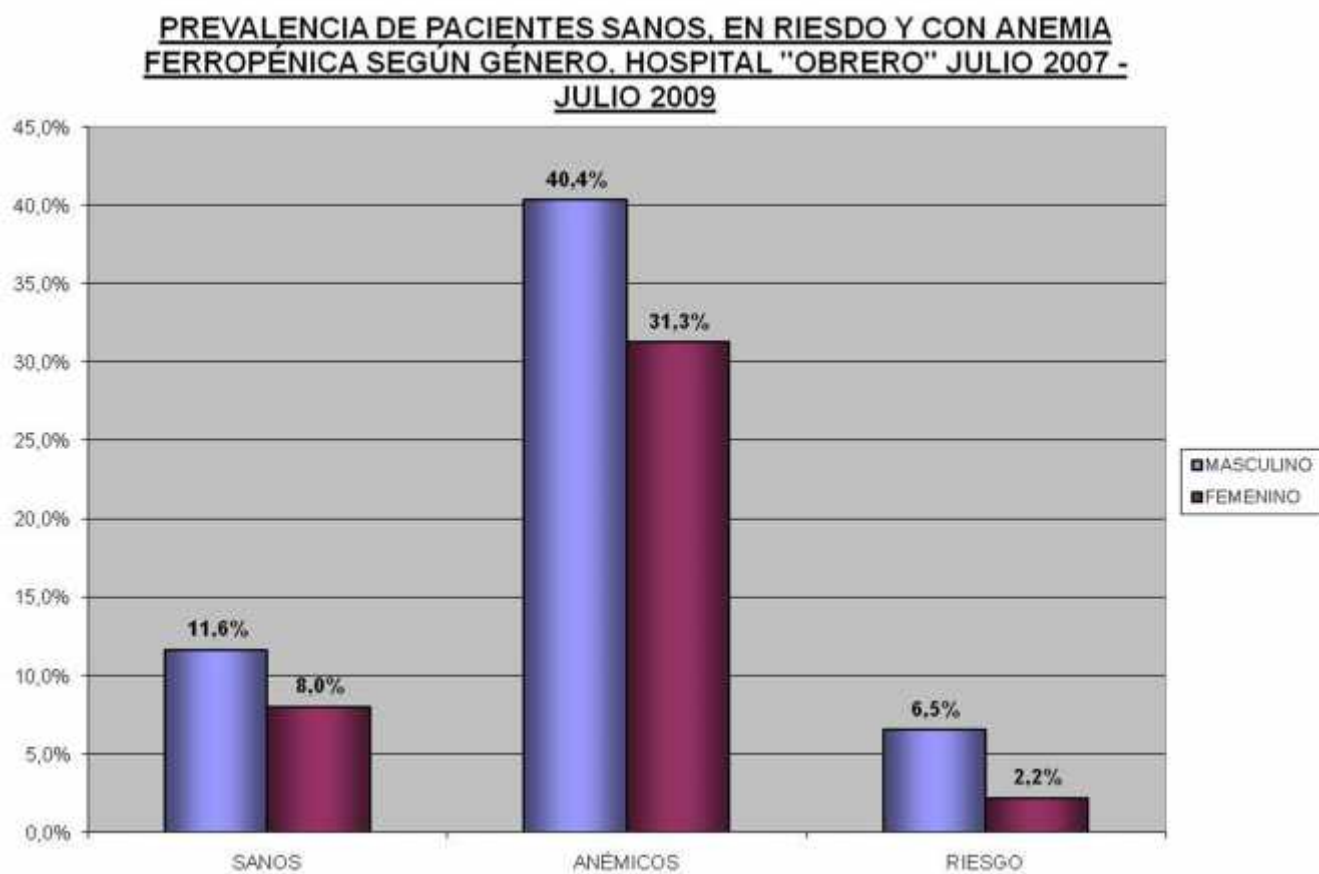
**Tabla N° 2. PREVALENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009.**

<b>GÉNERO</b>	<b>SANOS</b>	<b>ANÉMICOS</b>	<b>RIESGO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
MASCULINO	11,6%	40,4%	6,5%	58,5%
FEMENINO	8,0%	31,3%	2,2%	41,5%
<b>TOTAL</b>	<b>19,6%</b>	<b>71,6%</b>	<b>8,7%</b>	<b>100%</b>

La prevalencia de la anemia ferropénica de las 275 muestras analizadas también se encuentra dentro del grupo de pacientes varones con un 40, 4% de total de pacientes renales crónicos en hemodiálisis.

Un porcentaje menor corresponde al grupo de pacientes femeninas que es de 31,3% pero significativo respecto al número de 114 pacientes de este sexo analizadas y que presentan anemia ferropénica. Tabla N° 2, Grafico N° 4.

**Gráfica Nº 4. PREVALENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL. "OBRERO" JUNIO 2007 - JULIO 2009**



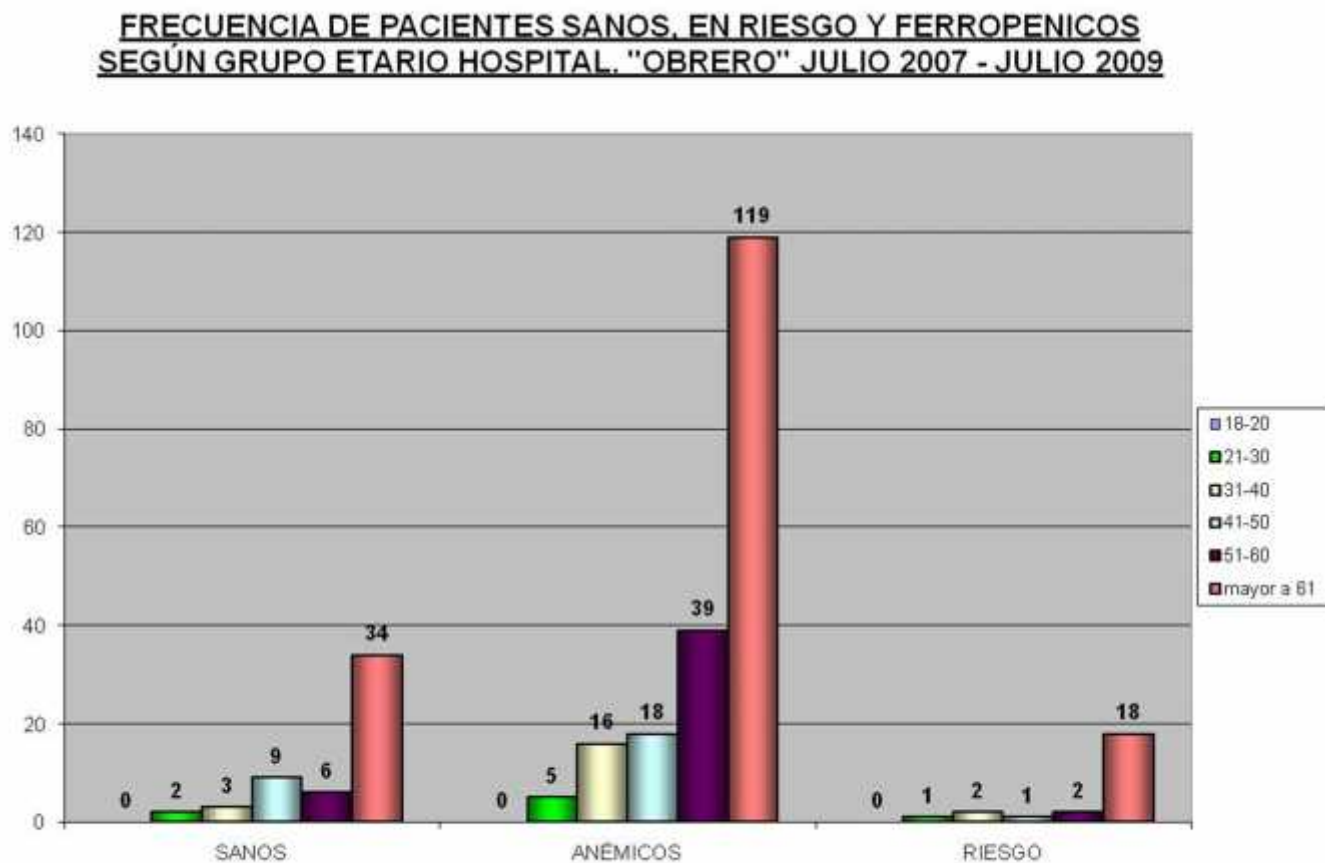
**Tabla N° 3. FRECUENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GRUPO ETARIO HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

<b>GRUPO DE EDAD (años)</b>	<b>SANOS</b>	<b>ANÉMICOS</b>	<b>RIESGO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>PORCENTAJE</b>
18-20	0	0	0	0	0,0%
21-30	2	5	1	8	2,9%
31-40	3	16	2	21	7,6%
41-50	9	18	1	28	10,2%
51-60	6	39	2	47	17,1%
mayor a 61	34	119	18	171	62,2%
<b>TOTAL</b>	<b>54,0</b>	<b>197,0</b>	<b>24,0</b>	<b>275,0</b>	<b>100,0%</b>

Según un total 275 muestras analizadas de pacientes en hemodiálisis, se encontró, en cuanto a grupos etarios, una mayor frecuencia en pacientes mayores de 61 años existiendo 119 pacientes con anemia ferropénica, correspondientes a Junio de 2007 hasta Mayo de 2008. Tabla N° 3 Grafica N° 4.

Se observa un segundo grupo de pacientes con ferropenia entre las edades de 51 a 60 años que corresponden a un número de 34 pero este número es significativamente menor al expresado en pacientes mayores a 61 años. Tabla N° 3 Grafica N° 5.

**Grafica Nº 5. FRECUENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GRUPO ETARIO HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**



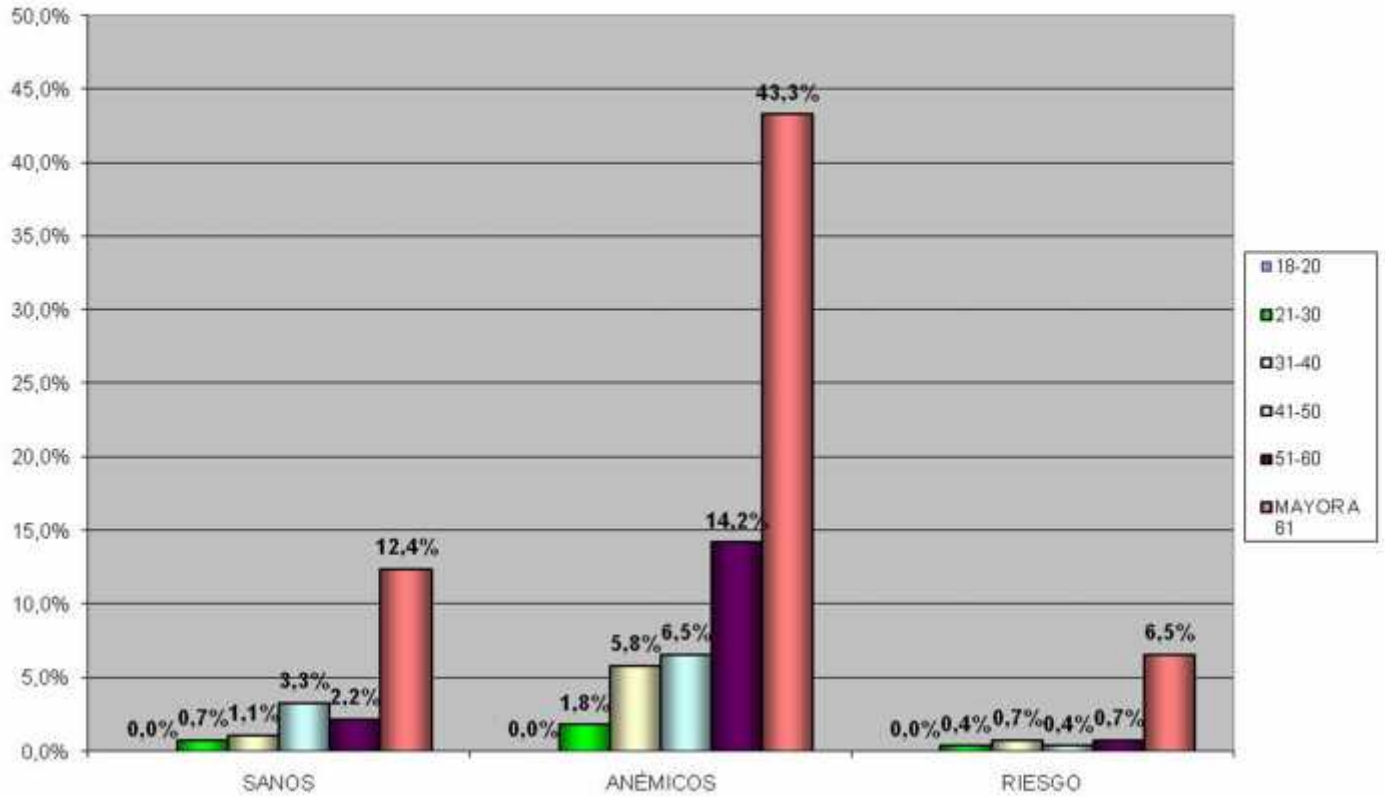
**Tabla N° 4. PREVALENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GRUPO ETARIO HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

<b>GRUPO DE EDAD (años)</b>	<b>SANOS</b>	<b>ANÉMICOS</b>	<b>RIESGO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
18-20	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
21-30	0,7%	1,8%	0,4%	2,9%
31-40	1,1%	5,8%	0,7%	7,6%
41-50	3,3%	6,5%	0,4%	10,2%
51-60	2,2%	14,2%	0,7%	17,1%
mayor a 61	12,4%	43,3%	6,5%	62,2%
<b>TOTAL</b>	<b>19,6%</b>	<b>71,6%</b>	<b>8,7%</b>	<b>100%</b>

Analizados un total de 275 muestras de pacientes en hemodiálisis correspondientes a julio de 2007 has julio de 2009 se observa la prevalencia de la anemia ferropénica en pacientes mayores de 61 años con un 62.2 %. Este valor obtenido es distante en comparación de pacientes en otros grupos etarios por lo que la prevalencia es definitiva en personas con insuficiencia renal crónica mayores de 61 años. Tabla N° 4 Grafica N° 6.

**Gráfica Nº 6. PREVALENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GRUPO ETARIO HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

**PREVALENCIA DE PACIENTES SANOS, EN RIESGO Y FERROPENICOS SEGÚN GRUPO ETARIO HOSPITAL. "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**



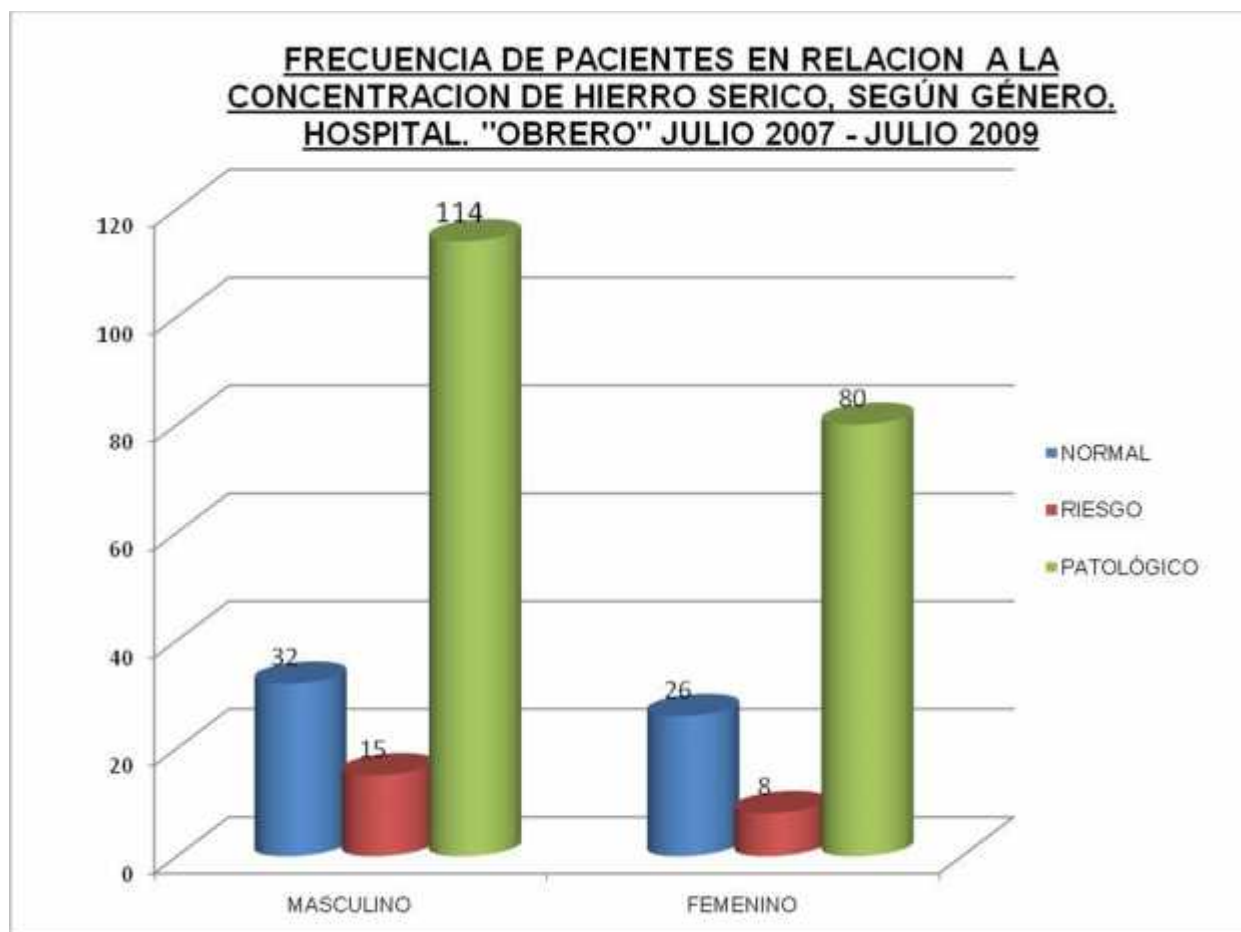
**Tabla N° 5. FRECUENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

	<b>NORMAL</b>	<b>RIESGO</b>	<b>PATOLÓGICO</b>	<b>TOTAL</b>
MASCULINO	32	15	114	161
FEMENINO	26	8	80	114
<b>TOTAL</b>				<b>275</b>

En el estudio se dio gran importancia a los valores obtenidos de hierro sérico, tras el análisis de 275 muestras de pacientes renales hemodializados, la mayor frecuencia de pacientes cuyos valores son inferiores a los normales (ferropenia) para la concentración de este metabolito se da en los pacientes masculinos con una frecuencia de 114 del total en estudio correspondientes a julio de 2007 has julio de 2009. Tabla N° 5 Grafica N° 7.



**Grafica Nº 7. FRECUENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

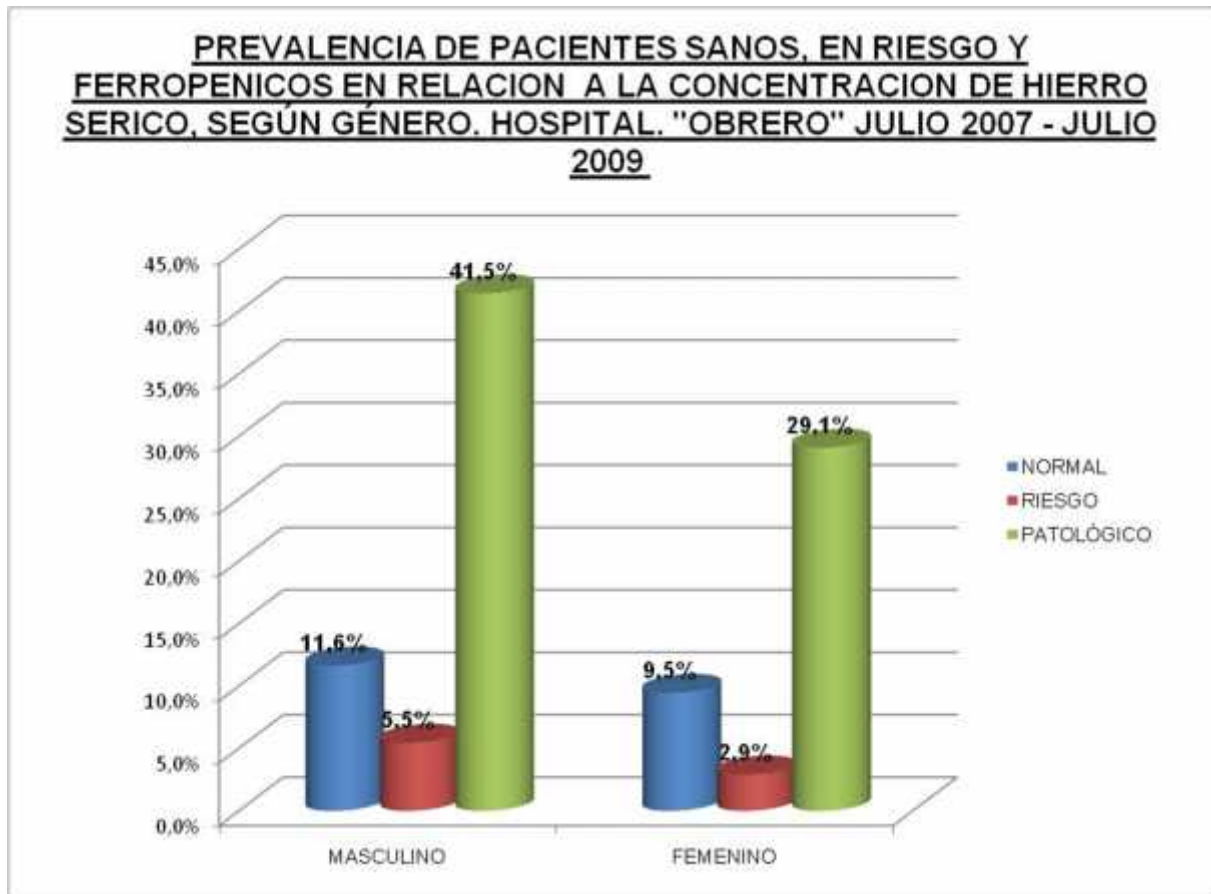


**Tabla N° 6. PREVALENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

	NORMAL	RIESGO	PATOLÓGICO	TOTAL
MASCULINO	11,6%	5,5%	41,5%	58,5%
FEMENINO	9,5%	2,9%	29,1%	41,5%
<b>TOTAL</b>	<b>21%</b>	<b>8%</b>	<b>71%</b>	<b>100,0%</b>

La prevalencia de la ferropenia del estudio en pacientes insuficientes renales en hemodiálisis correspondientes a julio de 2007 has julio de 2009 comprende el 40,4% de los pacientes masculinos. Tabla N° 6 Grafica N° 8.

**Grafica Nº 8. PREVALENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GÉNERO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

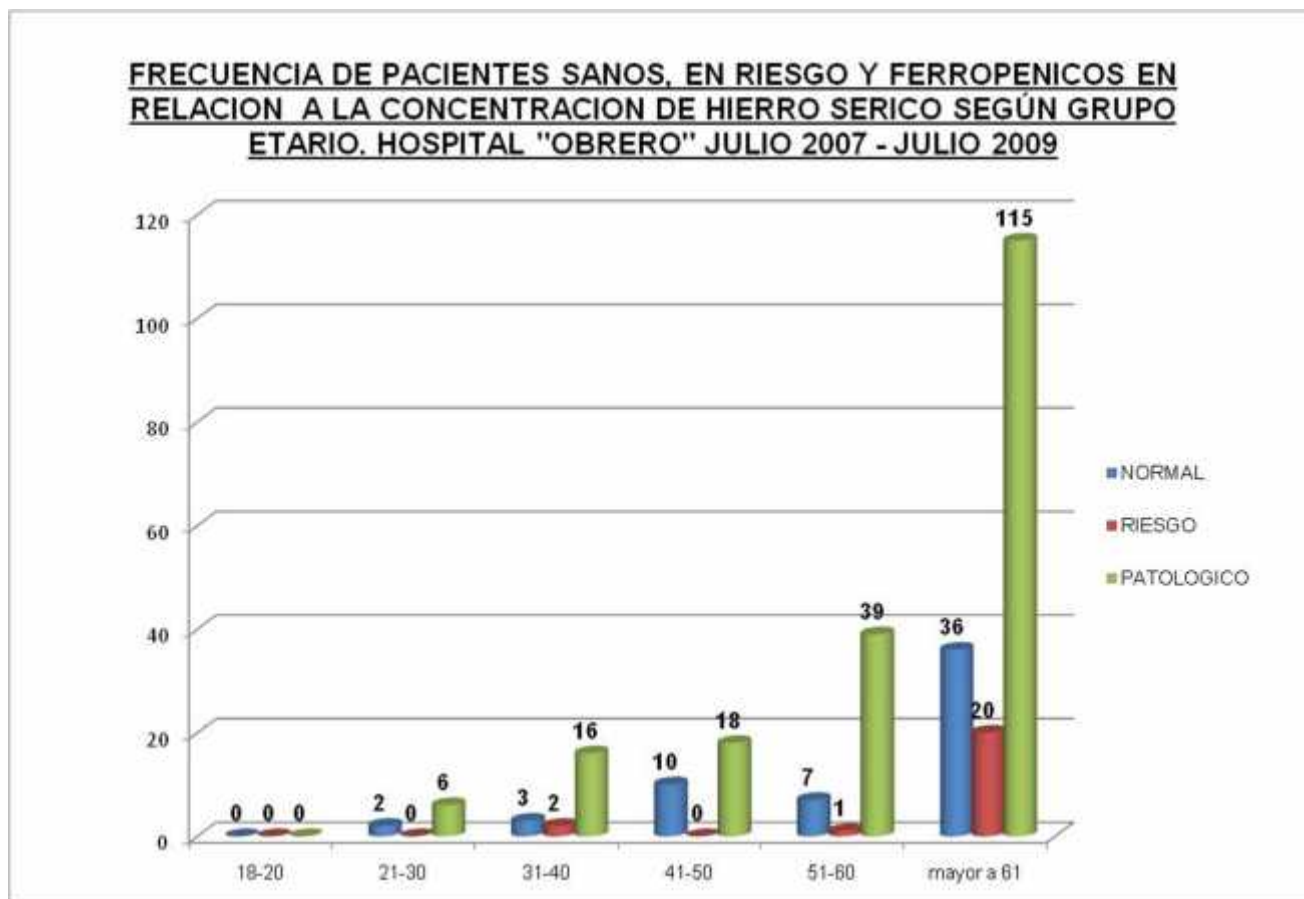


**Tabla N° 7. FRECUENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GRUPO ETARIO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009**

<b>GRUPO DE EDAD (años)</b>	<b>NORMAL</b>	<b>RIESGO</b>	<b>PATOLÓGICO</b>	<b>TOTAL</b>
18-20	0	0	0	0
21-30	2	1	5	8
31-40	4	2	15	21
41-50	10	0	18	28
51-60	7	3	37	47
mayor a 61	41	14	116	171
<b>TOTAL</b>	<b>64</b>	<b>20</b>	<b>191</b>	<b>275</b>

En cuanto a la frecuencia de casos de ferropenia en la población de 275 pacientes analizados que se encontraban en hemodiálisis, una frecuencia de 116 casos fueron hallados en el grupo etario de mayores de 61 años. Tabla N° 7 Grafica N° 9.

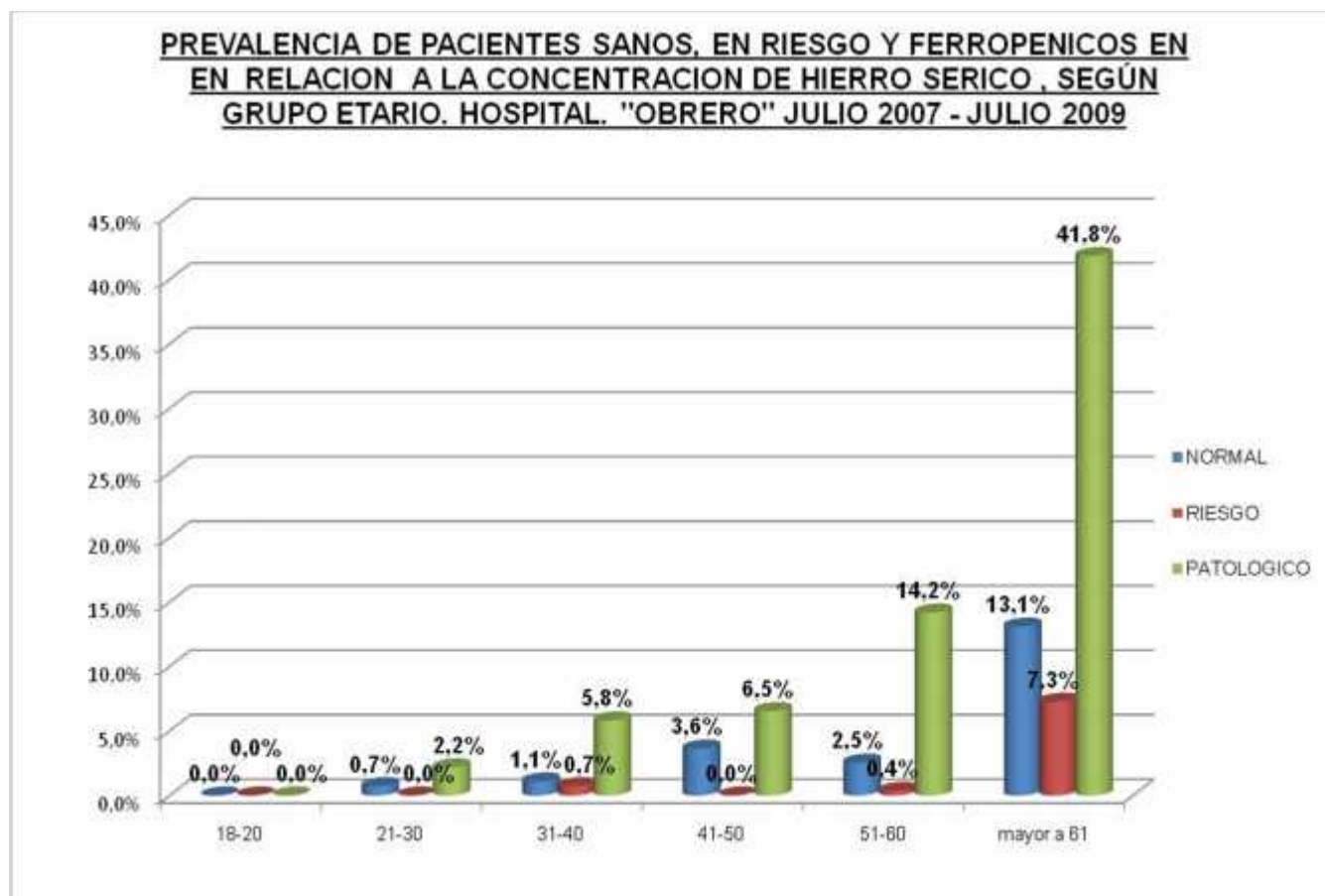
**Grafica Nº 9.** FRECUENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GRUPO ETARIO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009



**Tabla N° 8.** PREVALENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GRUPO ETARIO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009

GRUPO DE EDAD (años)	NORMAL	RIESGO	PATOLÓGICO	TOTAL
18-20	0,0%	0,0%	0,0%	<b>0,0%</b>
21-30	0,7%	0,4%	1,8%	<b>2,9%</b>
31-40	1,5%	0,7%	5,5%	<b>7,6%</b>
41-50	3,6%	0,0%	6,5%	<b>10,2%</b>
51-60	2,5%	1,1%	13,5%	<b>17,1%</b>
mayor a 61	14,9%	5,1%	42,2%	<b>62,2%</b>
				<b>100,0%</b>

**Grafica N° 10.** PREVALENCIA DE PACIENTES EN RELACION A LA CONCENTRACION DE HIERRO SERICO, SEGÚN GRUPO ETARIO. HOSPITAL "OBRERO" JULIO 2007 - JULIO 2009



La prevalencia en cuanto al grupo etario corresponde al 42.2% en pacientes mayores de 61 años de 275 muestras analizadas correspondientes a datos obtenidos de julio de 2007 has julio de 2009. Tabla N° 8 Grafica N° 10.

## **F. DISCUSION**

La anemia es la complicación más frecuente encontrada en pacientes renales terminales que siguen el tratamiento de diálisis, alrededor de 80 % de estos pacientes cursan una anemia de moderada a severa, el tratamiento recomendado es el uso de Eritropoyetina Recombinante Humana (rHuEPO) como tratamiento empírico para la anemia<sup>30</sup> siendo esta hormona disminuida en sus síntesis a nivel de la corteza renal debido al daño progresivo de este órgano.

Casi todos los enfermos tratados con rHuEPO requieren suplementos de hierro y aquellos que no alcanzan el objetivo terapéutico de Hematocrito: 33 a 36%, fijado por las Normas DOQI (Clinical Practice Guidelines) generalmente tienen una baja disponibilidad de dicho catión.<sup>35</sup>

Para que el organismo humano realice una eritropoyesis exitosa necesita de ciertos factores importantes para la formación celular y sobre todo para la síntesis de hemoglobina, entre estos factores se encuentra el hierro, molécula importante y en estudios recientes vista como deficiente en los pacientes renales en diálisis por lo que su control y su estudio laboratorial está siendo estandarizado.

Según el Centro de Noticias Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) Bolivia alrededor del 93% de la población renal en nuestro país cursa anemia y solo de un tercio de esta población se ha estudiado los parámetros de la cinética de hierro. <sup>1</sup>

En el presente estudio se analizaron para el diagnóstico de anemia ferropénica datos de la cinética de hierro, que comprenden, el hierro sérico, la capacidad parcial de fijación de hierro, la capacidad total de fijación de hierro, el índice de saturación de transferrina y la concentración de transferrina sérica. En conjunto los valores obtenidos de las concentraciones de estos parámetros nos permiten evaluar el estado del hierro en el organismo del paciente renal en diálisis.

En el paciente ferropénico los valores de la concentración de hierro sérico son menores a 60- 55 ug/dL en varones y mujeres respectivamente, estos valores indican una deficiencia casi total de hierro en los depósitos, se encontraron estos datos en 114 pacientes de género masculino cuya prevalencia es la mayor siendo de 41.5% en pacientes cuyas edades se encuentran superiores a 61 años.

Tabla 5 Grafico 7. Tabla 6, Grafico 9.

La ingestión de hierro varía desde cantidades muy pequeñas hasta 200 mg en pacientes que reciben suplementos al final del estadio de la enfermedad renal sin embargo solo el 1 – 2 % de este hierro es absorbido.



Existe un continuo flujo interno de las concentraciones de hierro entre la médula ósea roja, los eritrocitos circulantes y el sistema retículo endotelial que es alrededor de 20 mg o más de hierro diario, pero cuando a pacientes renales se inicia el tratamiento con rHuEPO se intensifica la producción de GR a un ritmo similar del paciente normal es en esta situación cuando se puede observar que existe una mayor demanda en la concentración de hierro, este se utiliza y las reservas se ven disminuidas.<sup>27</sup>

En el paciente en hemodiálisis, además, existe una continua pérdida externa de sangre tanto al colocar el acceso, al retenerse la sangre en el dializador y como al quitar los tubos de las líneas de sangre al final de la hemodiálisis. Otros tipos de pérdida se ven también en el continuo muestreo obtenido del paciente para su estudio laboratorial como la pérdida de sangre al pinchar o quitar agujas de los sitios de acceso vascular.

Sin embargo la determinación de hierro sérico no puede ser un único indicador de la depleción de este elemento, por lo que se analizaron los diferentes componentes de la cinética de hierro que deberán cumplir ciertos valores en su concentración para que pueda diagnosticarse como anemia ferropénica y diferenciarse de otro tipo de anemias como la anemia de padecimientos crónicos que es también frecuente en los pacientes con insuficiencia renal.

En la evaluación de las reservas orgánicas de hierro el paciente con anemia ferropénica debe tener concentraciones mayores a 360 ug/dL de la capacidad total

de fijación de hierro, un índice de saturación de transferrina menor al 15% y transferrina mayor a 250 mg/dL.

A partir de estos datos se analizaron los resultados en tablas de contingencia en donde se pudo apreciar el aumento de la frecuencia de 197 pacientes cuyo hierro y sus reservas se encuentran agotadas por lo que presentan una anemia ferropénica que corresponde a una prevalencia del 71.6% y que afecta a pacientes mayores de 60 años con una prevalencia del 43.3 % de sexo masculinos 40.4%. Grafico 1, Grafico 2. Tabla 2, Grafica 5. Tabla 4, Grafica6.

Un estudio realizado por el centro de noticias de la OPS/OMS Bolivia indica que La insuficiencia renal crónica afecta más a las personas mayores a 59 años de edad. De acuerdo al sexo el 55.8 por ciento de estos corresponden al género masculino. El restante 44.2 son mujeres. Aunque los datos también evidencian casos de enfermos renales en menores de edad. Esto se debe a que en la mayoría de los paciente atendidos en los hospitales la enfermedad renal progresa sin ser diagnosticada hasta que al ingreso del centro de salud se obtiene como diagnostico una enfermedad renal crónica a terminal secundaria a enfermedades subyacentes no tratadas o en tratamiento no monitoreado, es lo cual la mayor parte de los pacientes en el estudio son adultos mayores. <sup>1</sup>

En el estudio realizado se catalogo a otro grupo de pacientes en riesgo debido a que sus concentraciones de los componentes de la cinética de hierro no se encuentran dentro de los valores normales pero tampoco se encuentran dentro de

los requisitos para su diagnóstico de ferropenia. Estos pacientes si bien no cursan la enfermedad son propensos a que sin una administración de hierro oral o parenteral puedan disminuirse aun más sus depósitos de este elemento y agotarse definitivamente hasta llegar a una ferropenia marcada.

El factor más importante del análisis y según bibliografía más adecuado para el estudio de la ferropenia es el índice de saturación de transferrina ya que en la práctica clínica, el IS es de gran utilidad para conocer el estado de los depósitos de hierro. Aunque con la determinación aislada del IS no se puede usualmente diferenciar entre anemia ferropénica y anemia de la enfermedad inflamatoria crónica, la facilidad de su realización, así como su bajo costo, la hacen superior.

El IS indica la cantidad de hierro presente en el suero, con relación a la cantidad de Transferrina. Este porcentaje de saturación es un índice mejor del estado de las reservas de hierro que el valor aislado del hierro sérico.

Se ha realizado también la determinación de transferrina sérica sin embargo esta no es del todo significativa para el diagnóstico de ferropenia debido a que un incremento en sus valores se encuentra no solamente cuando las reservas corporales de hierro están disminuidas sino también en otros procesos patológicos crónicos.

## **G. CONCLUSIONES**

Si bien ha sido estudiada a nivel nacional el incremento de la presencia de la enfermedad renal y su progresión a crónica o terminal, las complicaciones subsecuentes de este padecimiento como la anemia no han sido estudiadas a fondo cuyo resultado se ve en un tratamiento tradicional que no mejora la calidad de vida del paciente renal.

La anemia en los pacientes renales terminales es una complicación frecuente y un hecho real que no ha sido del todo analizada en cuanto a su tipo, etiología y diagnóstico.

En el hospital obrero N°1 de la ciudad de La Paz se ha comprobado que de 275 pacientes que recurren al laboratorio de esta entidad para evaluaciones periódicas de la cinética de hierro mientras se encuentran en diálisis, hay una prevalencia del 71.6% de pacientes con anemia ferropénica masculinos mayores de 60 años cuyas reservas de hierro están en depleción.

Habiendo establecido ya que existe una depleción de este metabolito, el estudio realizado debe servir como base para estudios futuros que puedan determinar el origen de la anemia ferropénica y los métodos diagnósticos más sensibles para la administración de un tratamiento oportuno que pueda mejorar la calidad de vida de los pacientes renales crónicos.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

1. Dr. Santos Depine. Taller sobre prevención y control de Enfermedades Renales. Ministerio de salud y Deportes Organización Mundial de la Salud OPS/OMS programa nacional de salud renal. Mayo – 2007
2. J.M. Mauri, J. Bustamante, J. Cebollada, S. Cerezo et al. Eritropoyesis en la insuficiencia renal crónica. SEDYT. 2006, 25(3): 135-148
3. [http://www.venofer.com/VenoferHCP/Venofer\\_ironDeficiency.html](http://www.venofer.com/VenoferHCP/Venofer_ironDeficiency.html)
4. AllenR. Nissenson and Jur Strobos. Iron deficiency patients with renal failure. UCLA School of medicine. Kidney international, Vol. 55, Suppl. 69 (2007), pp.
5. Arturo M. Musso, Elida R. González. Investigación de la deficiencia de hierro en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. Rev. Nefrol. Diál. y Transpl., N° 30 - Junio 2005, Pág. 3-10
6. Héctor Mayani, Eugenia Flores-Figueroa, Rosana Pelayo, Juan José Montesinos, Patricia Flores-Guzmán y Antonieta Chávez-González. Hematopoyesis. Laboratorio de Hematopoyesis y Células Troncales IMSS, Siglo XXI. Mayani, Cancerología 2 (2007): 95-107
7. National Kidney Foundation, Inc. Acerca de la insuficiencia renal crónica: Una guía para los pacientes y familiares. 2003
8. Victor E Pollak, Jhonathan A Loch, Rakesh Shukla y Supriya Satwah. The importance of iron in long term survival of maintenance hemodialysis patients treated with epoetin- alfa and intravenous iron: analysis of 9, 5 years of prospectively collected data. BMC nephrology. 2009.

9. Dr. Ac. Eduardo Aranda Torrelio, Guidelines on iron-deficiency anemia. Rev. bol. ped. v.43 n.2 La Paz jun. 2004.
10. <http://www.neuquen.gov.ar/salud/comunicacion/Anemia.pdf>
11. A. Gómez Cariacedo, E. Arias Mañana, C. Jiménez Rojas. Insuficiencia Renal Crónica. Tratado de Geriatria para residentes. 2006
12. Dr. Carreras Martín, Hemoglobina y Eritropoyesis. Facultad de Medicina. UNNE. Argentina. 2004
13. Sachetti, Dario C. E. Factores de crecimiento hematopoyético: su utilidad en oncología clínica Rev. argent. cancerol;21(1):34-8, 40-2, 44-5, 48-52, 2003
14. Cabrera García L. Ruiz Antorán B. Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. Inf Ter Sist Nac Salud 2009; 33:3-9.
15. Dr. Eduardo Porter Cano. Insuficiencia renal crónica, complicaciones agudas. Rev. Nefrología. 140 – 152. 2007
16. Germán F. Sáenz R., Mario Chaves V., Guido Arroyo S. Hierro sérico y transferrina funcional (capacidad total de fijación de hierro) Preconización de una metodología. Rev. chile 2006. 145.
17. Luz Stella Coy<sup>1</sup> Msc, Martha Castillo<sup>1</sup> Msc, Ana Isabel Mora<sup>1</sup> Msc, Ana Lucía Oliveros<sup>1</sup> Msc, Zulay Vélez. Estrategias diagnósticas utilizadas para detectar deficiencias de hierro pubclínicas y asociadas a enfermedades crónicas. Aceptado: 10-11-05
18. Shirlyn B. McKenzie, PHD. Hematología Clínica. Ed. Manual moderno. 2000. Cap. 6. Pág. 141 – 160.
19. Montserrat Vilaplana. El metabolismo del hierro y la anemia ferropénica. OFFARM. Abril 2005

20. Rafael Jiménez, Ester Martos y María Díaz. Metabolismo del hierro. Centro de Salud de Estepa. Sevilla. España. 2005;3(6):352-6
21. Dr. Gladys Pérez, Daniela Vittori, Nicolás Pregi. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. Acta Bioquím Clín Latinoam 2005; 39 (3): 301-14
22. Conrad ME, Umbreit JN. Iron absorption and transport-an update. Am J Hematol 2000; 64: 287- 98.
23. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, McVey Ward D, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science 2004; 306:2090-3.
24. Steven Fichbane and Ajay K. Singh. Iron deficiency in non.dialysis chronic Kidney disease. Kidney international. 2009, 75 , 752-754.
25. Dra. Susana Álvarez, Anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica, casos generales. Nefrología. Vol. XIX. Número 5. 2005.
26. María del Carmen Popoca Martínez,\* Iván Henríquez Moreu,\* Antonio Méndez Durán, \*\* Jorge Revilla Beltri, \*\*\* Aarón Molina Pérez. Eritropoyetina recombinante humana en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas 2008;13(2):55-59
27. María Elena Bruzzone. Anemia por déficit de hierro en el paciente en hemodiálisis crónica. Servicio de Nefrología del Hospital Policlínico "San Martín" de La Plata - Provincia de BuenosAires - Argentina. N° 47 - Marzo 2004, Pág. 11-20

28. Daugirdas, Blake. Manual de Diálisis. Ed. Masson. Segunda edición. (2000). Cap. 4, 518-545
29. Allen R. Nisseson and Jur Strobos. Iron deficiency in patients with renal failure. Division of Nephrology, Department of Medicine, UCLA School of Medicine. *Kidney International* (2005) 55, S18–S21
30. Dr. Dardo Riveros. Servicio de Hematología Departamento de Medicina Interna. Anemia de la Inflamación en Insuficiencia Renal Crónica. 2003
31. Dra. Miriam Alvo A. Jefe Sección de Nefrología Hospital Clínico U. de Chile. Manejo de anemia en enfermedad renal crónica. Nuevos agentes estimuladores de eritropoyesis. (2005)
32. MC. Mariela Forrellat Barrios, Dra. Hortensia Gautier du Défaix Gómez. Metabolismo del hierro. *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000;16(3):149-60
33. A. Fernández, T. Molero, M. C. Guindeo, L. Hortal. Receptor sérico de transferrina en la insuficiencia renal crónica. Universidad de Las Palmas. Hospital Nuestra Señora del Pino. *NEFROLOGIA*. Vol. XIII. Número 5. 2001
34. Norma B. Díaz de Domingo, Marta M. Lardo, Silvia Gasparini. Receptor soluble de transferrina y eritropoyetina en la anemia de los Procesos crónicos con y sin deficiencia de hierro. *Medicina (buenos aires)* 2001; 61: 552-556
35. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002 Feb; 39(2 Suppl 1):S1-266.



36. MÓNICA CUEVAS P., PÍA ROSATI M., FRANCISCO CANO S. Tratamiento de la anemia con eritropoyetina y hierro en Enfermedad Renal Crónica. Rev Chil Pediatr 2008; 79 (2): 131-145