



Universidad de Cantabria

Facultad de Medicina

Departamento Medicina y Psiquiatría

Tesis Doctoral

GENERACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HIERRO PARENTERAL DE APLICACIÓN CLÍNICA

Iliana Pereda Fernández

Directores: Marta Martín Millán y Luis García-Castrillo Riesgo

Certifican:

Que el presente trabajo titulado “Generación de un modelo predictivo de respuesta al tratamiento con hierro parenteral de aplicación clínica “que presenta D^a Iliana Pereda Fernández, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria, ha sido realizado bajo su dirección en el Hospital Universitario “Marqués de Valdecilla”. Examinado el contenido quedan conforme con su presentación.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el presente documento en Santander, con fecha 21 de Enero del dos mil dieciséis.

Dra Marta Martín Millán

Dr Luis Castrillo García-Riesgo

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina y Psiquiatría

**GENERACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE
RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON HIERRO
PARENTERAL DE APLICACIÓN CLÍNICA**

Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía realizada bajo la dirección de la Dra. Marta Martín Millán y del Dr. Luis García-Castrillo Riesgo

Iliana Pereda Fernández

Santander, 25 de enero de 2016

A mis padres

A mis hijos Juan, Pablo, Miguel y Diego

Agradecimientos

A mi directora de tesis, la Dr. Marta Martín por haber confiado en mí y haberme dado la oportunidad de realizar esta tesis.

A mi director de tesis, el Dr. Luis Castrillo por haber confiado en mí, haberme guiado con gran dedicación y haber aportado sus conocimientos metodológicos y su trabajo con la máxima eficiencia y eficacia posibles hasta su finalización

A la Dra. Isabel Sampedro, maestra y amiga, a quien sin duda le debo la realización de esta tesis, por haberme impulsado a iniciarla y haber colaborado en todos los aspectos de ésta hasta su finalización, aportándome siempre un poco de su inmensa sabiduría y toda su generosidad. También a su familia, por su complicidad y entusiasmo con este proyecto.

A mi amiga y compañera Sole, por haber estado siempre disponible en los momentos difíciles de la realización de esta tesis, colaborando con su trabajo y entusiasmo

A Yolanda, administrativo de la Unidad de Hospitalización a Domicilio, que con su esmerado trabajo y gran implicación en este proyecto, ha conseguido que se finalizara con una presentación cuidada en el tiempo adecuado. También a su compañera Pilar por facilitarle esta tarea

A Ramón Gutiérrez y Oscar García, informáticos del hospital, que han facilitado la recogida de la información y, a quienes siempre he podido acudir a pedir más

A mis compañeros Carmen, Manolo y Aquilino por su colaboración para poder dedicar más tiempo a este proyecto

Al Dr. Andrés Insunza y al Dr. Miguel Angel Cortés, expertos en el tema de esta tesis, por sus consejos y correcciones.

Al Dr. Pedro Muñoz, quien siempre ha respondido a mis dudas sobre metodología, desde el inicio de mi carrera

A mi amiga Elena, porque me animó a iniciar a este proyecto ofreciéndome su ayuda y no dejó de hacerlo hasta su finalización

A mi amiga Inma por ser mi apoyo logístico y facilitarme así el poder tener una mayor dedicación a este proyecto

A las enfermeras y auxiliares del Hospital de Día Quirúrgico, Hospital de Día Médico y Hospitalización a Domicilio, especialmente a Carolina y a Gracia

A mi hermanos Jose y Lidia por sus consejos y apoyo continuo en todos mis proyectos personales y profesionales

A mis hijos Juan, Pablo, Miguel y Diego, porque son el motor de todo lo que hago

Y a mis padres, por todo.

ABREVIATURAS

ACD: Anemia of chronic disease. Anemia de la enfermedad crónica

ADE: Ancho de distribución eritrocitaria

AEEs: Agentes estimulantes de la eritropoyesis

apo-Tf: Apotransferrina

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

BMP: Bone morphogenetic protein. Proteína morfogenética del hueso

BMPR: Bone morphogenetic protein receptor. Receptor de la proteína morfogénica del hueso

CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media

CTFH: Capacidad total de fijación de hierro

Dcytb: Duodenal cytochrome b. Citocromo b duodenal

DAH: déficit absoluto de hierro

DFH: déficit funcional de hierro

DHI: déficit hierro con inflamación

DMT1: Divalent metal transporter 1. Transportador metálico divalente 1

DNA: Deoxyribonucleic acid. Acido desoxirribonucleico.

eALAS : Enzima delta-aminolevulinato ácido sintetasa

EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

EPO: Eritropoyetina

ERFE: Eritroferrona

F: Ferritina

FG: Filtrado glomerular

FID: Functional iron deficiency. Déficit funcional de hierro

FLVCR: Receptor feline leukemia virus, subgroup C. Receptor del virus de la leucemia felina, subgrupo C

GDF15: Growth differentiation factor 15. Factor de diferenciación del crecimiento 15

GPI: Glicosilfosfatidilinositol

Hb: Hemoglobina

HCM: Hemoglobina corpuscular media

HFE (proteína): Human hemochromatosis protein. Proteína de la hemocromatosis humana.

HIF: Hypoxia inducible factor. Factor inducible por hipoxia

HJV: Hemojuvelina

HMW: High molecular weight. Alto peso molecular.

IDA: Iron deficiency anemia. Anemia por déficit de hierro.

IL-1: Interleukina 1

IL-6: Interleukina 6

IRE: Iron response elements. Elementos de respuesta al hierro

IRIDA: Iron refractory deficiency anemia. Anemia ferropénica refractaria al hierro.

IRP: Iron Regulatory Proteins. Proteínas reguladoras de hierro

IRP1: Proteína reguladora del hierro 1

IRP2: Proteína reguladora del hierro 2

IS/IST: Índice de saturación de transferrina

KDIGO: Kidney disease improving global outcomes

KDOQI: Kidney disease outcomes quality initiative

LDH: Lactatodeshidrogenasa. LMW: Low molecular weight. Bajo peso molecular

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NCI CTCAE: Criterios de Terminología Común para efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

NCOA4: Nuclear receptor coactivator 4

NHANES: National Health and Nutritional Evaluation Studies.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

Nramp: Natural resistance-associated macrophage protein. Proteína de los macrófagos asociada a la resistencia natural.

NTBI: Non-transferrin bound iron. Hierro no unido a transferrina.

PCBP1: Poly C receptor bound protein. Proteína 1 de unión a receptor poly (rC)

PCR: Proteína C reactiva

PET: Tomografía por emisión de positrones. Tomografía por emisión de positrones.

RNM: Resonancia magnética nuclear.

RPLT: Recuento total de plaquetas.

SLC39A14: Solute carrier family 39, member 14. Transportador de solutos, familia 39, miembro 14.

SER/ SMF Sistema mononuclear fagocítico

SI: Seric iron. Hierro sérico.

SMAD: Samall Mothers Against Decantaplegic (proteins).

SNC: Sistema nervioso central

sTfR: Soluble transferrin receptor . Receptor soluble de la transferrina.

Tf : Transferrina

TfR: Transferrin receptor. Receptor de la transferrina

TfR2: Transferrin receptor 2. Receptor de transferrina 2

TIBC: Total iron binding capacity. Capacidad total de fijación del hierro.

TMPRSS6: Transmembrane protease serine 6. Serin-proteasa transmembrana 6

TNF-alfa: Tumoral necrosis factor alpha. Factor de necrosis tumoral alfa.

TrF1: Telomeric repeats binding factor. Factor de union de repeticiones teloméricas 1.

TRM: Tiempo de resistencia medio.

UIBC: Unsaturated iron binding capacity. Capacidad fijación de hierro no saturada.

UTRs: Untranslated regions. Regiones no codificantes o no traducidas

VCM: Volumen corpuscular medio

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

ZPP: Zinc protoporfirine. Protoporfirina de zinc.

INDICE

INDICE. CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. HOMEOSTASIS DEL HIERRO Y MODIFICACIONES EN EL DÉFICIT DE HIERRO	1
1.1.1. REGULACIÓN DEL BALANCE DE HIERRO	1
1.1.2. PAPEL DE LAS PROTEÍNAS ESPECÍFICAS	4
1.2. DEFICIT DE HIERRO Y ANEMIA FERROPÉNICA	12
1.2.1. PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE HIERRO Y LA ANEMIA FERROPÉNICA. 12	
1.2.2. DEFINICIÓN DE DÉFICIT DE HIERRO Y ANEMIA FERROPÉNICA	13
1.2.3. CAUSAS DEL DÉFICIT DE HIERRO Y ANEMIA	14
1.2.4. ESTADIOS DE DÉFICIT DE HIERRO Y ANEMIA	17
1.2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	19
1.2.6. ESTIMACIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO	21
1.2.7. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT ABSOLUTO DE HIERRO	26
1.2.8. DIAGNÓSTICO DE FERROPENIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	27
1.2.9. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT FUNCIONAL DE HIERRO	27
1.2.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28
1.3. TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HIERRO Y LA ANEMIA FERROPÉNICA	29
1.3.1. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA	30
1.3.2. TERAPIA CON HIERRO ORAL	30
1.3.3. TERAPIA CON HIERRO PARENTERAL	32

1.4. CARBOXIMALTOSA FÉRRICA.....	39
1.4.1. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS	39
1.4.2. PRESENTACIÓN FARMACEÚTICA	39
1.4.3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN.....	40
1.4.4. FARMACOCINÉTICA	40
1.4.5. FARMACODINÁMICA.....	40
1.4.6. EFICACIA Y SEGURIDAD.....	41
1.4.7. INDICACIONES APROBADAS	41
1.4.8. TOXICIDAD.....	41
2. HIPÓTESIS.....	43
3. OBJETIVOS.....	45
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	45
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	45
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.....	47
4.1. TIPO DE ESTUDIO.....	47
4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	47
4.3. POBLACIÓN Y PERIODO DEL ESTUDIO	47
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	47
4.5. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE CMF	48
4.6. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	49
4.6.1. PROGRAMA INFORMÁTICO DEL HOSPITAL A TRAVÉS DEL HIS (HOSPITAL INFORMATIONSYSTEM).....	49
4.6.2. PROGRAMA INFORMÁTICO DEL HOSPITAL DE DÍA MÉDICO DEL HUMV	49
4.6.3. LA HISTORIA CLÍNICA DE LOS PACIENTES PROPORCIONADA POR EL SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN DEL HUMV	49
4.6.4. PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA DEL SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD	49

4.6.5. LOS REGISTROS DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA DEL HUMV DE DISPENSACIÓN DE CMF Y DE AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (ERITROPOYETINA Y DARBOPOETINA)	49
4.6.6. LOS REGISTROS DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE CANTABRIA ..	49
4.7. DEFINICIÓN VARIABLES DE LA BASE DE DATOS	50
4.7.1. VARIABLES GENERALES DE LA POBLACIÓN.....	50
4.7.2. DETERMINACIONES ANALITICAS	52
4.7.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO	53
4.7.4. VARIABLES DE TRANSFUSIONES DE HEMATÍES.....	54
4.7.5. EVENTOS DURANTE EL TRATAMIENTO.....	54
4.8. DEFINICION DE VARIABLES PARA GENERAR EL MODELO	54
4.8.1. VARIABLES DE CLASIFICACIÓN.....	54
4.8.2. VARIABLE DE RESULTADO PRIMARIA	55
4.8.3. VARIABLES DE RESULTADO SECUNDARIAS	56
4.8.4. VARIABLES EXPLICATIVAS	57
4.9. ANÁLISIS DE DATOS Y GENERACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO.....	60
4.10. ASPECTOS ÉTICOS	62
5. RESULTADOS	63
5.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	63
5.2. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE GENERAL	64
5.2.1. EDAD Y GÉNERO.....	64
5.2.2. COMORBILIDAD.....	65
5.2.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	66
5.2.4. TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA.....	66
5.2.5. PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA BASAL	67
5.2.6. PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO	70
5.2.7. NIVELES DE VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO	73
5.2.8. HORMONAS TIROIDEAS. TIROTROPINA	74
5.2.9. VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN Y PCR.....	74

1.1.1. FUNCIÓN RENAL.....	75
5.3. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE POR TIPO DE ANEMIA	76
5.3.1. DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE ANEMIA.....	76
5.3.2. EDAD Y GÉNERO DE LOS GRUPOS	76
5.3.3. MORBILIDAD	78
5.3.4. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	78
5.3.5. PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA EN CADA TIPO DE ANEMIA	79
5.3.6. PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO	81
5.3.7. VITAMINA B12, ÁCIDO FÓLICO Y TIROTROPINA POR TIPO DE ANEMIA	82
5.3.8. FUNCIÓN RENAL POR TIPO DE ANEMIA.....	83
5.4. DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO	85
5.5. TRANSFUSIONES DE CONCENTRADO DE HEMATÍES.....	89
5.6. EVENTOS DURANTE EL TRATAMIENTO.....	90
5.6.1. INGRESOS Y VISITAS A URGENCIAS	90
5.6.2. EFECTOS ADVERSOS	91
5.7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO	91
5.7.1. ANALITICA CONTROL	91
5.7.2. RESULTADOS DE CORRECCIÓN DE LA ANEMIA. LA HEMOGLOBINA ...	92
5.7.3. RESULTADOS CORRECCIÓN DE LA FERROPENIA. FERRITINA SERICA E INDICE DE SATURACIÓN	98
5.7.4. LA VARIABLE DE RESULTADO PRIMARIA: RESPONDER AL TRATAMIENTO.....	105
5.8. ANALISIS INFERENCIAL	106
5.8.1. VARIALES CATEGÓRICAS	106
5.8.2. VARIABLES CONTINUAS	111
5.9. ESTADÍSTICA MULTIVARIABLE	114
5.9.1. REGRESIÓN LOGÍSTICA	114
5.9.2. REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIABLE	116

6. DISCUSIÓN.....	125
6.1. PERTINENCIA DEL PROYECTO.....	125
6.2. VALIDEZ DE LA METODOLOGÍA	126
6.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE	127
6.4. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ANEMIA. 130	
6.4.1. RESULTADO DE LOS PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA Y METABOLISMO DEL HIERRO.....	130
6.4.2. VARIABLES DE RESPUESTA.....	131
6.5. GENERACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO	132
6.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	134
7. CONCLUSIONES	135
8. BIBLIOGRAFÍA	137

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Agrupaciones diagnósticas</i>	50
Tabla 2. Grupos farmacológicos	51
Tabla 3. Determinaciones analíticas	52
Tabla 4. Definición Tipo de anemia	55
Tabla 5. Criterios de Respuesta al tratamiento	56
Tabla 6. Variables explicativas	58
Tabla 7. Género	64
Tabla 8. Número de diagnósticos	65
Tabla 9. Comorbilidad	65
Tabla 10. Tratamientos prescritos	66
Tabla 11. Parámetros hematológicos basales	67
Tabla 12. Categorías hemoglobina (g/dL) basal	67
Tabla 13. Categorías hematocrito (%) basal	68
Tabla 14. Categorías VCM (fL) basal	68
Tabla 15. Categorías HCM (pg) basal	68
Tabla 16. Categorías CHCM (g/dl) basal	69
Tabla 17. Categorías ADE basal	69
Tabla 18. Leucocitos y Plaquetas basales	70
Tabla 19. Categorías leucocitos basales	70
Tabla 20. Valores basales del metabolismo del hierro	70
Tabla 21. Hierro sérico	71
Tabla 22. Categorías Transferrina basal	71
Tabla 23. Categorías CTFH basal	72
Tabla 24. Categorías Índice de saturación basal	72
Tabla 25. Categorías ferritina basal	73
Tabla 26. Niveles Vitamina B12 y ácido fólico	73
Tabla 27. Categorías Vitamina B12 y Ácido fólico	73
Tabla 28. Categorías nivel de Ácido fólico	74
Tabla 29. Categoría de Tirotropina	74
Tabla 30. Categorías VSG	75
Tabla 31. Categorías Filtrado glomerular	75
Tabla 32. Distribución de pacientes por Tipo de anemia	76
Tabla 33. Edad por tipo de anemia	77
Tabla 34. Género por tipo de anemia	77
Tabla 35. Agrupaciones diagnósticas por tipo de anemia	78

Tabla 36. Tratamientos prescritos por tipo de anemia	79
Tabla 37. Hemograma por tipo de anemia (1)	80
Tabla 38. Hemograma por tipo de anemia (2)	81
Tabla 39. Metabolismo del hierro y Tipo de anemia.....	82
Tabla 40, Niveles de Vitamina B12, ácido fólico y Tirotropina.....	83
Tabla 41. Función renal en cada tipo de anemia.....	84
Tabla 42. Categoría filtrado glomerular por tipo de anemia	84
Tabla 43. Frecuencia de cada dosificación de CMF	85
Tabla 44. Dosis total administrada < 1000 mg	86
Tabla 45. Dosis total y Diferencia con dosis calculada por tipos de Anemia	87
Tabla 46. Número de administraciones CMF en el ciclo	89
Tabla 47. Recuento secuencial de ciclos serie general.....	89
Tabla 48. Pacientes transfundidos	90
Tabla 49. Causas de Ingreso hospitalario	90
Tabla 50. Valores hematimetría de control.....	91
Tabla 51. Valores Metabolismo del hierro de control	92
Tabla 52. Alcanza Hb objetivo según género	92
Tabla 53. Alcanza Hb objetivo por tipo de anemia	93
Tabla 54. Ganancia absoluta de Hemoglobina	94
Tabla 55. Corrige valor absoluto de Hb en 1,5 g/dL	95
Tabla 56. Corrige valor absoluto de Hb en 2 g/dL	96
Tabla 57. Ganancia relativa de Hb por tipo de anemia	96
Tabla 58. Corrección valor relativo de Hb 25%	97
Tabla 59. Corrección Hb 25% por Tipo de anemia	98
Tabla 60. Ganancia absoluta Ferritina por Tipo de anemia	99
Tabla 61. Ganancia relativa de Ferritina por tipo de paciente.....	100
Tabla 62. Alcanza ferritina sérica 200ng/ml	101
Tabla 63. Alcanza Ferritina sérica 200 ng/ml por Tipo de anemia	101
Tabla 64. Alcanza Ferritina 500 ng/ml	102
Tabla 65. Ganancia absoluta IS.....	103
Tabla 66. Ganancia relativa IS.....	104
Tabla 67. Alcanza IS 50%	104
Tabla 68. Respuesta al tratamiento por tipo de anemia	105
Tabla 69. Variables categóricas generales.....	106
Tabla 70. Variables categóricas tratamientos	108
Tabla 71. Variables categóricas analíticas hematimetría	109
Tabla 72. Variables Categóricas metabolismo del hierro.....	110
Tabla 73. Variables categorías Vitamina B12, ácido fólico y nivel TSH.	111
Tabla 74 Variables continuas, comparación de medias	112
Tabla 75 Resumen de los Casos.....	114
Tabla 76 Variables de la ecuación I	114
Tabla 77 Variables de la ecuación II	115

Tabla 78 Resumen de los modelos	116
Tabla 79 Variables de la ecuación III	117
Tabla 80. Coeficientes de modelo de regresión para variable resultado ganancia de hemoglobina.....	121
Tabla 81. Resumen del modelo	121

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HOMEOSTASIS DEL HIERRO Y MODIFICACIONES EN EL DÉFICIT DE HIERRO

1.1.1. REGULACIÓN DEL BALANCE DE HIERRO

El hierro está presente en el organismo en dos formas: ferrosa o reducida (Fe^{2+}) y férrica u oxidada (Fe^{3+}). Se transporta y almacena en la forma férrica (Fe^{3+}) y actúa en la forma ferrosa (Fe^{2+}) como cofactor en las hemoproteínas que participan en el transporte de oxígeno (hemoglobina, mioglobina), en su metabolismo (oxidases, peroxidases, catalasas e hidroxilasas) y en el transporte de electrones (citocromos).

La cantidad total de hierro en el organismo es de 3 a 4 g. La mayor parte del componente funcional está ligado a la hemoglobina (2,5 g) y en menor proporción a mioglobina, citocromos y catalasas (400 mg). Del componente de depósito, alrededor de 3 a 7 mg circulan unidos a la transferrina plasmática y la mayor parte (hasta 1 g) se encuentra almacenado en forma de ferritina o hemosiderina en el sistema monocito-macrófago del hígado, bazo y médula ósea. El hierro de depósito es menor en la mujer adulta, sobre todo durante la edad fértil debido a las pérdidas ligadas a la menstruación y los mayores requerimientos del embarazo y la lactancia.

En los humanos no existe un mecanismo fisiológico para excretar el exceso de hierro. Los niveles de hierro se regulan controlando la absorción intestinal: los depósitos de hierro y su absorción están inversamente relacionadas, de manera que si los depósitos disminuyen la absorción aumenta. El intercambio de hierro con el medio es muy limitado (menos del 0.05% del total del hierro corporal es adquirido o perdido cada día). La mayor cantidad del hierro acumulado en los macrófagos del hígado, médula ósea y bazo procede de la fagocitosis de los eritrocitos senescentes o de sus precursores defectuosos.

La regulación del metabolismo del hierro implica la actuación de una serie de proteínas específicas y la interacción entre los mecanismos de absorción en el tracto gastrointestinal, del

reciclaje desde las células de la serie roja senescentes, de la liberación de los depósitos del sistema monocito-macrófago y, en menor medida, de su excreción (Hentze, 2010).

1.1.1.1. Absorción intestinal de hierro

La mucosa intestinal, sobre todo, duodeno y yeyuno proximal, juega el papel principal en la regulación de la absorción de hierro, la cual varía según la forma de hierro de la dieta.

El hierro dietético puede presentarse en forma de hierro no hemínico inorgánico como sales ferrosa/férrica ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$) procedente de los vegetales (supone la mayor parte del hierro de la dieta en los países no occidentales) o como forma hemínica proveniente de la hemoglobina y mioglobina de carnes y pescados (Andrews, 2008). El contenido de hierro de la dieta está relacionado con la ingesta calórica y, en occidente, es de aproximadamente 15 mg .

La absorción intestinal del hierro está determinada por la cantidad y forma de hierro presente, la composición de la dieta y otros factores gastrointestinales. El hierro heme constituye habitualmente sólo una pequeña proporción del hierro de la dieta , pero su biodisponibilidad es mayor (el 30% es absorbido) y se ve poco influenciada por los otros componentes de la ingesta. En modelos animales se ha identificado una proteína transportadora heme (HCP1) que probablemente constituya un sistema transportador propio para el hierro heme en la mucosa intestinal. La mayor parte del hierro de la dieta es hierro no hemínico con menor biodisponibilidad (10% o menos) que además está afectada por componentes de la ingesta que la incrementan (ácido ascórbico, aminoácidos) o la disminuyen (tanatos , fitatos de salvado y avena, oxalatos, calcio y fósforo de los lácteos). Su absorción se realiza a través del transportador de metales divalentes (DMT1, SLC11A2). Finalmente, la biodisponibilidad del hierro está también influida por factores gastrointestinales tales como la secreción gástrica, la motilidad intestinal y las consecuencias de la cirugía o las enfermedades intestinales.

El hierro procedente de la dieta se encuentra predominantemente en la forma férrica (Fe^{3+}) que es insoluble por encima de un pH de 3. La citocromo b duodenal (Dcytb) con actividad ferro-reductasa, presente en la membrana apical del enterocito, provoca la reducción de la forma férrica (Fe^{3+}) a la forma ferrosa (Fe^{2+}), siendo después transportado a través de la membrana por la proteína transmembrana-transportadora DMT1. El ácido ascórbico puede funcionar como cofactor de la Dcytb. En cambio, la forma ferrosa (Fe^{2+}) es más soluble, incluso a pH de 7-8 como el que existe en el duodeno, por lo que es absorbido fácilmente por la DMT1 (Andrews 2008). La transcripción de DMT1 y Dcytb es estimulada por el factor-2 inducible por hipoxia (HIF-2alfa) en el ambiente hipóxico de la mucosa intestinal (Mastrogiannaki, 2013). El grupo heme de la dieta es absorbido en la cara apical de las células enterales por el HCP1 y degradado en el citoplasma por la hemo-oxigenasa, liberando el hierro del grupo tetrapirrólico.

En el citoplasma del enterocito, el hierro proveniente de cualquiera de las vías señaladas finaliza por efecto enzimático en el *pool* ferroso (Fe^{2+}), en donde se une a transportadores de hierro de bajo peso molecular citosólicos, para ser transportado a la membrana basolateral del enterocito y conducido en forma ferrosa (Fe^{2+}) fuera de éste a través de la ferroportina, proteína transmembrana-transportadora que funciona como exportador duodenal de hierro. Después de su liberación, el hierro ferroso (Fe^{2+}) es oxidado a la forma férrica (Fe^{3+}) y cargado sobre la transferrina. Este proceso de oxidación involucra a la hefaestina, un homólogo de la ceruloplasmina con actividad ferroxidasa. Además de esta vía, el hierro puede almacenarse como ferritina, para lo cual debe ser oxidado a su forma férrica (Fe^{3+}), o integrarse a las proteínas sensoras, que intervienen en la regulación de la síntesis de las proteínas comprometidas en el metabolismo del hierro, a través de las proteínas reguladas por el hierro (IRP).

Mecanismo de regulación

Este mecanismo responde a señales fisiológicas específicas. La cantidad de hierro absorbido se incrementa cuando los depósitos de hierro están disminuidos o ausentes y cuando se incrementa la eritropoyesis. En la hipoxia, la hepcidina desciende para permitir el incremento de la exportación de hierro a través de la ferroportina, mientras que el factor-2 inducible por hipoxia (HIF-2alfa) incrementa la expresión de los genes que contribuyen a la absorción de hierro (*Mastrogiannaki, 2013*). Se ha propuesto que la supresión de hepcidina en hipoxia es mediada por HIF-1 alfa, o bien, puede ocurrir indirectamente a través de la expansión eritropoyética. Las proteínas candidatas para la supresión de la hepcidina en la expansión eritropoyética son citocinas producidas por los eritroblastos, como el factor 15 de diferenciación del crecimiento (GDF-15), el cual se encuentra especialmente incrementado en los pacientes homocigotos para la beta-talasemia (*Tanno, 2010*). La eritroferona (ERFE), un miembro de la familia TNF-alfa ha sido también identificada en modelos animales como regulador eritroide de este proceso (*Kauzt, 2014*).

Por otro lado, las células intestinales pueden conservar el hierro en los estados de repleción de los depósitos; este hierro se pierde cuando las células de la mucosa se descaman. Todos estos procesos de regulación son mediados principalmente por la hepcidina a través de su interacción con la ferroportina (*Hentze, 2010*) y son especialmente importantes cuando hay necesidades competitivas por el hierro, tales como la anemia, el déficit de hierro y la infección coexistente como en niños africanos afectados por malaria (*Prentice, 2012*).

1.1.1.2. Reciclaje del hierro y liberación desde los macrófagos

Aproximadamente el 20-25% de hierro es liberado diariamente por la destrucción de los glóbulos rojos senescentes en los macrófagos. Dentro del fagosoma, la hemoglobina hemo liberada es catabolizada por la oxigenasa hemo microsomal a biliverdina y monóxido de carbono y el hierro

libre en forma ferrosa (Fe^{2+}) sale al citoplasma mediante la participación del transportador de metales divalentes Nramp-1 (SLC11A1). El hierro resultante es devuelto a la circulación a través de la ferroportina o almacenado en forma de ferritina, dependiendo de las necesidades del organismo y de la concentración local de hepcidina (Korolnek, 2015). Por tanto, la hepcidina coordina tanto la absorción intestinal de hierro como la liberación de éste desde los macrófagos. Una vez liberado de la ferroportina, el hierro ferroso (Fe^{2+}) es oxidado a hierro férrico (Fe^{3+}) con la colaboración de la ceruloplasmina, multioxidasas dependiente de cobre, y cargado a la transferrina. Los pacientes que presentan mutaciones hereditarias en el gen de la ceruloplasmina desarrollan anemia con marcada acumulación parenquimatosa de hierro y ausencia de ceruloplasmina sérica.

1.1.1.3. Excreción de hierro

No existe un mecanismo normal de regulación de la pérdida de hierro. El hierro se pierde a través del sudor, la descamación de las células cutáneas y algunas pérdidas gastrointestinales en una cantidad aproximada de 1mg/día. Un adulto varón sano en occidente dispone de 1-2 mg de hierro heme y 10-15 mg de hierro no heme en su dieta. Debido a la biodisponibilidad de cada uno de ellos (30% vs 10%), el hierro total absorbido será de 1-2 mg/día, por lo que un varón puede fácilmente mantener el balance de hierro y construir sus depósitos. Por el contrario, una mujer con una pérdida adicional de 1-2 mg/día por la menstruación, tendrá siempre los depósitos más bajos que un hombre y más fácilmente desarrollará un déficit de hierro.

Dada la abundante expresión de DMT1 en el túbulo proximal y el túbulo colector del riñón, puede ser que exista una vía de excreción y posterior reabsorción de hierro, que hipotéticamente podría ser bloqueada para el tratamiento de los síndromes de sobrecarga de hierro (Andrews, 2008).

1.1.2. PAPEL DE LAS PROTEÍNAS ESPECÍFICAS

De acuerdo con los conocimientos actuales sobre el metabolismo del hierro, existe un número de proteínas críticas (Brittenham, 2005; Beutler, 2006; Andrews, 2008; Camaschella, 2011):

- Transferrina (Tf)
- Receptor de la transferrina (TfR)
- Ferritina (F)
- Proteína reguladora del hierro 1 y 2 (IRP1 y IRP2), proteínas sensoras del hierro intracelular

- Transportador metálico divalente 1 (DMT1, Nramp2): transportador duodenal del hierro
- Ferroportina: exportador celular de hierro
- Hefaestina, la cual probablemente coopera con la ferroportina para exportar hierro desde los enterocitos a la transferrina
- Ceruloplasmina, metaloproteína del plasma requerida por la ferroportina para exportar hierro desde los macrófagos, hepatocitos y células gliales
- HFE, proteína de la hemorromatosis humana, cuya mutación es responsable de la variante común de la hemocromatosis hereditaria
- TFR2, Receptor de la transferrina 2, cuya mutación es responsable de la variante rara de la hemocromatosis hereditaria
- Hemojuvelina, regulador de la hepcidina, cuya mutación es responsable de la variante común de la hemocromatosis juvenil
- Hpcidina, llave de la regulación negativa de la absorción intestinal de hierro y de la liberación de hierro desde el macrófago (*Camaschella*, 2013), cuya mutación es responsable de una variante rara de la hemocromatosis juvenil.
- Proteína del hueso morfogenética 6 (BMP6), citocina producida en la sobrecarga de hierro, responsable de la principal vía de activación de la hepcidina

1.1.2.1. Transferrina (Tf)

La Tf es una beta globina codificada por un gen del brazo largo del cromosoma 3. Es el principal transportador de hierro en el plasma y tiene dos sitios de unión de alta afinidad por el hierro férrico (Fe^{3+}); por tanto, se encuentra en forma de apotransferrina (libre de Fe^{3+}), monotransferrina (1 molécula de Fe^{3+}) o transferrina diférrica (holotransferrina, 2 moléculas de Fe^{3+}). Su función es la de transportar el hierro soluble y proteger contra sus efectos tóxicos. Es sintetizada en el hígado y su síntesis se incrementa en los estados de déficit de hierro por un mecanismo desconocido (*Brittenham*, 2005; *Beutler*, 2006). Tiene una vida media de 8 días.

La ausencia absoluta de Tf es probablemente incompatible con la vida. La hipotransferrinemia es una rara enfermedad recesiva asociada a bajos niveles de transferrina ($< 10 \text{ mg/dL}$), anemia ferropénica severa con hipocromía y microcitosis de los glóbulos rojos y sobrecarga de hierro en el hígado y otros órganos. El tratamiento se basa en la suplementación de transferrina mediante plasma.

La concentración plasmática de Tf oscila entre 250-450 mg/dL, aunque en la práctica clínica se suele utilizar la capacidad total de fijación de hierro (CTFH): tras saturar la Tf con hierro, se mide la concentración del hierro unido a proteína en el sobrenadante.

1.1.2.2. Receptor de la transferrina (TfR)

El TfR es una proteína transmembrana codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 3. Este receptor se encuentra en la mayoría de las células, pero con mayor densidad en los precursores eritroides y en las células placentarias. Existe un sitio de unión para el factor de transcripción Stat5 en el gen TfR y la expresión de Stat5A en una línea celular eritroide incrementa los niveles de TfR y la delección de éste provoca anemia microcítica e hipocrómica en modelos animales.

El hierro penetra en la célula previa unión de la Tf al TfR. Cada molécula de TfR puede unir dos moléculas de Tf diférrica (4 átomos Fe³⁺); varios complejos Tf diférrica/ TfR se fusionan e internalizan por endocitosis con formación de un endosoma y, a su vez, este se fusiona con una vesícula lisosómica formando una vesícula ferritínica. Posteriormente, el hierro se descarga al citoplasma facilitado por la DMT1 y el complejo apotransferrina-TfR es reciclado a la superficie de la célula en donde la apo-Tf es liberada a la circulación.

La inactivación de TfR en modelos animales es letal para el embrión debido a anemia severa y alteración en el desarrollo del SNC; la inactivación de TfR a nivel cardiaco puede causar cardiomegalia y disfunción con fallo de la respiración mitocondrial (Xu, 2015); la inactivación de TfR en las células epiteliales del intestino origina alteración de la barrera epitelial y muerte (Chen, 2015). La haploinsuficiencia de TfR origina microcitosis y reducción de la cantidad del hierro total del organismo.

TfR soluble es un producto del TfR de membrana, el cual es liberado a la circulación por proteasas de membrana cuando no se encuentra unido a la Tf diférrica, como ocurre en la déficit de hierro. Los niveles de TfR en suero tienen una correlación directa con la expansión eritropoyética

1.1.2.3. Ferritina

La ferritina es la proteína de depósito celular del hierro, presente en casi todas los tipos de células, pero sobre todo en los eritroblastos, macrófagos y hepatocitos. Las pequeñas cantidades de ferritina glicosilada presente en el suero están relacionadas con la cantidad de ferritina hepática; por tanto, la ferritina sérica es indicador de los depósitos de hierro. Se trata de una glucoproteína citosólica formada por 24 cadenas polipeptídicas, constituida por cadenas ligeras codificadas por un gen del cromosoma 19 (L ferritina), y cadenas pesadas codificadas por un gen del cromosoma 11 (H ferritina), la cual puede almacenar hasta 4500 átomos de hierro en su cavidad esférica (Arosio, 2010). H ferritina posee actividad ferroxidasa necesaria para la absorción de hierro por

la molécula de ferritina. Una metalochaperona, la proteína de unión poly (rC)-1 (PCBP1) es necesaria para entregar el hierro (2+) a la ferritina (Shi, 2008). El hierro secuestrado es una forma no tóxica e inactiva de redox.

La síntesis de ferritina está sometida al menos a dos niveles de control, incluyendo la transcripción del DNA a través de su promotor y la traslación del RNAm a través de la interacción con las proteínas reguladoras del hierro.

La ferritina es un reactante de fase aguda y junto con la Tf y el TfR, es un miembro de la familia de proteínas que organiza la defensa celular contra el stress oxidativo y la inflamación.

Modelos animales sugieren que la reducción en la expresión de H ferritina en el hombre podría ser responsable de los casos en los que aparecen altos niveles de ferritina en suero en ausencia de sobrecarga de hierro. Asimismo, la inactivación de H ferritina en las células duodenales causa sobrecarga de hierro, lo que indica que la ferritina en el intestino es importante en el control de la absorción del hierro (Vanoaica, 2010).

La mayoría del hierro almacenado en la ferritina es accesible para las necesidades metabólicas. La ferritina es degradada a través de un proceso denominado ferritinofagia que requiere la proteína cargo NCOA4 (Mancias, 2014). La ferritina del interior de los precursores eritroides es especialmente importante en la donación de hierro para la síntesis de heme, especialmente al comienzo de la acumulación de la hemoglobina, cuando la vía de Tf-TfR es aún insuficiente.

Cuando la ferritina se acumula, su agregado es proteolizado por los enzimas lisosomales y se convierte en hemosiderina, la cual libera su hierro lentamente y se acumula solo en pequeñas cantidades en el bazo y SMF, si bien, en situaciones de sobrecarga como la hemocromatosis hereditaria y talasemia, la proporción de hierro almacenado en forma de hemosiderina aumenta.

El nivel de ferritina en el plasma, apoferritina (no contiene átomos de hierro), refleja el estado de los depósitos de hierro, de forma que 1ng /mL de ferritina equivale aproximadamente a 10 mg de hierro total almacenado.

Existe además una ferritina, M-ferritina, en el interior de la mitocondria que probablemente protege a ésta del daño oxidativo.

1.1.2.4. Proteínas reguladoras y proteínas de unión

En la regulación post-transcripcional intervienen los niveles intracelulares de hierro. La expresión de las proteínas clave involucradas en el metabolismo del hierro es controlada post-transcripcionalmente por interacciones específicas entre secuencias IRE (elementos de respuesta al hierro) localizadas en los respectivos ARNm y proteínas citoplasmáticas denominadas IRP (proteínas reguladoras de hierro). Las secuencias IRE están localizadas en las regiones no

codificantes o no traducidas (UTRs) situadas en los extremos 5' o 3' de los ARNm y, dependiendo de la posición, difiere el efecto que ocasiona su interacción con las IRP.

En células de mamíferos han sido identificadas dos proteínas IRP, IRP1 e IRP2, que actúan como sensores del contenido celular de hierro. La unión de las IRPs a sus secuencias diana ocurre cuando la célula tiene déficit de hierro y provoca diferente efecto dependiendo de que lo haga la posición UTR a la que se fije:

- Cuando IRPs se une al extremo 5' IRE de la ferritina, ferroportina o ALAS, disminuye la síntesis de los mismos.
- Cuando IRPs se une al extremo 3' de transcriptores tales como TfR o DMT1, la vida media del ARNm se prolonga y se incrementa la síntesis de ambos.

El sistema IRE-IRP permite a las células regular de forma coordinada la biosíntesis de las proteínas involucradas en la absorción y almacenamiento de hierro (ferritina, TfR, DMT1, ferroportina y la forma específica eirtroide del enzima delta-aminolevulinato ácido sintetasa [eALAS]), durante las variaciones fisiológicas de su biodisponibilidad. El efecto neto en el estado de sobrecarga de hierro está caracterizado por el incremento en la producción de ferritina, lo que permite un adecuado almacenamiento, y un descenso de la producción de TfR para minimizar la absorción de hierro. Estos cambios son revertidos en la situación de déficit de hierro, que se caracteriza por la reducción de la síntesis de ferritina y elevación de la del TfR (*Andrews, 2008*). Sin embargo, se ha demostrado que el HIF-2 alfa que tiene un 5' UTR IRE está específicamente controlado por IRP1 (*Anderson, 2013; Cazzola 2013*).

1.1.2.5. Proteína HFE

La proteína HFE es el producto del gen HFE del brazo corto del cromosoma 6, que se expresa ubicuamente a niveles bajos, pero en niveles altos en los hepatocitos. La mutación en este gen es el responsable de la mayoría de los casos de hemocromatosis hereditaria. La proteína HFE forma un complejo con el TfR, en donde se desconoce cuál es su función aunque la Tf diférrica compite por esta unión. Adicionalmente, la función del complejo HFE-TfR está ligada a la respuesta de la hepcidina al hierro disponible y como ha sido descrito, pacientes con hemocromatosis debido a la mutación del gen HFE presentan bajos niveles de hepcidina y no responden a la terapia con hierro oral.

HFEes también capaz de unirse a TFR2, gen mutado en la hemocromatosis hereditaria tipo 3, por lo que se considera que pueda ser un sensor del nivel de saturación de la Tf.

1.1.2.6. Receptor de transferrina 2 (TfR2)

TfR2 es un miembro de la familia TfR y homólogo de TfR1, pero no tiene elementos de respuesta al hierro (IRE) y tiene más baja afinidad por la Tf que TfR1. TfR puede unir Tf diférrica y HFE, siendo considerado un sensor del nivel de saturación de la Tf. Modelos animales sugieren que TfR2 modula la producción eritrocitaria mediante la sensibilidad de los eritroblastos a la eritropoyetina, de acuerdo con la disponibilidad de hierro (*Nai, 2015*). La mutación del gen TfR2 es responsable de una forma de hemocromatosis hereditaria.

1.1.2.7. Hemojuvelina (HJV)

HJV es una proteína GPI que regula la producción de hepcidina. La mutación del gen HJV es responsable de la variante común de hemocromatosis juvenil. Se encuentra en una forma asociada a la membrana y una forma soluble con efectos opuestos sobre la activación de la hepcidina. HJV asociada a membrana funciona como correceptor de BMPs y está involucrada en la activación de la hepcidina, mientras que HJV soluble es producida por la escisión en hipoxia y en situaciones de déficit de hierro y desciende el nivel de hepcidina. En el déficit de hierro, HJV es también escindida por la serin-proteasa transmembrana TMPRSS6 (*Silvestri, 2008*).

1.1.2.8. Transportador duodenal del hierro

La DMT1 parece la principal vía de absorción del hierro desde la luz intestinal. Se trata de un transportador de metales pesados (hierro, Cu, Zn, Pb) y se distribuye ampliamente, sobre todo, a nivel del duodeno proximal. La expresión de la isoforma que contiene un IRE (Nramp 2 isoforma D) se incrementa específicamente en la dieta con déficit de hierro y en la hipoxia intestinal local, a través de la acción del HIF-2alpha, incrementando su expresión en la membrana apical de los enterocitos.

1.1.2.9. Citocromo b duodenal

La Dcytb es una reductasa de membrana que facilita la absorción de hierro en su estado ferroso (Fe²⁺) desde la luz intestinal. Como DMT1 es regulado por HIF-2alfa.

1.1.2.10. Exportadores de hierro

Una vez que el hierro es absorbido, debe ser exportado desde la membrana basolateral de la célula a la circulación. Igualmente, el hierro de los macrófagos reciclado desde las células de la serie roja, debe ser también exportado a la circulación.

Ferroportina

La ferroportina es una proteína codificada por el gen localizado 2q32, que se encuentra en las células placentarias, enterocitos duodenales, macrófagos y hepatocitos. Es el mayor exportador de hierro: transporta hierro de la madre al feto, transfiere hierro absorbido de los enterocitos a la circulación, y permite a los macrófagos devolver a la circulación el hierro reciclado de los

eritrocitos senescentes. La función de la ferroportina es regulada a nivel post-transcripcional a través de su interacción con la hepcidina (Zhang, 2011). Cuando se incrementan los niveles de hepcidina, esta se une a la ferroportina e induce su internalización en la célula y su degradación lisosomal, con la consiguiente reducción en la cantidad de hierro liberado a la circulación por los enterocitos y los macrófagos. Sin embargo, el hierro y la eritrofagocitosis, a través del incremento del heme, estimulan la transcripción de la ferroportina.

La mutación de la ferroportina se ha detectado en una forma autosómica dominante de hemocromatosis hereditaria denominada enfermedad de la ferroportina.

Hefastina

La hefastina presenta homología con la ceruloplasmina pero se localiza a nivel intestinal. Se trata de una ferroxidasa que reduce el hierro férrico (Fe^{3+}) a hierro ferroso (Fe^{2+}) y coopera con la ferroportina para exportar hierro a la transferrina.

Exportador heme

El receptor del virus de la leucemia felina, subgrupo C (FLVCR) se ha sugerido que protege a las células eritroides de la toxicidad del heme citoplasmático libre. En modelos animales, la alteración de esta proteína provoca la pérdida de progenitores eritroides y su inhibición en las células de eritroleucemia humana disminuye la exportación de heme y afecta a la maduración eritroide (Jenkitkasemwong, 2015)

SLC39A14

El SLC39A14 perteneciente a la familia de los transportadores de iones metálicos está involucrado en el transporte del hierro no unido a transferrina (NTBI) absorbido en los hepatocitos y en las células acinares pancreáticas.

1.1.2.11. Hecpidina

Reactante de fase aguda producido en muchos tejidos, principalmente en el hígado, con actividad intrínseca antimicrobiana (Drakesmith, 2012). Los niveles de hepcidina se incrementan en respuesta al incremento de los niveles de hierro en el organismo, inflamación, infección, endotoxinas y p53. Los niveles de hepcidina descienden debido a la hipoxia, anemia, déficit de hierro, eritropoyesis ineficaz severa y, por incremento de los niveles de eritropoyetina o del factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15) (Piperno, 2011). En modelos animales, también se ha demostrado su regulación por una vía transferrina dependiente .

La mutación de hepcidina es responsable de formas juveniles de hemocromatosis.

Los niveles de hepcidina medidos en la población general en dos estudios han demostrado: mayor estabilidad de los niveles en hombres que en mujeres por rango de edad (más bajos en mujeres

jóvenes y más altos en mujeres mayores); incremento diurno de los niveles, aunque sin confirmarse la existencia de un ritmo circadiano; existencia de una fuerte correlación con los niveles de ferritina y menor con la proteína C reactiva (PCR) y la capacidad total de fijación del hierro (TIBC) en el hombre, y con la TIBC, alanina aminotransferasa y filtrado glomerular (FG) en la mujer. Sin embargo, al no disponerse aún de un ensayo estandarizado para su determinación, no es posible su aplicación clínica.

Aunque la base genética de las variaciones de los niveles de hepcidina se desconoce, sí se ha confirmado que se correlacionan directamente con los niveles de ferritina sérica en sujetos sanos y fueron más bajos en el déficit de hierro.

La alfa2macroglobulina podría ser el transportador de la hepcidina en sangre.

La respuesta de la hepcidina para incrementar el hierro en el plasma o tejidos es mediada por BMP, requiere hemojuvelina como correceptor de BMP y es SMAD dependiente (*Finberg, 2013*).

El incremento de la producción de hepcidina en la inflamación es mediada por el lipopolisacárido, IL-6 y IL-1 y también ocurre después de la absorción de una cantidad suficiente de hierro como para incrementar la saturación de la Tf de forma aguda. Estas observaciones sugieren que la hepcidina tiene un papel regulador negativo de la absorción intestinal del hierro y de la liberación de éste por los macrófagos, por interacción e inactivación de la ferroportina.

La hepcidina parece jugar también un importante papel en la patogénesis de la anemia de la enfermedad crónica, y su deficiencia o inapropiada producción explicaría la patogénesis de la sobrecarga de hierro en la hemocromatosis hereditaria. En modelos animales preliminares, la hemorragia o la administración de eritropoyetina permiten la liberación de un factor eritroblástico denominado eritroferona (ERFE), que actúa directamente sobre los hepatocitos provocando la supresión de la hepcidina. Durante el incremento de la actividad eritropoyética. Asimismo, se sugiere que la hepcidina, interaccionando con la ferroportina, tiene la función de modular la respuesta inflamatoria aguda en modelos animales.

Sensibilidad al hierro y vía de activación

La vía que involucra a la hepcidina es compleja y no se conoce completamente. En la regulación transcripcional interviene el nivel de hierro en sangre. En la membrana del hepatocito hay un sistema multiproteína que incluye a BMPs y sus receptores, así como otras proteínas, que sirve de sensor del nivel de hierro en la sangre para el hepatocito. Esta vía de las proteínas BMP regula otros procesos del organismo, como embriogénesis, remodelación y formación ósea, etc.

El modelo propuesto sería (*Ganz, 2011; Kautz, 2014*): BMP6 en situación de sobrecarga de hierro activa su propio receptor (BMPR) en presencia del correceptor de HJV. La señal de transducción

de BMPs ocurre a través de proteínas SMAD. El complejo HFE-TFR2 se forma en presencia del incremento de Tf diférrica que coopera con la vía BMP-HJV-SMAD para la activación de la hepcidina.

Las citocinas inflamatorias, especialmente IL-6 (también IL-1beta) activan la transcripción a través de la interacción con el receptor de IL-6 y la señal de transducción a través de STAT.

1.1.2.12. Gen TMPRSS6 y matriptasa-2

Es el más potente inhibidor de la expresión de la hepcidina es la matriptasa-2, serin-proteasa transmembrana tipo 2 codificada por el gen TMPRSS6. La matriptasa-2 ejerce su regulación por escisión de la hemojuvelina, una proteína que normalmente promueve la expresión de hepcidina. Las mutaciones en el TMPRSS6 han sido asociadas a la anemia ferropénica refractaria al hierro (IRIDA).

1.2. DEFICIT DE HIERRO Y ANEMIA FERROPÉNICA

1.2.1. PREVALENCIA DEL DÉFICIT DE HIERRO Y LA ANEMIA FERROPÉNICA

En 2010, la prevalencia mundial de la anemia se estimó en un 32.9% (2.200 millones), y el déficit de hierro fue la causa más frecuente de anemia, como ha sido confirmado por el análisis de estudios sobre carga de enfermedad en 187 países desde 1990 a 2010 (*Kassebaum* 2014). El déficit de hierro afecta a más de 2.000 millones de personas (*Mc Lean E*, 2009). La prevalencia del déficit de hierro en el mundo es dos veces mayor que la prevalencia de la anemia ferropénica.

Los datos procedentes de la tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud de Estados Unidos (NHANES III; 1988-1994) indicaban que la anemia ferropénica estaba presente en el 1-2% de los adultos y en el 3-5% de las mujeres en edad fértil. El déficit de hierro sin anemia era más frecuente, afectando a un 11% de las mujeres (sobre todo premenopaúsicas) y un 4% de los hombres. En este estudio, la prevalencia de la anemia ferropénica fue significativamente más alta con la edad, afectando a un 12-27% de los mayores de 65 años (*Price*, 2011). Según una revisión sistemática de la literatura, el rango de prevalencia de anemia en ancianos varía desde 2.9 y 51% en los varones y desde 3.3 y 41% en las mujeres. Mientras que el riesgo de anemia es alto en los centros geriátricos, los rangos de prevalencia más alta se han notificado en los ancianos hospitalizados (*Guralnik*, 2004,15).

La prevalencia del déficit de hierro en ausencia de suplementación de la dieta es de aproximadamente el 40% en la edad preescolar, 30% en mujeres premenopaúsicas y 38% en

mujeres embarazadas. Estos resultados muestran el incremento de las necesidades fisiológicas en determinados periodos de la vida y en función del sexo. Por tanto, en estos grupos, además de los adolescentes que también presentan un incremento de las necesidades fisiológicas, la presencia de anemia ferropénica no es debida a una condición patológica subyacente. Sin embargo, una respuesta incompleta a la suplementación con hierro requiere estudios específicos de las múltiples causas patológicas de anemia.

En países en vías de desarrollo el déficit de hierro y la anemia ferropénica son debidas al déficit de la ingesta, las pérdidas de sangre por parásitos intestinales o ambos. En países desarrollados, las dietas restrictivas en hierro (ej: dietas vegetarianas) y condiciones clínicas patológicas (ej: sangrado digestivo crónico, malabsorción) son las causas más comunes. Paradójicamente, parece más difícil reducir la prevalencia de la anemia ferropénica en los países desarrollados debido a la alta prevalencia de déficit de hierro en los adultos mayores de 65 años, (*Camaschella*, 2015).

Por tanto, el déficit de hierro y la anemia ferropénica constituyen un problema importante de salud mundial y representan una condición clínica habitual en la práctica asistencial.

1.2.2. DEFINICIÓN DE DÉFICIT DE HIERRO Y ANEMIA FERROPÉNICA

1.2.2.1. Anemia

Se han propuesto diferentes cifras para definir la anemia según el contexto en el que iban a ser utilizadas:

Criterios utilizados en el contexto de los estudios de nutrición internacionales según la Organización Mundial de la salud (OMS): Hemoglobina (Hb) <13 g/dL hombres; Hb <12 g/dL mujeres. Estos criterios se basaron en datos sobre poblaciones que no incluían individuos con edades superiores a los 65 años y podría o no ser aplicable a los adultos mayores (11), (*Beutler* 2006,12).).

Criterios de Terminología Común para efectos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) utilizados para la evaluación de la anemia como complicación del tratamiento quimioterápico en pacientes con neoplasias malignas: Hb <14 g/dL hombres; Hb <12 g/dL mujeres.

Criterios según sexo, edad y raza según la base de datos de los estudios NHANES III y Scripps-Kaiser

En la práctica clínica habitual se suelen emplear las cifras de Hb inferior a 12 y 13 g/dL como definitorias de anemia en mujeres y varones respectivamente.

1.2.2.2. Déficit de hierro

La reducción de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis es la principal causa de anemia arregenerativa. Existen dos motivos fundamentales de eritropoyesis ineficaz por restricción de hierro:

Déficit absoluto de hierro

En sujetos con déficit absoluto de hierro, los depósitos en la médula ósea y otras partes del sistema monocito-macrófago en el hígado y bazo están ausentes, lo que limita la producción de hemoglobina y la eritropoyesis habitual o situaciones que requieran un incremento de ésta.

Déficit funcional de hierro

El déficit funcional de hierro es un estado en el cual la disponibilidad de hierro es insuficiente para la incorporación de éste en los precursores eritroides coexistiendo con unos depósitos de hierro normales o aumentados (*Goodnough*, 2010; *Thomas*, 2013). Esta situación se produce más frecuentemente en:

-Anemia de la inflamación o de la enfermedad crónica: en estas condiciones existe un bloqueo de la liberación de hierro desde los macrófagos a la circulación inducido por la hepcidina, disminuyendo la disponibilidad del hierro para la eritropoyesis. Afecta fundamentalmente a pacientes con infección, inflamación o enfermedad maligna.

-Tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs): en sujetos normales, así como en la enfermedad renal crónica o malignidad, el suministro del hierro corporal disponible puede ser insuficiente para liberar hierro rápidamente y satisfacer el requerimiento de la eritropoyesis inducida por los AEEs.

1.2.3. CAUSAS DEL DÉFICIT DE HIERRO Y ANEMIA

La ferropenia y la anemia ferropénica aparecen cuando el aporte de hierro es insuficiente para compensar los requerimientos de los precursores eritroides. Esta situación puede producirse por una pérdida sanguínea, un aumento de los requerimientos de hierro o un aporte insuficiente. El diagnóstico de una anemia ferropénica o de una ferropenia aislada (sin anemia) debe incluir la investigación adecuada de las causas subyacentes ya que pueden constituir la presentación inicial de otras de patologías graves.

1.2.3.1. Pérdida de sangre

La pérdida de sangre es la causa principal de anemia ferropénica. En los países en vías de desarrollo, la nematodosis intestinal por anquilostomas que provoca un sangrado intestinal crónico es la causa más común de ferropenia. En los países desarrollados, las pérdidas gastrointestinales no parasitarias constituyen la causa más frecuente en varones adultos y mujeres postmenopausicas. En estos pacientes la endoscopia digestiva identifica una lesión sangrante hasta en el 60% de los casos. Varios estudios confirman que la hemorragia digestiva oculta debe ser la primera causa a considerar como responsable de la anemia ferropénica, para descartar un proceso maligno oculto con lesión sangrante, incluso cuando pueda existir una explicación aparente como la disminución de la absorción intestinal del hierro o una dieta insuficiente:

- En el estudio NAHNES I, los hombres y las mujeres postmenopáusicas con anemia ferropénica presentaron un incremento del riesgo relativo del 31% (IC 95%, 9-107) de ser diagnosticados de una neoplasia maligna gastrointestinal en los dos años siguientes (Ioannou, 2014).
- En un estudio de 148 pacientes consecutivos con anemia ferropénica, 18 pacientes (12%), fueron diagnosticados de un tumor maligno. Mediante el análisis multivariante, la odds ratio para la presencia de malignidad en un paciente con ferritina sérica < 10 mcg/L y LDH > 250 u/L, comparado con pacientes que presentaban ferritina sérica >10 y LDH <250 , fue de 74 (IC 95%, 7-776).

El sangrado menstrual es la causa más común de ferropenia en las mujeres premenopausicas. Otras causas menos patentes de pérdidas sanguíneas como la donación voluntaria de sangre, el postoperatorio por reposición insuficiente de las pérdidas mediante transfusión o la anemia iatrogénica secundaria a extracciones masivas en el curso de una enfermedad complicada, pueden llegar a desencadenar una anemia ferropénica.

1.2.3.2. Malabsorción.

Aproximadamente el 5% de los pacientes con anemia ferropénica derivados a la atención especializada presentan una enfermedad celíaca subclínica y este porcentaje es aún mayor entre los pacientes con anemia ferropénica sin respuesta a hierro oral. A la anemia, en estos pacientes, contribuyen la malabsorción debida a la atrofia de las vellosidades intestinales y el componente inflamatorio de la enfermedad y, quizás también, un sangrado intestinal.

La absorción adecuada del hierro necesita una secreción gástrica normal para reducir y solubilizar el hierro de la dieta. Por tanto, la absorción del hierro está disminuida en acloridia. La atrofia gástrica autoinmune es otra de las causas comunes de anemia ferropénica. La erradicación del *Helicobacter pylori*, en pacientes infectados con anemia ferropénica refractaria consigue una

respuesta apropiada al tratamiento con hierro oral y la normalización de los niveles de hemoglobina, sin que se conozca si el *H. pylori* causa o contribuye a la anemia ferropénica. En un estudio de pacientes con anemia ferropénica, el 100% de los pacientes con enfermedad celíaca fueron refractarios a la terapia con hierro oral, el 70% de los pacientes con gastritis atrófica autoinmune y el 68% de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* (*Hershko*, 2005). Además del déficit de hierro en la etiopatogenia de la anemia, también se describe un componente de anemia crónica inflamatoria en algunos individuos (*Harper*, 2007).

Estas patologías deben considerarse en los pacientes con anemia ferropénica, en particular en aquellos sin respuesta a la terapia con hierro oral.

Una causa cada vez más prevalente de malabsorción del hierro es la ocasionada por la cirugía bariátrica por obesidad mórbida, principalmente el *bypass* gástrico duodenal que excluye el duodeno (principal lugar de absorción de hierro) y disminuye la disponibilidad de ácido gástrico.

1.2.3.3. Aporte insuficiente

Una causa de déficit de hierro que merece atención es la resultante de la ingesta inadecuada en recién nacidos y niños pequeños. Ocurre en el 20-40% de los niños en los cuales la leche de vaca o una fórmula no suplementada es la única fuente de alimentación. Varios factores actúan de forma sinérgica: el bajo contenido en hierro de la leche de vaca, la inhibición de la absorción debido al calcio y las proteínas de la leche y la pérdida sanguínea asociada al consumo de leche de vaca.

Como se ha indicado, la anemia ferropénica es común en los periodos en los que se precisa un mayor aporte que no es proporcionado por la dieta habitual como ocurre con frecuencia durante el embarazo, la lactancia y en los primeros años de vida.

1.2.3.4. Otras causas

Otras causas menos frecuentes de déficit de hierro son:

Hemólisis intravascular

Debido a la hemoglobinuria y hemosiderinuria en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna y destrucción de los hematíes en pacientes con patología cardíaca (portadores de prótesis valvulares malfuncionantes, parches cardiovasculares o mixomas intracardiacos)

Hemosiderosis pulmonar

Debido al déficit funcional de hierro, a pesar de la presencia de macrófagos cargados de hierro en el esputo y las biopsias pulmonares, no disponible para su utilización por los precursores eritroides.

Pacientes en hemodialisis y tratamiento con eritropoyetina (EPO)

La respuesta al tratamiento con EPO en la anemia de la enfermedad renal crónica provoca ferropenia porque los requerimientos generados no son cubiertos con la movilización de los depósitos del paciente. Además, los pacientes en hemodiálisis tiene una media de pérdidas de 2 g de hierro/año, debido principalmente a las determinaciones analíticas repetidas y a las pérdidas por los sistemas de hemodiálisis

Deficiencia congénita de hierro

Se han descrito familias con anemia ferropénica que no responde a la terapia con hierro oral y, solo parcialmente a la terapia con hierro parenteral, están ocasionadas por mutaciones en proteínas del metabolismo del hierro:

-Anemia ferropénica refractaria a hierro (IRIDA): mutación recesiva del gen TMPRSS6 que codifica la serin-proteasa transmembrana tipo II, proteína sintetizada en el hígado que regula la expresión de la hepcidina. Los individuos afectados presentan anemia ferropénica con niveles urinarios de hepcidina anormalmente elevados.

-Defectos genéticos del transportador de hierro 1 (DMT1) asociado con defectos en la absorción y utilización del hierro.

1.2.4. ESTADIOS DE DÉFICIT DE HIERRO Y ANEMIA

1.2.4.1. Contenido normal de hierro en el cuerpo

La cantidad total de hierro en el organismo es de 3 a 4 g y se distribuye de la siguiente forma:

- Hemoglobina en lo glóbulos rojos y precursores (2.5 g aproximadamente)
- Proteínas que contienen hierro: mioglobina, citocromos, catalasa (400 mg)
- Hierro unido a la transferrina plasmática (3 a 7 mg)
- Hierro almacenado en forma de ferritina o hemosiderina

Los depósitos de hierro en un hombre adulto son aproximadamente de 10 mg/Kg y se encuentran principalmente en el hígado, bazo y medula ósea. Las mujeres adultas tienen menor cantidad de hierro almacenado, dependiendo de la cuantía de las menstruaciones, embarazos, partos, lactancia e ingesta de hierro.

Para niveles de ferritina en el rango 20 a 300 ng/mL, existe una relación cuantitativa directa entre la concentración de ferritina y los depósitos de hierro.

Depósitos de hierro (mg)= (8 a 10) x ferritina (ng/mL).

1.2.4.2. Depleción progresiva de hierro

Las manifestaciones del déficit de hierro ocurren en varios estadios (*Camaschella,2015; Cook, 1989*). En el primer estadio, puede haber una depleción completa de los depósitos de hierro sin anemia. El pool de hierro almacenado, consistente principalmente en ferritina y hemosiderina dentro del sistema monocito-macrófago localizado en la médula ósea, hígado y bazo, contiene aproximadamente de 0.8 a 1.0 g de hierro en el hombre y la mitad de este valor en la mujer. El pool de hierro almacenado puede considerarse como una reserva de hierro para utilizarse cuando es necesario un incremento de la síntesis de hemoglobina, en situaciones tales como la hemorragia aguda, el crecimiento en los niños y adolescentes, el embarazo, la lactancia y en respuesta al tratamiento con EPO. Una vez deplecionados estos depósitos, existe todavía hierro presente en el organismo dentro de un pool de hierro “lábil” constituido por el recambio de los hematíes que permite la síntesis normal de hemoglobina, aunque el paciente es ahora vulnerable a la anemia si se producen otras pérdidas de hierro. Algunos sujetos con niveles de ferritina sérica extremadamente bajos, pero sin anemia, pueden tener síntomas de fatiga o muestran disminución de la tolerancia al ejercicio.

Las pérdidas adicionales de hierro provocan anemia, inicialmente normocítica con un número absoluto de reticulocitos normales. Los hallazgos comunes de laboratorio en este estadio incluyen:

- Niveles bajos de ferritina y hierro sérico
- Incremento de niveles de transferrina (capacidad total de fijación de hierro, TIBC)
- Bajo porcentaje de saturación de transferrina
- Incremento de la capacidad fijación de hierro no saturada (UIBC= TIBC-hierro)

Un déficit aún mayor de hierro provoca anemia hipocrómica (hemoglobina corpuscular media baja) y microcítica (volumen corpuscular medio bajo) por eritropoyesis con déficit de hierro.

1.2.4.3. Respuesta de la médula ósea y eritropoyetina

Observaciones clínicas demuestran que el déficit de hierro y, por tanto, déficit del grupo hemo, provoca una disminución de la síntesis de globina, hipocromía y microcitosis de los hematíes circulantes y anemia hipoproliferativa. Los modelos animales confirman que la proteínquinasa denominada inhibidor traslacional regulado por hemo (HRI) parece ser la conexión clave del balance entre la síntesis de hemo y globina. En presencia de déficit de hierro/ hemo, HRI fosforila

la subunidad alfa del factor de iniciación traslacional eIF2, de forma que el eIF2alfa proteinquinasa regula la síntesis de globina.

La concentración de eritropoyetina está adecuadamente elevada en la anemia ferropénica, pero el número absoluto de reticulocitos habitualmente no está incrementado debido al déficit de hierro, específicamente a una reducción en el hierro plasmático unido a transferrina, que es limitante para la eritropoyesis.

1.2.4.4. Cambios en el metabolismo del hierro.

La síntesis de hepcidina, el principal regulador de la homeostasis del hierro, está suprimida en la anemia ferropénica. En la anemia ferropénica no complicada ambos, la anemia *per se* y la ausencia de los depósitos de hierro aportan una señal para detener la producción de hepcidina, proteína sintetizada en el hígado que funciona como el principal regulador del balance de hierro. La ausencia de hepcidina incrementa la absorción gastrointestinal de hierro y la liberación del hierro almacenado en los macrófagos.

1.2.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El Síndrome de Plummer-Vinson o Patterson-Kelly (disfagia, membranas esofágicas y glositis atrófica con anemia ferropénica), coiloniquia (uñas en cuchara), clorosis y escleras azules, características del déficit prolongado de hierro en las primeras décadas del siglo XX, prácticamente no se observa en la actualidad. Los síntomas en adultos con anemia ferropénica que se presentan en la práctica clínica habitual, son principalmente debidos a la anemia e incluyen astenia, cefalea, irritabilidad y varios grados de fatiga e intolerancia al ejercicio. Sin embargo, muchos pacientes están asintomáticos y reconocen que padecieron fatiga, astenia, intolerancia al ejercicio y/o pica sólo después de la recuperación de la anemia tras el tratamiento con hierro. Los mismos síntomas pueden también estar presentes en pacientes con niveles extremadamente bajos de ferritina sérica en ausencia de anemia.

1.2.5.1. Presentación “clásica”

Se correspondería con una mujer múltipara en la cuarta década, con fatiga, astenia y pérdida crónica de sangre por menometrorragias, con los siguientes hallazgos de laboratorio:

- Anemia con volumen corpuscular (VCM) hemoglobina corpuscular media (HCM) bajos, con hematíes hipocrómicos y microcíticos en el frotis sanguíneo.

- Perfil de hierro con niveles séricos de hierro bajos y capacidad total de fijación de hierro (TIBC, transferrina) elevadas, índice de saturación de transferrina bajo y ferritina plasmática disminuida.
- Médula ósea con ausencia de depósitos de hierro objetivado en el aspirado de médula ósea con tinción Azul Prusia, (*gold standard* para la estimación de los depósitos de hierro).
- Respuesta rápida al tratamiento con hierro oral, con reticulocitosis seguido de elevación de la concentración de hemoglobina y el hematocrito.

La realidad actual en los países desarrollados, es que la presentación clásica es infrecuente y el diagnóstico y manejo de la anemia ferropénica es habitualmente más complicado. Así por ejemplo, la mayoría de los pacientes en EEUU con anemia ferropénica, tienen índices hemáticos y frotis sanguíneos relativamente normales. En ancianos, la anemia ferropénica tiene un inicio insidioso y se presenta con síntomas relacionados con la exacerbación de su comorbilidad (incremento de disnea en la insuficiencia cardiaca, angina en la enfermedad coronaria, incremento de la confusión en pacientes con demencia, etc).

1.2.5.2. Otros síntomas y signos

Pica y pagofagia:

La pica hace referencia a la apetencia por sustancias que no son alimentos, tales como barro, papel o tierra. La pagofagia o pica por el hielo se considera bastante específico del déficit de hierro, puede estar presente en pacientes sin anemia y que responden a la terapia con hierro, incluso antes del incremento de la hemoglobina.

Orina de color remolacha:

Se trata de una manifestación común en el déficit de hierro, en la cual la ingestión de remolacha provoca la excreción de orina roja. Este fenómeno ocurre en un 10-14% de la población normal y en un 50-80% de los pacientes con déficit de hierro, debido al incremento de la absorción intestinal y excreción del pigmento rojizo betalaina presente en la remolacha que es decolorado por iones férricos no disponibles en el déficit de hierro.

Síndrome de piernas inquietas:

El déficit de hierro es una de las causas más comunes del síndrome de piernas inquietas (RLS), que cursa como disconfort en las piernas sólo en reposo que mejora inmediatamente con el movimiento. Según algunos estudios, su prevalencia en pacientes con anemia ferropénica es hasta del 24%, nueve veces mayor que en la población general (*Allen, 2013*).

1.2.6. ESTIMACIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO

1.2.6.1. Ferritina sérica o plasmática

El nivel sérico o plasmático de ferritina es un excelente indicador de los depósitos de hierro en adultos sanos y ha sustituido la evaluación de los depósitos de hierro en la médula ósea como prueba *gold standard* para el diagnóstico del déficit de hierro en la mayoría de los pacientes. (Fairbanks,1990). En sujetos sanos se consideran rangos normales de ferritina de 40-200 ng/mL. No existe otra situación clínica diferente del déficit de hierro en la que los niveles de ferritina se sitúen por debajo de los límites normales (Finch, 1986; Zanella, 1989). Por ello, todos los pacientes con niveles de ferritina menores de 10-15 ng/mL tienen déficit de hierro, con una sensibilidad del 59% y especificidad del 99% (Guyat, 1992).

Los principales inconvenientes de la ferritina para la estimación de los depósitos de hierro son su baja sensibilidad y las variaciones debidas a estados inflamatorios.

En un estudio se objetivó que el 25% de las mujeres con ausencia total de los depósitos de hierro en la médula ósea tuvieron niveles de ferritina >15ng/mL (Hallberg, 1993), por lo que un punto de corte más elevado sería más apropiado para la deficiencia de hierro. Siempre y cuando un paciente anémico no padezca además un proceso infeccioso o inflamatorio, un punto de corte de 30ng/mL mejora la eficiencia diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad del 92 y 98% respectivamente, mientras que un punto de corte de 41 ng/mL tiene una sensibilidad y especificidad del 98 y 98% respectivamente (Punnonen, 1997; Mast, 1998).

En un estudio de mujeres embarazadas, los niveles séricos de ferritina <30 ng/mL fue el mejor indicador individual de disminución de los depósitos de hierro (Van den Broek, 1998); utilizado como test de screening para el déficit de hierro tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 85%, mientras que el nivel sérico de hierro y el porcentaje de saturación de TIBC tuvieron una precisión diagnóstica menor. Asimismo, los niveles séricos de transferrina en las embarazadas se encuentran frecuentemente elevados en ausencia de déficit de hierro (Bridges, 1995).

La ferritina es un reactante de fase aguda por lo que se encuentra elevado en la enfermedad hepática, infección, inflamación y malignidad. La síntesis y liberación de ferritina por las células hepáticas es incrementada directamente por citocinas inflamatorias tales como IL-1 y el factor de necrosis tumoral (Tran, 1997). El efecto de la inflamación eleva por tres aproximadamente los niveles séricos de ferritina. (Cook, 2003). Por ello, pacientes con artritis reumatoide, anemia inflamatoria crónica o anemia asociada a insuficiencia cardiaca, pueden presentar niveles falsamente elevados de ferritina. Una regla útil en tales pacientes es dividir la concentración sérica

de ferritina por tres; un resultado < 20 sugiere déficit de hierro concomitante. En un estudio de pacientes anémicos con artritis reumatoide, los niveles séricos de ferritina 60 ng/dL tuvieron una precisión diagnóstica del 83% para predecir la respuesta al tratamiento. Sin embargo, los cambios en los niveles de ferritina en los estados inflamatorios pueden ser muy variables.

En el adulto mayor (*Carmel, 2008*), mientras un bajo nivel de ferritina sérica indica déficit de hierro independientemente de la edad del paciente ($<12 \text{ ng/dL}$), un nivel normal de ferritina en un paciente mayor no descarta necesariamente el déficit de hierro, dado que la ferritina se incrementa con la edad. Por tanto, un punto de corte más elevado para la ferritina sérica puede hacer un diagnóstico más preciso del déficit de hierro en el adulto mayor. Según un estudio en adultos mayores hospitalizados, el punto de corte óptimo para los niveles séricos de ferritina en la predicción de déficit de hierro fue 50 mcg/L (*Hoosten, 1991*).

A pesar de estas limitaciones, la ferritina sérica es superior al resto de los tests diagnósticos en la anemia ferropénica.

1.2.6.2. Hierro sérico y transferrina

En la anemia ferropénica, la concentración sérica de hierro está reducida y el nivel de transferrina (también medido como capacidad total de fijación de hierro, TIBC) elevado; este último hallazgo refleja la relación entre el hierro sérico y la expresión del gen de la transferrina en la mayoría de las células no eritroides (*Lok, 1998*). SI bajo y alto transferrina/TIBC resulta en una baja saturación de transferrina o índice de saturación de transferrina ($\text{saturación} = \text{SI/TIBC} \times 100$), frecuentemente a niveles menores de 10%, comparado con los valores normales de 25-45% (*Cook, 2003; Finch, 1982*).

La precisión de la medida de la saturación de transferrina (transferrina/TIBC) para predecir la presencia de déficit de hierro es menor que la de la concentración de ferritina sérica o plasmática (*Bridges; 1995*). El embarazo y contraceptivos orales incrementan la concentración de transferrina plasmática (*Bridges, 1995*) y, como resultado, el porcentaje de saturación puede ser bajo en estas pacientes en ausencia de déficit de hierro. En una serie, el índice de saturación de transferrina menor del 15% tuvo una sensibilidad del 80% como indicador del déficit de hierro, pero sólo una especificidad del 50-65% (*Guyatt, 1992*), un índice discriminatorio que fue inferior a la concentración de transferrina o ferritina sérica.

Un bajo SI es menos específico para el diagnóstico y también aparece en la anemia por trastorno inflamatorio crónico; en este caso, sin embargo, frecuentemente hay una reducción paralela en la TIBC, resultando en un porcentaje de saturación casi normal. A pesar de ello, aproximadamente el 20% de pacientes con anemia por trastorno inflamatorio crónico tienen saturaciones de

transferrina en el rango del déficit de hierro a causa de una incapacidad de acceder a sus depósitos normales o incrementados en la médula ósea.

1.2.6.3. Tinción de hierro en la médula ósea

El hierro en los macrófagos y precursores eritroides (sideroblastos) puede ser detectado en la médula ósea con la tinción de Perls (azul de Prusia) y se considera la prueba “gold standard” para el diagnóstico del déficit de hierro. En la anemia ferropénica, el hierro está ausente en ambos tipos celulares; en contraste, en la anemia no complicada de la enfermedad crónica, el hierro es abundante en los macrófagos pero se encuentra reducido o ausente en los precursores eritroides de la médula ósea. (Fairbanks, 1990).

Sin embargo, la biopsia de médula ósea se considera un test invasivo y caro, por lo que ha sido reemplazada en la práctica clínica por la determinación de la ferritina sérica.

1.2.6.4. Receptor soluble de la transferrina

El receptor soluble de la transferrina (sTfR) es un derivado de los precursores eritroides de la médula ósea. Proporciona una medida cuantitativa de la actividad eritropoyética total, dado que su concentración en suero es directamente proporcional al rango eritropoyético e inversamente proporcional a la disponibilidad del hierro tisular (Lok, 1998). Por ello, los pacientes con déficit de hierro generalmente tienen niveles aumentados de sTfR. A pesar de esto, el nivel de ferritina sérica es superior al sTfR para la detección del déficit de hierro. A modo de ejemplo, en una serie de 65 adultos sanos aparentemente no anémicos, fueron evaluados para la presencia de déficit oculto de hierro: 14 sujetos tuvieron un nivel de ferritina sérica <12 ng/mL, un nivel que tiene una especificidad del 100% para el déficit de hierro; los niveles séricos de sTfR estuvieron incrementados en 9 y fue normal en 5 de estos pacientes, con un porcentaje de falsos negativos del 36% en este pequeño grupo. La utilidad del sTfR es aún más bajo cuando evaluamos el estado del hierro en pacientes con anemia de la enfermedad crónica, en donde es aproximadamente tan preciso como la determinación de la capacidad total de fijación de hierro.

Los niveles de sTfR se encuentran también elevados en pacientes con incremento del rango eritropoyético (Forejnikova, 2010). En un estudio de 30 pacientes con anemia congénita, eritropoyesis ineficaz y sobrecarga de hierro, los niveles de eritropoyetina sérica, ferritina y sTfR estuvieron incrementados en 26,13 y 7 veces los valores de control, respectivamente (64). Por tanto, una elevada concentración sérica de sTfR no es tan específica para el déficit de hierro como, por ejemplo, una baja concentración de ferritina sérica (60).

1.2.6.5. Índice sTfR/ferritina

El ratio de sTfR (mg/L) y ferritina (mcg/L) o el ratio sTfR y el logaritmo (en base 10) de la concentración de la ferritina, puede resolver alguna de las limitaciones, pero no todas, de la

determinación de sTfR, y puede ser especialmente útil para estimar los depósitos de hierro en estudios epidemiológicos (*Vanoaica,2010*), y para distinguir entre la anemia ferropénica (IDA) y la anemia de la enfermedad crónica (ACD), (*Forejnikova, 2010*). El ratio es útil para esta distinción, en donde el numerador (sTfR) se incrementa en la anemia ferropénica y es normal en ACD, mientras el denominador (ferritina o logaritmo ferritina) está descendido en anemia ferropénica y es normal o se incrementa en ACD. Específicamente, un ratio sTfR/log ferritina (índice TfR -ferritina) <1 sugiere el diagnóstico de anemia de la enfermedad crónica (ACD), mientras que el ratio >2 sugiere la presencia de anemia ferropénica, (*Robb, 2004*). Pacientes con la combinación de anemia ferropénica y ACD tienen también un índice TfR- ferritina >2 .

1.2.6.6. Índices y morfología eritrocitarios

Hemoglobina

Refleja la concentración de la hemoglobina en la sangre entera. Valor normal: 12-15 g/d.

La anemia se define como un descenso de los niveles normales de hemoglobina..

Hematocrito

Refleja el volumen de sangre total que ocupan los eritrocitos circulantes, expresado en porcentaje. Valor normal: 34-46%.

Volumen corpuscular medio (VCM)

Refleja el volumen medio de los eritrocitos circulantes. Valor normal: 80-99 fL.

Permite la clasificación en anemias microcíticas, normocíticas y macrocíticas

Su valor desciende en la anemia ferropénica (VCM <80 fL), pero también en enfermedades crónicas, las hemoglobinopatías (talasemia) y la anemia siderobástica, y se ve influenciado por el almacenamiento de la muestra. Tiene alta sensibilidad en el diagnóstico de la deficiencia de hierro establecida y es útil para monitorizar el efecto del tratamiento (semanas y meses), pero no es válido para valorar cambios agudos en la disponibilidad del hierro secundarios al tratamiento por AEEs.

Hemoglobina corpuscular media (HCM)

Refleja la cantidad media de hemoglobina en los eritrocitos circulantes. Valor normal: 27-34 pg.

Permite la clasificación en anemias hipocrómicas, normocrómicas e hiperocrómicas.

Su valor desciende en la anemia ferropénica (HCM < 27 pg) precozmente, incluso antes del descenso del VCM y de que aparezca la anemia (*Woessner, 2006*), pero también en enfermedades crónicas, las hemoglobinopatías (talasemia) y la anemia siderobástica, aunque se ve menos afectado por se ve por el almacenamiento de la muestra que el VCM. Tiene alta sensibilidad en

el diagnóstico del déficit de hierro establecido y es útil para monitorizar el efecto del tratamiento (semanas y meses), pero no es válido para valorar cambios agudos en la disponibilidad del hierro secundarios al tratamiento por AEEs.

Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM)

Refleja la concentración media de hemoglobina por eritrocito circulante. Valor normal: 30-36 g/dL

Su valor desciende en las mismas condiciones que la HCM y el VCM. Valores muy bajos son característicos de la anemia ferropénica. (CHCM<31g/dL)

Ancho de distribución eritrocitaria (ADE)

Refleja la dispersión del tamaño de los eritrocitos circulantes; permite estimar el grado de anisocitosis. Valor normal: 11-14.5.

Un ADE elevado es característico de la déficit de hierro, incluso antes de que aparezca la anemia, pero también se eleva en las crisis reticulocitarias y durante la corrección de la anemia ferropénica.

A pesar de la descripción clásica de anemia ferropénica como una anemia hipocrómica y microcítica y aumento del ADE muchos pacientes con déficit de hierro en los países occidentales tendrán una morfología normal de los hematíes. Además, el hallazgo de una anemia microcítica no es patognomónica de déficit de hierro, dado que la talasemia y, menos frecuentemente, la anemia de la enfermedad crónica son las otras causas en la práctica diaria. En la anemia de la inflamación crónica un 25% de los casos presentan microcitosis y solo una cuarta parte de éstos tienen déficit de hierro

Resulta fundamental el diagnóstico diferencial entre estas entidades, previo al tratamiento con hierro, dado que muchos pacientes con talasemia y anemia de la enfermedad crónica presentan sobrecarga de hierro

Índices reticulocitarios:

Entre los parámetros reticulocitarios disponibles para el diagnóstico clínico se encuentran el volumen reticulocitario, el contenido de hemoglobina reticulocitaria y la concentración de hemoglobina reticulocitaria. Existen varios estudios que demuestran la utilidad y limitaciones de estos parámetros (68) (*Mast, 2008*).

En un screening de 210 niños, un contenido de hemoglobina reticulocitaria < 26 pg/cell fue un predictor más fuerte en el déficit de hierro y la anemia ferropénica que el hierro sérico, transferrina, saturación de transferrina, ferritina o receptor soluble de la transferrina (69), (*Brugnara 1999*).

En 32 pacientes en hemodiálisis tratados con eritropoyetina, el contenido de hemoglobina reticulocitaria < 26 pg/cell predijo la presencia de déficit de hierro con una sensibilidad y especificidad de un 100% y 80% respectivamente, y fue más precisa que la ferritina sérica, saturación de transferrina y porcentaje de células rojas hipocrómicas (70) (Fishbane, 1997)..

1.2.6.7. Otras alteraciones del hemograma

Recuento de plaquetas (RPLT)

Los valores normales de RPLT oscilan entre $150-400 \times 10^9/\text{mL}$. La deficiencia de hierro absoluta o funcional puede acompañarse de trombocitosis ($\text{RPLT} > 450 \times 10^9/\text{mL}$), como consecuencia de la estimulación moderada de la médula por la eritropoyetina liberada endógenamente en respuesta a la anemia o administrada de forma exógena. Sin embargo, el RPLT también puede incrementarse después de infecciones, cirugía mayor o traumatismo, en pacientes con neoplasias malignas, etc.

Nivel de protoporfirina de zinc en células rojas

El último paso en la biosíntesis del heme es la adición de hierro a la protoporfirina IX. Si el hierro no está disponible, el zinc (Zn) lo sustituye formando protoporfirina Zn (ZPP) que puede ser medida. Este test mide la ausencia de hierro disponible para la síntesis, pero no la causa de ésta. Por ello, el nivel de ZPP en las células rojas estará incrementado en el déficit de hierro y en la anemia de la enfermedad crónica, en la cual el hierro está presente pero atrapado en los macrófagos y no está disponible para la síntesis del heme (Zanella, 1989)..

La sensibilidad especificidad de un incremento de ZPP para el déficit de hierro en adultos es significativamente menor que la ferritina sérica (Guyatt, 1990).. La protoporfirina Zn en las células rojas está también elevada en la infección, inflamación, en la intoxicación por plomo, hemodiálisis y anemia hemolítica

1.2.7. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT ABSOLUTO DE HIERRO

La ferritina sérica o plasmática ha reemplazado la evaluación de los depósitos de hierro en la médula ósea como prueba *gold standard* para el diagnóstico del déficit absoluto de hierro en la mayoría de los pacientes (Camaschella, 2015; Fairbanks, 1990; Zanella, 1989; Finch, 1986):

- Todos los pacientes, independientemente de la presencia de enfermedad subyacente, con concentraciones de ferritina sérica menor de 10 a 15 ng/mL tienen déficit de hierro, con una sensibilidad del 59% y especificidad del 99% (50).

-Dada la baja sensibilidad de un nivel de ferritina < 15 ng/mL para el diagnóstico de déficit de hierro, un punto de corte más alto del nivel de ferritina es más apropiado. Por tanto, si una vez

confirmada la anemia se excluye infección, inflamación o enfermedad maligna, un punto de corte de 41 ng/mL mejora la eficiencia diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad del 98% (Mast, 1998; Punnonen, 1997).

- Utilizando los depósitos de hierro en la médula ósea como prueba *gold standard*, un estudio de 259 pacientes anémicos mayores de 65 años concluye, que en poblaciones con alta prevalencia de déficit de hierro, los valores de ferritina sérica >100 ng/mL reducen la probabilidad de anemia ferropénica a menos del 10% (Guyatt; 1990).

1.2.8. DIAGNÓSTICO DE FERROPENIA EN PACIENTES CON NEOPLASIAS O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En ambas circunstancias el diagnóstico de déficit de hierro se ve dificultado porque la ferritina puede estar elevada como reactante de fase aguda en el contexto del estado de inflamación crónica. Sin embargo, según las recomendaciones de las guías:

Neoplasias

Se considera que existe ferropenia si la saturación de transferrina es <20 % y la ferritina sérica es <30 ng/mL (Gilreath, 2014).

Enfermedad crónica renal

Se considera que existe ferropenia cuando la saturación de transferrina es $\leq 20\%$ y la ferritina sérica <100 ng/ml (en pacientes que no están en hemodiálisis) o <200 ng/mL en pacientes en hemodiálisis). Sin embargo, la guía KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) define ferropenia con una ferritina <30 ng/mL sin requerimientos de saturación de transferrina. Como apunta el National Institute for Health and Care excellence (NICE) del Reino Unido, el porcentaje de células hipocrómicas y el contenido de hemoglobina reticulocitaria son también útiles; sin embargo, estos parámetros no están disponibles de forma rutinaria. (Padhi, 2015).

1.2.9. DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT FUNCIONAL DE HIERRO

Cuando el rango eritropoyético se incrementa, tal como ocurre después de la pérdida de sangre significativa, las flebotomías repetidas terapéuticas o el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs), el aporte del hierro corporal (por ejemplo: absorción de hierro de alimentos o medicamento desde el tracto gastrointestinal, recirculación de hierro desde las células rojas senescentes y liberación de hierro de los depósitos corporales), aun cuando sea normal o incluso

se incrementa, la velocidad de distribución del hierro puede ser insuficiente como para satisfacer el incremento de las necesidades. Esto mitiga la respuesta eritropoyética y origina la producción de hematíes deficientes de hierro aunque se aporte una fuente adicional, tales como es las preparaciones de hierro intravenoso. Esta situación se denomina déficit funcional de hierro (FID), y frecuentemente se observa en los pacientes con anemia y enfermedad renal crónica o malignidad por el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs). En la mayoría de los casos, la respuesta a AEEs requiere una saturación de transferrina $>$ o igual al 20% y ferritina sérica $>$ o igual a 100 ng/ml. FID, por tanto, se equipara con la necesidad de suplementos de hierro cuando se administran AEEs y se demuestra en los siguientes estudios (4,5) (*Goodnough, 2010; Thomas, 2013*).

1.2.10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del déficit de hierro depende de la presentación clínica y de los valores de los índices de la serie roja, frotis sanguíneo y otros test de laboratorio.

Cuando la anemia es leve y los índices de la serie roja son normales, la anemia de la enfermedad crónica es el diagnóstico alternativo más común, en la que se incluyen la anemia de la enfermedad renal y trastornos endocrinos, tales como el hipertiroidismo e hipotiroidismo. El diagnóstico diferencial de pacientes con microcitosis e hipocromía incluye la talasemia, la anemia sideroblástica y anemia de la enfermedad inflamatoria crónica.

1.2.10.1. Talasemia

La distinción entre anemia ferropénica y talasemia está basada en:

- La historia familiar puede ser positiva para talasemia
- Los depósitos de hierro están ausentes y los niveles de ferritina sérica son bajos en el déficit de hierro, pero son normales o altos en la talasemia
- El nivel de hemoglobina A₂ está elevado en las beta talasemias, y está frecuentemente descendido en pacientes con déficit de hierro
- La producción de hematíes está muy descendida en el déficit de hierro pero relativamente mantenida o incrementada en la talasemia. Por ello, el número de hematíes es proporcionalmente bajo en el déficit de hierro pero desproporcionadamente alto en las talasemias.

1.2.10.2. Anemia sideroblástica

Las anemias sideroblásticas pueden presentar también microcitosis e hipocromía (*Bottomley, 1990*). El diagnóstico se establece por la demostración de sideroblastos en anillo contorción azul de Prusia en la médula ósea. Las formas adquiridas más comunes son la inducida por drogas, en cuyo caso el agente debería ser suspendido si es posible, y las debidas a un síndrome mielodisplásico (*Bottomley, 1990*).

1.2.10.3. Anemia de la inflamación crónica

La distinción entre anemia ferropénica y anemia de la enfermedad crónica puede ser muy dificultosa, dado que la sideremia, CTFH, saturación de transferrina, ferritina y ZPP eritrocitaria pueden ser similares en estas dos entidades..

Sin embargo, en un típico caso de anemia de la enfermedad crónica, el IS y la CTFH estarán bajas, con niveles normales o incrementados de ferritina sérica. En contraste, la CTFH está frecuentemente alta y la ferritina baja en la anemia ferropénica. La determinación del índice TfR-ferritina puede ayudar a distinguir estos dos procesos.

La evaluación en el contexto clínico es crítica, particularmente buscando una anemia por enfermedad crónica en el contexto de infección, inflamación o malignidad. La determinación de otros reactantes de fase aguda, incluido VSG, fibrinógeno en plasma y PCR, puede ser útil para sugerir la presencia de una infección o enfermedad crónica subyacente. El examen de la médula ósea puede establecer la presencia o ausencia de hierro en los macrófagos de la médula ósea y precursores eritroides y un cuidadoso ensayo terapéutico podría confirmar también la distinción entre ambas entidades.

Finalmente la determinación de la hepcidina, no disponible en la actualidad, podría ser útil en la identificación de los casos debidos a enfermedad crónica.

1.3. TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE HIERRO Y LA ANEMIA FERROPÉNICA

Todos los pacientes con anemia ferropénica y la mayoría de los pacientes con déficit de hierro sin anemia deberían ser tratados, con la intención de mejorar la sintomatología y evitar la aparición de la anemia posteriormente.

Se ha confirmado que el desarrollo de la anemia es un factor de riesgo para el aumento de la mortalidad en varias condiciones clínicas: enfermedad renal crónica, malignidad, insuficiencia

cardiaca, en el adulto mayor y en el adulto hospitalizado. Asimismo, el beneficio de la repleción de la corrección del déficit de hierro asociado a la fatiga sin anemia ha sido demostrado (*Guralnik, 2004, Ludwing, 2013*). La elección de la terapia debe ser individualizada de acuerdo con la etiología y la severidad del déficit de hierro. La elección de la preparación depende de la velocidad de desarrollo de la anemia y también de la tolerancia del paciente a las diferentes preparaciones de hierro

1.3.1. TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

La transfusión de sangre debería estar reservada a los pacientes con inestabilidad hemodinámica y/o que muestren signos de isquemia aguda de órganos.

La transfusión de 1 bolsa de 300 cc (200 mL de células rojas), aporta 200 mg de hierro e incrementa en 1 gr/dL la Hb y en 3 puntos el porcentaje el hematocrito.

Estimación del riesgo: el riesgo relativo de morbilidad severa después de una transfusión es más alto que después de la administración de hierro iv. Según la *Serious Hazards of Transfusion (2012)*, la transfusión de hematíes se asocia con eventos que causan morbilidad mayor (1: 21,413 frente a 1:200.000) en el caso del hierro iv, cuando se evita el hierro dextrano HMW (*Litton, 2013*).

1.3.2. TERAPIA CON HIERRO ORAL

Resulta un tratamiento económico y efectivo, por lo que se considera el tratamiento de primera línea. Sin embargo, existen numerosas condiciones por las que éste es pobremente tolerado o ineficaz:

- 1 Los efectos secundarios gastrointestinales son muy comunes y pueden dificultar la adherencia al tratamiento. Se estima que un 50-70% de los pacientes a quienes se les prescribió hierro oral no lo tomará por estos efectos secundarios (*Tolkien 2015*).

Los procesos que cursan con malabsorción (enfermedad celiaca, enfermedad de Whipple, síndromes de sobrecrecimiento bacteriano) pueden estar asociados a una alteración en la absorción intestinal de hierro.

El tratamiento puede prolongarse de 6 a 8 semanas para corregir la anemia y hasta 6 meses para replecionar los depósitos.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el uso de hierro oral está asociado con un empeoramiento de la enfermedad y resulta mal tolerado e ineficaz (*Gasche, 2007*).

En las situaciones de pérdida importante de sangre, tales como la hemorragia uterina, la telangiectasia hemorrágica hereditaria o bypass gástrico, la absorción de hierro, aún a dosis plenas, puede ser insuficiente para la recuperación de las pérdidas.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, especialmente los que son tratados con agentes estimulantes de la eritropoyesis, son incapaces de utilizar completamente el hierro oral administrado.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica no dializados, presentan factores que alteran la absorción de hierro oral, entre otros: uso concomitante de sales de calcio, antagonistas H₂, quelantes de fosfato, malabsorción generalizada y alteración del transporte de hierro.

El hierro oral, a diferencia del hierro parenteral, no tiene efecto sinérgico con los agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoetina) en pacientes con anemia y cáncer, con o sin tratamiento quimioterápico (*Gafter-Gvilli*, 2013; *Auerbach*, 2012).

La inducción de hepcidina mediada por la inflamación, puede provocar una absorción deficiente en sujetos con déficit de hierro. Dos terceras partes de los pacientes que no responden al tratamiento con hierro oral si lo hacen al hierro parenteral (*Bregman*, 2013).

Fallo a la terapia con hierro oral:

1-Coexistencia de enfermedad o tratamiento que interfiera la respuesta (niveles elevados de hepcidina infección, inflamación), fallo renal, tratamiento con AEEs y/o anemia asociada al cáncer, coexistencia con déficit de vit B12 y/o ácido fólico (*Bregman*; 2013).

2-Pérdida de hierro mayor de la que es posible absorber por vía oral (sangrado digestivo severo, paciente en diálisis, hemosiderosis pulmonar idiopática, telangiectasia hemorrágica hereditaria)

3-Tránsito intestinal acelerado por áreas de bypass en la región de máxima absorción del hierro.

4-Malabsorción adquirida para el hierro: el 100% de los pacientes con enfermedad celíaca, 70% de los pacientes con gastritis atrófica autoinmune y 68% de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* (*Hershko*, 2005)

5-Tratamiento concomitante con fármacos que interfieren la absorción (tetraciclinas, antiácidos, té)

6-Causas congénitas de malabsorción de hierro: anemia ferropénica resistente al hierro (IRIDA)

1.3.3. TERAPIA CON HIERRO PARENTERAL

El tratamiento con hierro parenteral ha estado relativamente restringido debido, al menos en parte, a los severos efectos secundarios (shock, anafilaxia, muerte) asociado a las primitivas preparaciones de hierro parenteral, como las de alto peso molecular (hierro dextrano). Sin embargo, hay numerosas situaciones en las cuales el uso de formulaciones de hierro intravenosas puede ser preferible (*Camaschella*, 2015):

1-En caso de intolerancia al hierro oral, dada la mejora del perfil de toxicidad de las preparaciones parenterales.

2-Excesivas pérdidas de sangre de forma crónica: si la pérdida de sangre excede la capacidad del tracto gastrointestinal para la absorción de hierro oral. La cantidad máxima estimada de hierro absorbido con preparaciones orales es 25 mg/día (9), mientras que dependiendo de la preparación utilizada, hasta 1000mg de hierro elemento pueden ser administrado mediante una única infusión de hierro intravenoso.

3-El hierro intravenoso es eficaz para pacientes no respondedores o intolerantes, según la evidencia científica disponible:

-Tratamiento de elección según las guías NCCN en la anemia inducida por quimioterapia.

-Tratamiento de elección según la guía KDIGO en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis.

Tratamiento de primera línea en Europa para la anemia ferropénica asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (*Gasche*, 2007).

5-En pacientes sometidos a cirugía de bypass gástrico y/o resección gástrica subtotal, que no disponen de la cantidad necesaria de ácido para evitar la conversión del ión férrico en hidróxido férrico insoluble. Otros procedimientos como *banding* gástrico, Y de Roux o procedimientos de derivación biliopancreática pueden presentar intolerancia al hierro oral. Además, estos pacientes presentan otras alteraciones nutricionales, por lo que la terapia intravenosa simplifica el tratamiento.

La utilización del hierro parenteral puede reducir el uso de transfusiones, evitando el riesgo asociado a éstas (*Litton*, 2013)

1.3.3.1. Indicaciones de tratamiento:

Hemorragia ginecológica, gastrointestinal y urológica:

Situaciones de sangrado mantenido, que exceden la capacidad de absorción gastrointestinal de hierro. Se ha estimado que la cantidad máxima de hierro oral absorbido es de 25mg/día (9). De acuerdo con esta cantidad, la terapia oral sola no sería capaz de suplir un sangrado crónico $\geq 25\text{ml/día}$ o los requerimientos transfusionales de 1 unidad de CH/ 8-10 días.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII):

La revisión de la literatura sugiere que un 35-90% de los adultos con EII tienen deficiencia de hierro y la anemia ferropénica es la primera causa de anemia que afecta a un 16% de pacientes ambulatorios y al 70% de los pacientes ingresados (1,35). Además, existe un componente de anemia de la inflamación crónica.

La terapia oral con hierro es mal tolerada, se asocia con empeoramiento del curso de la enfermedad y es incapaz de mejorar la eritropoyesis restrictiva de hierro mediada por la inflamación. Numerosos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de formulaciones parenterales como hierro sacarosa, hierro dextrano (LMW), ferroumoxitol y carboximaltosa férrica en pacientes con EII. (*Gasche, 2007; Camaschella, 2015?*)

Estos datos sugieren que la terapia oral intravenosa debería ser considerada en la EII y las guías europeas recomiendan el tratamiento intravenoso con hierro en las siguientes situaciones:

- pacientes con Hb $< 10\text{g/dL}$, falta de respuesta o intolerancia al hierro oral y necesidad de corregir con rapidez la anemia. Se considera una respuesta adecuada si el incremento de la Hb mayor o igual a 2g/dL o alcanza cifras normales dentro de las 4 primeras semanas de tratamiento.
- brote severo de la enfermedad
- tratamiento adyuvante con AEEs
- preferencia del paciente (*Gasche, 2007*)

Enfermedad renal crónica:

La terapia intravenosa constituye la terapia actual tanto en pacientes no dializados como en los dializados por múltiples razones, incluyendo la pérdida de sangre asociada a los procedimientos, la necesidad de unos requerimientos mínimos de hierro para la administración de AEEs y la incapacidad para la utilización del hierro oral. Están recomendados cuando los niveles de ferritina sérica están en el rango de 100 a 500 y la saturación de transferrina en el rango de 20 a 30%.

Generalmente no se obtiene respuesta si los niveles de ferritina sérica son >500 ng/mL y la saturación de transferrina $>30\%$.

Neoplasias malignas:

Numerosos estudios demuestran que, tanto en tratamiento con quimioterapia o sin ella, la terapia intravenosa con hierro tiene un efecto sinérgico con los AEEs (eritropoyetina, darbepoetina), mientras que es improbable que la terapia oral tenga este efecto. En anemia asociada al cáncer que es tratada con ESAs, los suplementos de hierro intravenoso están generalmente recomendados cuando la ferritina sérica está en el rango de 30 a 800 ng/ml y la saturación de transferrina de 20 a 50% (76). No se recomiendan cuando los niveles de ferritina sérica son > 800 ng/mL y la saturación de transferrina $> 50\%$. En el caso de pacientes que reciben quimioterapia en ausencia de AEEs los resultados son más limitados (*Gafter-Gvili, 2013*), aunque existen estudios que encuentran también resultados beneficiosos como incremento de Hb y disminución de los requerimientos transfusionales con la administración de una dosis de 1.000mg de carboximaltosa férrica en pacientes con Hb ≤ 11 g/dl y ferritina ≥ 500 . Asimismo, se demostró el beneficio en pacientes con ferritina ≥ 500 y IST < 20 y buena tolerancia, con diarrea y náuseas como principales efectos secundarios.

Insuficiencia cardiaca:

La anemia es un hallazgo frecuente y empeora la función cardiaca y los síntomas. La evidencia disponible sugiere que la terapia con hierro intravenoso mejora los síntomas en pacientes seleccionados a corto plazo, aunque aún no hay estudios de su efecto a largo plazo. (*Comin-Colet, 2013*)

Embarazo:

Debido a que el hierro oral empeora la sintomatología propia de las embarazadas (estreñimiento) y la escasa adherencia al tratamiento con hierro oral por sus efectos adversos, hasta de un 70%, existen numerosas publicaciones que demuestran la seguridad y eficacia del hierro intravenoso (*Krayenbuehl, 2011; Khalafallah, 2012*). Desde el punto de vista del neonato, la utilización de hierro iv disminuye la probabilidad de que éste presente también deficiencia de hierro, ya que este hecho no solo retrasa el crecimiento y desarrollo, sino que incrementa los problemas de comportamiento en la infancia (*Congdon, 2012*).

La seguridad y eficacia en el embarazo del hierro intravenoso ha sido mostrado en un pequeño número de ensayos y series de casos, en donde no se describieron efectos adversos graves, si bien fueron demasiado pequeños para demostrar la seguridad (*Bencaiova, 2009*) por lo que se reserva su administración al segundo y tercer trimestre de la gestación.

Anciano:

Dada la alta prevalencia de comorbilidades, enfermedad crónica renal y déficit funcional de hierro, hace que las preparaciones de hierro iv supongan un tratamiento eficaz para aquellos casos que no respondan o presenten intolerancia al tratamiento con hierro oral (*Guralnik, 2004,15*)

Quirúrgica:

La anemia perioperatoria es frecuente en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica y otras cirugías mayores. La anemia está relacionada con un aumento de la morbi-mortalidad, prolongación de la estancia hospitalaria, infecciones y una mayor probabilidad de ser transfundido. El empleo de hierro intravenoso en estos escenarios ha demostrado ser seguro y disminuir las necesidades de transfusiones alogénicas (*Bisbe 2011*)

1.3.3.2. Preparaciones disponibles:

Existe un número de formulaciones aprobadas en varios países del mundo además de la carboximaltosa férrica, que han aparecido en el siguiente orden cronológico:

Hierro dextrano:

50 mg hierro elemental/mL. Existen 2 formas, de alto peso molecular (HMW) y de bajo peso molecular (LMW)

Vía de administración: iv/im, pero se recomienda únicamente la forma iv.

Efectos adversos: 4.7%, con mayor incidencia en el caso de utilizar preparaciones HMW

Reacciones agudas a la infusión: <1%, leves y autolimitadas

Dosis máxima aprobada (mg hierro elemental): 100 mg

Dosis total de infusión: 1000 mg en una hora. LMW puede administrarse en una sola dosis, pero no hay evidencia de que dosis superiores a 1000 mg sean clínicamente útiles.

Requiere test de prueba para comprobar posibles reacciones alérgicas, tanto HMW como LMW

Premedicación: se recomienda administrar corticoesteroides en caso de asma o alergia a más de un fármaco.

Se ha demostrado su seguridad y eficacia en el embarazo, postparto, hemorragia uterina, EEI, bypass gástrico, telangetasia hemorrágica hereditaria, enfermedad renal crónica y síndrome

Gluconato férrico:

Vía de administración iv.

Dosis máxima aprobada (mg hierro elemental): 125 mg

Dosis total de infusión: no es posible la administración de la dosis total en una sola infusión, aunque la evidencia publicada sugiere que la dosis de 250 mg puede ser bien tolerada

Premedicación: no precisa

Requiere test de prueba sólo en caso de alergia a otros fármacos

Efectos adversos: reacciones leves y autolimitadas

Hierro sacarosa:

Vía de administración: iv.

Dosis máxima aprobada (mg hierro elemental): 200-300 mg

Dosis total de infusión: no es posible administrar la dosis total requerida en una sola infusión

Se ha demostrado su eficacia y seguridad en enfermedad renal crónica con o sin diálisis, EII, anemia inducida por quimioterapia, periodo postparto, bypass gástrico, hemorragia ginecológica y otras situaciones asociadas a déficit de hierro

Premedicación: no precisa

Test de prueba: requiere test de prueba solo en caso de alergia a otros fármacos

Ferumoxytol:

Vía de administración: iv. Compuesto por nano partículas de óxido de hierro supermagnéticas unidas a un carbohidrato semisintético de bajo peso molecular.

Dosis máxima (mg hierro elemental): 510 mg

Dosis total: no es posible administrar la dosis total requerida en una sola infusión

La FDA ha aprobado este fármaco para el tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica. Los efectos secundarios más importantes fueron hipotensión y reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y reacciones anafilácticas: Puede artefactar la imagen de la RMN en un periodo de 4 semanas después de la infusión. Actualmente no hay datos publicados que avalen la seguridad y la eficacia de su uso en el embarazo.

Premedicación: no precisa

Test de prueba: no requiere

Hierro isomaltosa:

Vía de administración: iv. No disponible en EEUU

Dosis máxima (mg de hierro elemental): 20 mg/kg peso

Dosis total infusión: si

Premedicación: no precisa

Test de prueba: no requiere

1.3.3.3. Cálculo de la dosis:

La dosis de hierro administrada depende del objetivo que se quiera alcanzar, es decir, la corrección de la anemia o la repleción completa de los depósitos de hierro. Generalmente, la dosis se calcula en base al peso corporal, nivel de hemoglobina basal y cantidad de hierro elemental por mL del producto. En la práctica, no hay evidencia de que dosis totales superiores a 1000 mg de hierro elemental sean clínicamente útiles, las cuales son generalmente útiles para el tratamiento de la anemia y aporta hierro adicional a los depósitos, sin originar sobrecarga de hierro.

1.3.3.4. Elección de la formulación:

Todas las preparaciones intravenosas disponibles, incluyendo carboximaltosa férrica, gluconato férrico, ferumoxytol, hierro sacarosa, hierro dextrano y hierro isomaltosa (LMW), tiene la misma eficacia en el tratamiento de la deficiencia de hierro (*Auerbach, 2015*). Las mayores diferencias se producen en el coste y en el número de vistas/ tiempo para la administración de la dosis completa.

1.3.3.5. Prevención y tratamiento de los efectos adversos:

Una revisión sistemática y un meta-análisis de 103 estudios clínicos randomizados, publicados entre 1965 y 2013, comparando hierro intravenoso con otras formulaciones (hierro oral, placebo y otras formulaciones) con la intención toda la evidencia disponible con respecto de la seguridad de las preparaciones (o formulaciones): Las conclusiones son las siguientes (*Avni, 2015*):

1-Reacciones a la infusión: Incremento significativo en el riesgo de reacciones a la infusión con hierro iv (RR 2.74; 95% CI 2,13-3.53), sin embargo no hubo un incremento del riesgo de efectos adversos que provocara interrumpir el tratamiento iv con hierro

2-Efectos adversos graves: no hubo incremento del riesgo de efectos adversos graves con hierro iv comparado con el control (RR 1.04; 95% CI 0.93-1.17).

3-Mortalidad: no hubo incremento en el riesgo de mortalidad con hierro intravenoso comparado con el control (RR 1.06; CI 0.89-1.39). No hubo muertes ni reacciones anafilácticas en ningún estudio.

4-Infección: No hubo un incremento de la incidencia de infecciones con hierro iv, independientemente del compuesto o indicación (RR 1.17; 95% CI 0.83-1,65).

Reacciones anafilácticas:

Los pacientes con historia de alergia o múltiples alergias pueden tener un incremento del riesgo de reacciones de tipo anafilácticas con hierro dextrano HMW, pero no se han descrito con preparaciones de dextrano LMW , ferumoxitol, hierro sacarosa ni gluconato férrico (Avni, 2015)..

-Los efectos sistémicos del hierro incluyen fiebre autolimitada, artralgias y mialgias, normalmente en las 24 horas después de la infusión, y puede mejorar administrando AINES.

-En pacientes diagnosticados de artropatías inflamatorias (artritis reumatoide) puede desencadenarse un brote de artritis, y puede minimizarse administrando metilprednisolona 125 mg iv seguido de prednisona 1 mg/Kg peso/24 horas x 4 días.

-Aproximadamente un 0.5-1% pacientes se quejan de artralgias, mialgias o *flushing* sin hipotensión, taquipnea, taquicardia, estridor o edema periorbitario asociado (Auerbach, 2010). Después de desaparecer la sintomatología, se puede reiniciar el tratamiento y raramente recurren los síntomas. El uso empírico de corticoides podría ser beneficioso previo a la reintroducción del tratamiento, aunque no está demostrado su utilidad. En aquellos pacientes en los que reaparezca la sintomatología por segunda vez, debe suspenderse y cambiar a otra formulación. El uso de antihistamínicos para la prevención o tratamiento no está indicado. Esta sintomatología no requiere intervención terapéutica alguna.

Riesgo de infección:

Cuando se ha estudiado el riesgo de infección en largos estudios en pacientes en hemodiálisis, enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis, insuficiencia cardiaca, tras cirugía cardiaca u ortopédica y anemia inducida por quimioterapia, el uso de hierro iv no se asocia al incremento de riesgo de infección. Asimismo, el hierro iv no debería ser administrado a pacientes con infección activa

Necesidad de premedicación:

Existe evidencia publicada suficiente de que la mayoría de las reacciones atribuidas al hierro intravenoso son debidas a la premedicación, en particular, a la difenhidramina (Bircher 2014). Dichos antihistamínicos originan hipotensión, somnolencia, enrojecimiento facial y taquicardia supraventricular, que convierten una reacción menor en más grave y provocan innecesarias intervenciones con agentes vasopresores. Por ello, se considera inapropiado el uso de antihistamínicos para la prevención o tratamiento de estas reacciones (Rampton, 2014.).

La premedicación estará indicada en:

-Aquellos pacientes con asma o alergia a más de una droga es más probable la aparición de una reacción menor a la infusión, por lo que se recomienda la administración de forma rutinaria de Metilprednisolona 125 mg, para cualquier preparación de hierro iv.

-En el caso de ausencia de historia de alergia a más de una drogas o asma, se recomienda no administrar premedicación.

Cuando se evita el hierro dextrano y se siguen las recomendaciones anteriores, los efectos adversos con hierro intravenoso son extremadamente raros, con una frecuencia menor de 1:200.000.

1.4. CARBOXIMALTOSA FÉRRICA

1.4.1. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La carboximaltosa férrica (CMF) es un complejo polinuclear de carbohidratos de hierro III-hidróxido. La estructura del núcleo es similar a la de la ferritina, en donde el hierro queda atrapado en el núcleo en la forma activa no redox, por lo que los efectos tóxicos del hierro débilmente unido son limitados (*Geisser, 1992*). La HCM se ha diseñado para permitir la liberación sistémica controlada del hierro en las células del sistema monocito-macrófago, reduciendo al mínimo el riesgo de la liberación de grandes cantidades de hierro al suero (*Geisser, 2009*). Las CMF tras su administración i.v., se metaboliza por el sistema monocito-macrófago en el bazo y el hígado, y el hierro se libera en la médula ósea. Esto se refleja en un incremento de la Hb, ferritina y saturación de la transferrina. (*Crichton,2008; Breyman,2008; Kulnigg,2008*)

1.4.2. PRESENTACIÓN FARMACEÚTICA

La CMF se presenta en una solución coloidal que contiene hierro al 5% en agua para inyectables con una osmolaridad fisiológica. Se puede administrar en inyección i.v. o infusión i.v., diluido en una solución de cloruro sódico al 0.9% estéril.

1.4.3. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

1.4.3.1. Determinación de la dosis de hierro total

La dosis total para la reposición con CMF se determina sobre la base del peso corporal del paciente y los niveles de hemoglobina.

1.4.3.2. Dosis única máxima tolerada (mg de hierro elemental)

Es de 20 mg/kg de peso corporal; hasta 1000 mg en 15 min cada 7 días. En los pacientes en hemodiálisis, no debe superarse una dosis máxima diaria única de 200 mg.

1.4.3.3. Método de administración

Se puede administrar en inyección i.v. o infusión i.v., diluido en una solución de cloruro sódico al 0.9% estéril.

1.4.3.4. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos sobre la afectación de la fertilidad en humanos. Los datos en animales indican que no afecta la fertilidad pero si puede atravesar la barrera placentaria y su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto del feto. Asimismo, los estudios clínicos demostraron que la transferencia de HCM a la leche humana fue insignificante ($\leq 1\%$).

1.4.4. FARMACOCINÉTICA

Los resultados de los estudios realizados indican que la administración de CMF produce un rápido aumento de los niveles séricos totales de hierro, que alcanza el máximo aproximadamente en 1 hora de la administración y disminuyen rápidamente hasta alcanzar niveles normales en 24-72 horas, según la dosis administrada. Los aumentos de los niveles séricos totales de hierro son aproximadamente proporcionales a la dosis y no hay pruebas de acumulación de dosis con dosis repetidas.

1.4.5. FARMACODINÁMICA

Los resultados de los estudios realizados indican que la administración de HCM a una dosis de 500mg/semana o 1000 mg/ 2 semanas, restaura los niveles de hierro (ferritina,IS) en los pacientes con DAH y produce aumento del nivel de Hb.(Geisser,2010, Geisser 2010).

1.4.6. EFICACIA Y SEGURIDAD

Un número de estudios han demostrado su eficacia y seguridad en la hemorragia ginecológica, postparto, enfermedad renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, fallo cardíaco y ausencia de respuesta al hierro oral, (*Macdougall, 2014, Onken 2014, Comin-Colet, 2013; Bregman, 2013; Van Wyck, 2009*). Además, ha demostrado su eficacia en el alivio de los síntomas de la insuficiencia cardíaca (*Anker, 2009*) y fue el primer agente que demostró eficacia en la anemia inducida por quimioterapia cuando se utiliza sin la administración concomitante de AEEs (*Steinmetz, 2013*). Este agente fue aprobado en Europa, Asia, y Nueva Zelanda, y fue aprobado en EEUU para anemia ferropénica, intolerancia o falta de respuesta al hierro oral para el tratamiento de la anemia ferropénica en adultos con enfermedad renal en diálisis. Asimismo, ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en el embarazo, con un perfil de efectos secundarios similar al de otras formulaciones intravenosas disponibles (*Froessler, 2014*).

La FDA retrasó su aprobación debido a la aparición de hipofosfatemia observada a las dos semanas y al efecto de descompensación cardiovascular y muerte en el brazo de tratamiento comparado con el control, aunque ninguno de los cuales ha sido atribuido al fármaco. Tampoco se han asociado secuelas clínicas asociadas a la hipofosfatemia.

Premedicación: no requiere

Test de prueba: no requiere

1.4.7. INDICACIONES APROBADAS

La CMF está indicada para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio

1.4.8. TOXICIDAD

Se ha evaluado la toxicidad aguda de la CMF en estudios de dosis únicas en ratones, ratas, y perros. En todos ellos se observó que la toxicidad era baja.

La reacción farmacológica adversa más frecuentes recogida durante los ensayos clínicos en los que 6.755 pacientes recibieron carboximaltosa de hierro fue náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión.

En cuanto a la antigenicidad, el riesgo de que se produzca una inmunológica si la CMF se administrase a un paciente previamente sensibilizado al hierro dextrano sería mínimo, según los estudios practicados en cobayas (Funk F, Ryle P, Canclini C, 2010)

2. HIPÓTESIS

La predicción de respuesta al tratamiento con hierro parenteral es posible en el entorno del Hospital de día utilizando variables clínicas.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Generación de un modelo predictivo que facilite la identificación precoz de los pacientes respondedores al tratamiento con hierro parenteral

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Conocer las características de la población de estudio y el resultado del tratamiento parenteral con hierro

Reevaluar la utilidad de los parámetros clásicos de hematimetría y metabolismo del hierro para las situaciones clínicas actuales

4. PACIENTES

MATERIAL Y MÉTODO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Para alcanzar los objetivos del estudio se plantea un estudio de cohortes retrospectivo, con información histórica, no intervencionista (*Dekkers, 2012*) con generación de un modelo predictivo.

4.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

El Hospital de Día Médico (HDM) polivalente del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), hospital de tercer nivel en Santander (Cantabria). Se trata de una Unidad clínica que atiende 3.200 pacientes anuales, procedentes de cualquiera de los servicios clínicos del hospital, en donde se realiza la administración de productos biológicos, citostáticos y otros fármacos parenterales, entre ellos Carboximaltosa férrica.

4.3. POBLACIÓN Y PERIODO DEL ESTUDIO

La población de estudio son todos los pacientes que han acudido a la administración de un ciclo de feroterapia endovenosa con Carboximaltosa férrica, desde el 15 de marzo de 2011 al 15 de abril de 2015. La decisión de tratamiento fue tomada independientemente por cada uno de los médicos responsables de cada paciente, quienes los remitieron al ámbito del estudio.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No cumplir los criterios de la OMS de anemia, es decir hemoglobina menor de 13 g/dL en varones y menor de 12 g/dL en mujeres. (*OMS, 2001*)

- No disponer de analítica en las cuatro semanas previas a la administración del hierro.
- Tener un nivel de Ferritina sérica mayor de 500 ng/mL o un Índice de saturación mayor de 50% en la analítica de inclusión en el estudio.
- No ser el primer ciclo de administración de Carboximaltosa férrica que recibe el paciente.
- No ser Carboximaltosa férrica la única formulación de hierro parenteral administrada.
- No disponer de analítica de control entre tres y seis semanas tras la última dosis de hierro administrada.

4.5. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE CMF

A los pacientes se les administró el tratamiento siguiendo el protocolo de administración de CMF del HDM, consensuado por los diferentes Servicios del hospital en base a la literatura y la ficha técnica del producto. (*Ficha técnica, 2013*)

La dosis total a administrar debe calcularse para cada paciente. Los mg de hierro elemental necesarios en un adulto mayor de 18 años para restablecer la hemoglobina y los depósitos de hierro, se calcula en base a la fórmula de Ganzoni:

$$\text{Hierro elemental necesario} = \text{Peso} \times ((\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) \times 2,4 + \text{Depósitos de hierro})$$

La Hb objetivo para un peso corporal por debajo de 35 Kg es de 13 g/dL y para pacientes con un peso mayor o igual a 35 Kg es 15 g/dL.

El factor 2,4 resulta de la multiplicación de 0,0034 (contenido de hierro de la Hb, aproximadamente 0,34%) \times 0,07 (volumen de sangre aproximado al 7% del peso corporal) \times 10,000 (factor de conversión de 1 g/dL a 10.000 mg/L)

Los depósitos de hierro corporal en pacientes menores de 35 Kg se calculan 15 mg/Kg de peso corporal y, en pacientes de 35 Kg es de 500 mg.

La dosis calculada se redondea de manera que sea un múltiplo de 100, al alza si pesa más de 65 Kg y a la baja en caso contrario. La dosis máxima que se puede aplicar en cada administración es de 1000 mg. Si la dosis total a administrar es mayor, se ha de dividir en sucesivas administraciones, procurando que la primera sea de 100 mg, con un intervalo mínimo entre ellas de 7 días. No se puede administrar hierro si la Hb es ≥ 13 g/dL y/o el IS $>50\%$ y/o la Ferritina sérica > 500 ng/ml, según protocolo hospitalario

4.6. FUENTES DE INFORMACIÓN

Para obtener los datos sobre las variables de interés del estudio se utilizan como fuentes de información:

4.6.1. PROGRAMA INFORMÁTICO DEL HOSPITAL A TRAVÉS DEL HIS (HOSPITAL INFORMATIONSYSTEM)

4.6.2. PROGRAMA INFORMÁTICO DEL HOSPITAL DE DÍA MÉDICO DEL HUMV

4.6.3. LA HISTORIA CLÍNICA DE LOS PACIENTES PROPORCIONADA POR EL SERVICIO DE ADMISIÓN Y DOCUMENTACIÓN DEL HUMV

4.6.4. PROGRAMA DE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA DEL SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD

4.6.5. LOS REGISTROS DEL SERVICIO DE FARMACIA HOSPITALARIA DEL HUMV DE DISPENSACIÓN DE CMF Y DE AGENTES ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS (ERITROPOYETINA Y DARBOPOETINA)

4.6.6. LOS REGISTROS DEL BANCO DE SANGRE Y TEJIDOS DE CANTABRIA

Se ha desarrollado un programa que ha permitido aplicar los procesos necesarios (relaciones, tabulaciones, agrupaciones por paciente y episodio, cálculos, categorizaciones, etc) a los datos capturados para su posterior exportación y uso estadístico. El dinamismo del programa ha intervenido para el reajuste de constantes temporales así como en la calidad de los datos obtenidos

4.7. DEFINICIÓN VARIABLES DE LA BASE DE DATOS

Se incluyeron para su explotación variables generales de la población de estudio y las variables asociadas al diagnóstico de anemia y a la respuesta al tratamiento con hierro, por conocimiento previo y siempre por acuerdo de los investigadores. Se recogieron en una hoja de cálculo tipo Excel configurada. Para el análisis de datos, se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

4.7.1. VARIABLES GENERALES DE LA POBLACIÓN

4.7.1.1. Edad

La edad en años del paciente el día de la administración de CMF

4.7.1.2. Género

Varón/Mujer

4.7.1.3. Comorbilidad

Mediante la explotación del Sistema de información del HUMV se detectó si había registro de los códigos CIE/9 (Códigos de clasificación internacional de enfermedades 9ª revisión) (eCIE-Map, 2016) correspondientes a los diagnósticos de interés para el estudio, desde 12 meses antes de la fecha de la primera administración de CMF y desde esta fecha hasta la fecha de realización de la analítica de control. Las agrupaciones diagnósticas realizadas se muestran en la Tabla 1. Se revisaron además los informes clínicos de los pacientes en la Historia clínica electrónica y en caso de duda se solicitó al Servicio de documentación la Historia clínica en papel. Variable dicotómica SI/NO

Tabla 1. Agrupaciones diagnósticas

AGRUPACIONES DIAGNÓSTICAS
Tumor sólido
Tumor hematológico
Anemia posthemorrágica
Patología digestiva con riesgo de sangrado
Patología ginecológica/obstétrica con sangrado

Patología urológica con riesgo de sangrado
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirugía bariátrica
Insuficiencia cardíaca crónica
Enfermedad renal crónica
Infección crónica
Tratamiento quimioterápico
Tratamiento con Radioterapia

4.7.1.4. Tratamientos farmacológicos

Mediante la explotación del Sistema de Prescripción electrónica del SCS se determinó para cada paciente el registro (Si/No) de los códigos ATC (Códigos del Sistema de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química de la OMS), (*Códigos ATC, 2016*) correspondientes a los fármacos considerados de interés para el estudio, desde 8 semanas antes de la fecha de la primera administración de CMF y desde ésta fecha hasta la fecha de realización de la analítica de control. El registro del Servicio de Farmacia hospitalaria proporcionó los datos sobre los AEEs. Se trata de una variable dicotómica SI/NO. Tabla 2

Tabla 2. Grupos farmacológicos

GRUPOS FARMACOLÓGICOS
Heparinas bajo peso molecular
Antiinflamatorios no esteroideos
Ácido acetilsalicílico
Prednisona
Inhibidores de la bomba de protones
Hierro oral bivalente
Hierro oral trivalente
Ácido fólico
Vitamina B12
Tratamiento con agentes estimulantes eritropoyesis

4.7.2. DETERMINACIONES ANALITICAS

Se realizan las diferentes determinaciones en el laboratorio de rutina del HUMV. Se dispone de valores basales o iniciales, realizados antes de la primera administración de CMF, y de valores de control tras la administración de la última dosis de CMF.

Fecha de analítica de inicio o basal: fecha de la analítica realizada más próxima a la fecha de la primera administración del tratamiento, no más allá de cuatro semanas.

Fecha de analítica de control: Fecha de la primera analítica que se realiza entre los 20 y 42 días después de la última administración de CBM

Los parámetros se detallan en la tabla, nombre, unidades de medida y rangos de normalidad del Laboratorio de referencia HUMV. Tabla 3

Tabla 3. Determinaciones analíticas

DETERMINACIONES ANALITICAS		
Parámetros de hematimetría	Unidades	Rango de normalidad
Leucocitos	10 ³ / μL	3,9 – 10,0
Hemoglobina	g/dL	12,0 – 15,5
Hematocrito	%	34,0 – 46,0
V.C.M.	fL	80,0 – 99,0
H.C.M.	pg	27,0 – 34,0
C.H.C.M.	g/dL	30,0 – 36,0
A.D.E.	%	11,0 – 14,5
Plaquetas	10 ³ / μL	150,0 – 450,0
V.S.G.	mm	1,0 – 2,0
Parámetros del metabolismo de hierro	Unidades	Rango de normalidad
Hierro sérico	μg/dL	50 - 145
Transferrina	mg/dL	185 - 405
Capacidad total de fijación de Hierro	μg/dL	254 - 472
Índice de saturación de transferrina	%	20 - 50
Ferritina sérica	ng/ml	10 - 291
Otros parámetros bioquímicos	Unidades	Rango de normalidad

Creatinina	mg/dl	0,44 – 0,66
Filtrado glomerular estimado (MDRD-4)	ml/min/1,73 m ²	
Proteína C reactiva (PCR)	mg/dL	
Vitamina B12	pg/mL	211 - 911
Ácido fólico	ng/mL	2,6 – 20,0
Tirotropina (TSH)	mIU/L	0,35 – 5,50

VCM: volumen corpuscular medio, **HCM:** hemoglobina corpuscular medio, **CHCM:** Concentración de hemoglobina corpuscular media, **ADE:** Ancho distribución eritrocitaria, **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

4.7.3. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

Las variables recogidas en relación con el protocolo de tratamiento han sido

4.7.3.1. Ciclo de administración de CBM

Periodo de tiempo en días comprendido entre la primera y la última dosis de CMF, no más allá de cuatro semanas.

4.7.3.2. Ciclo sucesivos

Al finalizar periodo de inclusión de los pacientes en abril de 2015, valora si ha vuelto a administrarse nuevos ciclos de tratamiento. Variable dicotómica SI/NO

4.7.3.3. Fechas

Son recogidas como día/mes/año (00/00/0000)

Fecha de control de respuesta al tratamiento: A las tres semanas de la última administración de CMF. Suele coincidir con la fecha de la analítica de control.

Fecha de carga o inicio: Fecha de la primera administración de CBM.

Fechas 2º, Fecha 3º, Fecha 4º administración, si las hubiera, de CMF durante el ciclo.

4.7.3.4. Dosis total calculada o prevista

Los miligramos de hierro elemental que sería necesario administrar al paciente en el ciclo de tratamiento calculados en base a la fórmula de Ganzoni.

4.7.3.5. Dosis total administrada

Los miligramos de CMF recibidos por el paciente durante el ciclo.

4.7.3.6. Número de administraciones

Número de veces que acude el paciente a tratamiento dentro del ciclo para administrar la dosis total

4.7.4. VARIABLES DE TRANSFUSIONES DE HEMATÍES

Se recogen las fechas de todas las transfusiones recibidas por el paciente desde 42 días antes de la fecha de analítica de inicio hasta la fecha de la analítica de control. Se agrupan los pacientes en dos bloques:

4.7.4.1. Paciente con transfusiones previas

Paciente trasfundido antes de la fecha de analítica de inicio: (Si/No)

4.7.4.2. Paciente transfundido durante el tratamiento

Paciente transfundido desde la fecha de analítica de inicio hasta la fecha de la analítica de control (Si/No)

4.7.5. EVENTOS DURANTE EL TRATAMIENTO

4.7.5.1. Ingresos

Paciente ingresado durante el ciclo de tratamiento y hasta la fecha de analítica de control. SI/NO

Registro de los diagnósticos al alta distribuidos en los grupos de morbilidad definidos

4.7.5.2. Visitas a Urgencias

Paciente acude al servicio de Urgencias, durante el ciclo de tratamiento y hasta la fecha de analítica de control. SI/NO

4.7.5.3. Reacciones adversas

Aparición de efectos adversos durante el ciclo de tratamiento y hasta la fecha de analítica de control. Variable dicotómica SI/NO

Descripción de los efectos secundarios

4.8. DEFINICION DE VARIABLES PARA GENERAR EL MODELO

4.8.1. VARIABLES DE CLASIFICACIÓN

4.8.1.1. Tipo de anemia

Distribución de los pacientes en función de los valores de Ferritina sérica e Índice de saturación basales. Para poder ser clasificados deben tener datos de los dos parámetros necesarios. Cada paciente pertenece SI/NO a un solo tipo de anemia.

Se definen cuatro grupos con los criterios reflejados en la Tabla 4. (Thomas,2013; Goodnought, 2010; Gilreath, 2014; Mast 1998, NCCNweb, KDIGOweb)

Tabla 4. Definición Tipo de anemia

DEFINICIÓN DEL TIPO DE ANEMIA		
Tipo de anemia	Ferritina basal	Índice de saturación
Déficit absoluto de hierro	< 30 ng/ ml	---
Déficit funcional de hierro	\geq 100 ng/ml	< 20%
Déficit de hierro con inflamación	30-99 ng/ml	< 20%
Anemia sin ferropenia	\geq 30 ng/ml	\geq 20%

4.8.1.2. Categoría de edad

Distribución de los pacientes de la serie general y por cada tipo de anemia en función de ser mayor/menor de 65 años.

4.8.1.3. Categorías de los Parámetros analíticos de hematimetría, metabolismo del hierro y bioquímica:

Distribución de los pacientes de la serie general y de cada tipo de anemia, en función de los intervalos de normalidad indicados en los laboratorios de Hematología y Bioquímica del HUMV de las diferentes variables. En la tabla 3 se muestran los rangos de normalidad en cada variable utilizados como punto de corte.

4.8.1.4. Categorías de FG:

Se distribuyen los pacientes según valor del FG estimado basal en las categorías indicadas en el Documento de consenso de las sociedades (*Documento consenso SEN-semFyC, 2008*)

4.8.2. VARIABLE DE RESULTADO PRIMARIA

4.8.2.1. Respuesta al tratamiento

La variable de resultado primaria para el objetivo de este trabajo es la Respuesta al tratamiento. Clasifica a los pacientes en Responde/No Responde

Se define para cada tipo de anemia en base a los objetivos de tratamiento que recogen las Recomendaciones de las Guías de práctica clínica de las diferentes Sociedades científicas y el criterio de los investigadores (*NCCNweb, KDIGOweb, Fernández,2014*). Tabla 5

Tabla 5. Criterios de Respuesta al tratamiento

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
TIPO DE ANEMIA	RESPONDE SI
Déficit absoluto de hierro	Ganancia absoluta de Hemoglobina ≥ 2 g/dL o bien Ferritina sérica de control ≥ 30 ng/mL e Índice de saturación $\geq 20\%$
Déficit funcional de hierro	Ganancia absoluta de Hemoglobina $\geq 1,5$ g/dL o bien Ferritina sérica de control ≥ 200 ng/mL e Índice de saturación $\geq 25\%$
Déficit de hierro asociado a inflamación	Ganancia absoluta de Hemoglobina $\geq 1,5$ g/dL o bien Ferritina sérica de control ≥ 100 ng/mL e Índice de saturación $\geq 20\%$
Anemia no ferropénica	Ganancia absoluta de Hemoglobina $\geq 1,5$ g/dL

4.8.3. VARIABLES DE RESULTADO SECUNDARIAS

En base a las variables analíticas de inicio y de control de hemoglobina, ferritina e índice de saturación se han creado como variables de resultado secundarias:

4.8.3.1. Ganancia absoluta o incremento absoluto de Hb

La diferencia entre la Hb de control y la Hb inicial en g/dL

4.8.3.2. Ganancia relativa de Hb o incremento de Hb

Porcentaje de ganancia de Hb respecto de la Hb inicial (Ganancia absoluta Hb x 100/ Hb inicial)

4.8.3.3. Alcanza Hb objetivo

(SI/NO) En los varones el objetivo es Hb de control ≥ 13 g/dL. En las mujeres Hb de control ≥ 12 g/dL

4.8.3.4. Corrige valor absoluto de Hb en 1,5 g/dL

Ganancia absoluta de Hb $\geq 1,5$ g/dL (SI/NO)

4.8.3.5. Corrige valor relativo de Hb en un 25%

Ganancia relativa de Hb $\geq 25\%$ (SI/NO)

4.8.3.6. Ganancia absoluta de ferritina

La diferencia entre la ferritina de control y la ferritina inicial en ng/dL

4.8.3.7. Ganancia relativa de ferritina

Porcentaje de ganancia absoluta de ferritina respecto de la ferritina inicial (Ganancia absoluta ferritina x 100/ ferritina inicial)

4.8.3.8. Ganancia absoluta de IS

La diferencia entre el IS de control respecto del IS inicial

4.8.3.9. Ganancia relativa de IS

Porcentaje de ganancia de IS respecto del IS inicial (Ganancia absoluta IS x 100/ IS inicial)

4.8.3.10. Alcanza Ferritina sérica 200 ng/mL

Ferritina sérica de control ≥ 200 ng/ml (SI/NO)

4.8.3.11. Alcanza Ferritina sérica 500 ng/mL

Ferritina sérica de control ≥ 500 ng/ml (SI/NO)

4.8.3.12. Alcanza IS 50%

Índice de saturación de control $\geq 50\%$

4.8.4. VARIABLES EXPLICATIVAS

Se utilizan como variables explicativas todas las variables recogidas que pueden tener repercusión en el resultado del tratamiento. Se listan en la tabla 6

Tabla 6. Variables explicativas

VARIABLES EXPLICATIVAS
Edad
Categoría edad mayor/menor 65 años
Género
Dosis total administrada de Carboximaltosa (mg)
Dosis prevista calculada (mg)
Dosis administrada menos dosis prevista calculada (mg)
Dosis administrada \geq / $<$ 1000 mg
Categorías dosis CMF
Leucocitos basales ($10^3/\mu\text{L}$)
Hemoglobina basal (g/dL)
Hematocrito basal (%)
VCM basal (fL)
HCM basal (pg)
CHCM basal(g/dL)
ADE basal (%)
Plaquetas basal ($10^3/\mu\text{L}$)
VSG basal(mm)
Hierro basal ($\mu\text{g/dL}$)
Transferrina basal (mg/dL)
Capacidad total de fijación de Fe basal ($\mu\text{g/dL}$)
Ferritina basal (ng/ml)
Índice de saturación basal (%)
Categorías Hemoglobina (g/dL)
Categorías Hematocrito (%)
Categorías VCM (fL)
Categorías HCM (pg)
Categorías CHCM (g/dL)

Categorías ADE (%)
Categorías Hierro ($\mu\text{g/dL}$)
Categorías Transferrina (mg/dL)
Categorías CTFH ($\mu\text{g/dL}$)
Vitamina B12 basal (pg/mL)
Categoría nivel vitamina B12 basal
Ácido fólico basal (ng/mL)
Categoría nivel ácido fólico (ng/mL)
Trombocitosis reactiva (plaquetas $> 450.000/\mu\text{L}$)
Leucocitosis (leucocitos $> 10.000/\mu\text{L}$)
VSG (mm)
PCR basal (mg/dL)
Tirotropina basal (mIU/L)
Filtrado glomerular estimado (MDRD-4) ml/min/1,73 m^2 basal
Categoría Filtrado glomerular $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
Categorías del Filtrado glomerular inicial (ml/min/1,73 m^2) ampliadas
Creatinina basal (mg/dL)
Número grupos diagnósticos
Tumor sólido
Tumor hematológico
Anemia posthemorrágica
Patología digestiva con riesgo de sangrado
Hemorragia ginecológica/obstétrica
Patología urológica con riesgo de sangrado
Enfermedad inflamatoria intestinal
Cirugía bariátrica
Insuficiencia cardíaca crónica
Enfermedad renal crónica
Infección crónica
Tratamiento con quimioterapia

Tratamiento con radioterapia
Tratamiento previo con anticoagulantes orales
Tratamiento previo con Heparina bajo peso molecular
Tratamiento previo con AINES
Tratamiento previo con AAS
Tratamiento previo con Prednisona
Tratamiento con Inhibidores de la bomba de protones
Tratamiento con hierro oral bivalente
Tratamiento con hierro oral trivalente
Tratamiento con ácido fólico
Tratamiento con vitamina B12
Tratamiento con eritropoyetina
Transfusión previa a la analítica basal
Transfusión desde la fecha de analítica basal hasta la administración de hierro
Visita al Servicio de Urgencias durante el tratamiento
Ingreso durante el tratamiento

4.9. ANÁLISIS DE DATOS Y GENERACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO

El análisis de los datos se realizó siguiendo las siguientes etapas para crear un modelo predictivo de posible aplicación clínica tras una fase preparatoria de los datos, mediante la evaluación de la calidad de la información, fundamentalmente a través del número de valores perdidos y el número de eventos presentes en cada uno de ellas.

1º Fase: Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables de interés expresando los resultados con estimadores de tendencia central: medias, mediana y de dispersión: desviación estándar. Por último, en fase descriptiva se ha analizado la distribución de las variables. Las variables discretas se han expresado en forma de porcentajes absolutos y relativos. Las

representaciones gráficas se han usado cuando ampliaban la interpretación de los resultados. La representación de la precisión de los datos se ha limitado a una sola unidad decimal más que la aportada por los datos originales.

2º Fase: En una segunda fase se han realizado estudios inferenciales buscando asociaciones entre la variable de resultado primaria (Respuesta al tratamiento) y posibles variables explicativas. Para las variables continuas con distribución normal o próxima a ella se ha utilizado el test de contraste de medias (T de Student) y comparación de intervalos de confianza. Para las variables discretas se han utilizado el test de contrastes de proporciones (Chi cuadrado). Para las variables con respuestas múltiples y con la distribución alejada de la normalidad, se han usado test no paramétricos, como el test de los rangos. En todos los casos, se ha considerado que las diferencias alcanzan valor estadístico significativo cuando la probabilidad de alcanzar un valor tan extremo era inferior al 5% ($P < 0,05$).

3º Fase: En una tercera fase y partiendo de aquellas variables en las que se ha identificado asociación con respuesta al tratamiento, en el análisis univariable, se ha utilizado análisis multivariable mediante regresión logística con el procedimiento “step forward”, introduciendo variables hasta que la capacidad de predicción del modelo no presenta mejoría significativa, con criterio para la inclusión de una variable en el modelo cuando esta mejoraba de forma significativa ($p < 0,05$) su capacidad de predicción. Las variables se incluyeron en el modelo sin ninguna estratificación. Se calcula el área bajo la curva ROC para valorar la calidad del modelo. (Fagerland, 2008)

4ª Fase: Se realiza análisis de regresión lineal para predecir la ganancia de la hemoglobina final mediante técnica de regresión línea múltiple, con el procedimiento de introducción condicional de las variables, introduciendo variables hasta que la capacidad de predicción del modelo no presenta mejoría significativa, con criterio para la inclusión de una nueva variable en el modelo cuando este mejoraba de forma significativa ($p < 0,05$) su capacidad de predicción. Se utiliza la R^2 Coeficiente de indeterminación para estimar la calidad del modelo.

Previa a la selección del tipo de modelo a utilizar y las variables a incluir, se analiza la correlación existente entre las variables explicativas y la variable resultado utilizando el coeficiente de Correlación. Se explora mediante representación gráfica la relación entre la variable resultado y las variables de interés para seleccionar el modelo de regresión a utilizar.

Los resultados de los valores estimados y los reales y sus residuos (diferencia entre valor real y

la predicción) se representan gráficamente para una mejor comprensión.

Utilizando los coeficientes de las variables seleccionadas en el modelo de regresión se estable una fórmula de cálculo para determinar la ganancia de Hemoglobina tras el tratamiento. (Pértega, 2000)

4.10. ASPECTOS ÉTICOS

La realización del estudio fue aprobada por la Comisión de ensayos clínicos a través de la Dirección médica del hospital, sin encontrar inconvenientes para su realización. El uso de los datos no incluye datos personales y los que permiten la identificación de los pacientes fueron eliminados de la base de datos de trabajo tras completar su cumplimentación

5. RESULTADOS

5.1. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

En el periodo de estudio desde el 15 de marzo de 2011 al 15 de abril de 2015 se administraron 1610 ciclos de ferroterapia parenteral con Carboximaltosa férrica a 931 pacientes en el Hospital de día Médico del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander.

A lo largo de los cuatro años valorados, de los 1610 ciclos, 524 (32,7%), corresponden a ciclos de pacientes con un episodio aislado, el resto son de pacientes que repiten tratamiento desde 2 hasta 16 veces.

Un 43,04% de los ciclos (693 de 1610) no cumplían los criterios de inclusión: en 293 no se dispone de la cifra de hemoglobina previa a la primera administración de hierro, 124 no cumplen los criterios de anemia de la OMS, 13 eran de varones y 109 de mujeres, y 25 tenían un nivel de ferritina basal mayor de 500 mg/dL o un Índice de saturación mayor del 50%. Se descartaron otros 251 ciclos por no disponer de ninguna analítica de control.

Con el fin de que el antecedente de administración de hierro no sea un factor de confusión para generar el modelo predictivo de respuesta se incluye tan solo el primer ciclo de tratamiento que recibe cada uno de los pacientes, por lo que finalmente se incluyen 564 primeros ciclos.

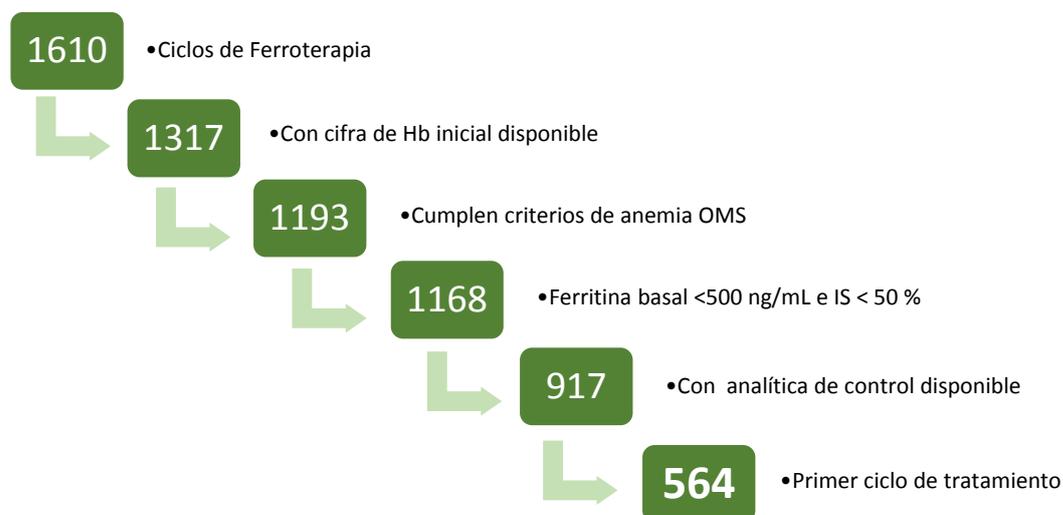


Imagen 1. Casos incluidos

5.2. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE GENERAL

5.2.1. EDAD Y GÉNERO

La media de edad de los 564 pacientes era de 64,4 años, con un rango de 19 a 95 años y una DE $\pm 18,45$ años. Un 53,7% tenía más de 65 años.

El 35,3 % (199) eran varones. Los valores se muestran en la Tabla 7

Tabla 7. Género

GÉNERO		
	Nº casos	Porcentaje %
Mujer	365	64,7
Varón	199	35,3
Total	564	100,0

N: número de casos, %: porcentaje

5.2.2. COMORBILIDAD

El 59,6% de los pacientes casos en los que consta el diagnóstico, tiene más de una patología, entre uno y cinco diferentes grupos diagnósticos asociados a la anemia. Tabla 8

Tabla 8. Número de diagnósticos

NÚMERO DIAGNÓSTICOS POR PACIENTE			
	N	%	% Acum.
1	222	39,4	39,4
2	171	30,3	69,7
3	87	15,4	85,1
4	11	2,0	87,1
5	4	0,7	87,8
No consta	69	12,2	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % **Acum**: porcentaje acumulado

La enfermedad más frecuente es la patología digestiva con riesgo de sangrado, seguida de la tumoral. La mayoría de los pacientes están diagnosticados de anemia posthemorrágica, bien como único diagnóstico en 85 de ellos o bien asociada otra de las entidades. Se muestra en detalle la distribución en la tabla 9

Tabla 9. Comorbilidad

COMORBILIDAD			
Diagnóstico	N	%	n+AH
Patología digestiva con riesgo de sangrado	251	44,5	140
Anemia posthemorrágica	186	33,0	-
Tumor sólido	171	30,3	68
Insuficiencia cardíaca crónica	90	16,0	30
Cirugía bariátrica	55	9,8	4
Hemorragia ginecológica/obstétrica	47	8,3	35
Enfermedad renal crónica	39	6,9	3
Enfermedad inflamatoria intestinal	36	6,4	2
Patología urológica con sangrado	19	3,4	10
Tumor hematológico	11	2,0	6

Infección crónica	11	2,0	1
-------------------	----	-----	---

N: número total casos, % pacientes con este diagnóstico sobre el total de casos, n+AH: número de pacientes que asocia además diagnóstico de AH (Anemia Hemorrágica)

5.2.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

En la tabla 10 se muestra el número y porcentaje de pacientes que tenían prescritos los fármacos estudiados. El 22,2% había estado anticoagulado en las semanas previas, bien con heparinas de bajo peso molecular o con anticoagulantes orales. Un alto porcentaje tomaba fármacos asociados a lesiones que provocan sangrado digestivo, como los antiinflamatorios no esteroideos, el AAS o la Prednisona. El 58,8% estaba tomando protectores gástricos.

Prácticamente la mitad de los pacientes estaba siendo tratado con hierro oral, 254 pacientes (45,4%). Se había prescrito ácido fólico a 25 pacientes (4,4%) y vitamina B12 a 51 (9%) antes de la administración de hierro parenteral. Se había ya iniciado tratamiento con Eritropoyetina en 2 pacientes

Tabla 10. Tratamientos prescritos

TRATAMIENTOS PRESCRITOS		
	N	%
Anticoagulantes orales	54	9,6
Nuevos anticoagulantes orales	2	0,4
Hemoglobina bajo peso molecular	69	12,2
Ácido acetilsalicílico	122	21,6
Antiinflamatorios no esteroideos	349	61,9
Prednisona	84	14,9
Inhibidores de la bomba de protones	329	58,3
Hierro bivalente oral	195	34,6
Hierro trivalente oral	61	10,8
Ácido fólico	25	4,4
Vitamina B12	51	9,0
Eritropoyetina previa	2	0,4
Eritropoyetina concomitante	14	2,8

N: número de pacientes con prescripción del fármaco. % del total de pacientes del estudio (564)

5.2.4. TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia 37 pacientes (6%), y con radioterapia 11 (2%)

5.2.5. PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA BASAL

En la tabla 11 se muestran los resultados del estudio de rutina realizado en el Laboratorio de Hematología y Bioquímica previas a la administración de hierro parenteral

Tabla 11. Parámetros hematológicos basales

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS BASALES					
	N	MIN	MAX	Media	D.E.
Hemoglobina g/dL)	564	4,4	12,9	9,29	1,47
Hematocrito (%)	564	15,1	40,4	29,28	4,31
VCM (fL)	564	52,5	112,0	78,98	10,32
HCM (pg)	564	14,8	37,1	25,14	4,05
CHCM (g/dL)	564	26,1	36,3	31,71	1,36
ADE (%)	564	12,4	42,5	18,86	3,84
Leucocitos (10*3/μL)	564	1,6	34,1	7,18	3,12
Plaquetas 10*3/μL)	564	47	1012	283,87	117,32

N: número de casos, **MIN**: mínimo, **MAX**: máximo, **D.E.**: desviación estándar

5.2.5.1. Hemoglobina

La media de hemoglobina es de 9,3 g/dL con un rango de 8,5 g/dL. En la tabla 12 se muestra la distribución de los pacientes en función de su hemoglobina basal. El 64,4% tienen una hemoglobina basal por debajo de 10 g/dL. Destacar que el 17,4% está por debajo de 8 g/dL en rango de transfusión. Tabla 12

Tabla 12. Categorías hemoglobina (g/dL) basal

CATEGORÍAS HEMOGLOBINA (g/dL) BASAL			
	N	%	% Acum.
< 8	98	17,4	17,4
8 – 10	265	47,0	64,4
≥ 10	201	35,6	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % **Acum**: porcentaje acumulado

5.2.5.2. Hematocrito

Los pacientes tenían una mediana de hematocrito del 29,3% con un amplio rango de 25,3%. Un 14,7% tienen hematocrito normal a pesar de la anemia.

Tabla 13. Categorías hematocrito (%) basal

CATEGORÍAS HEMATOCRITO (%) BASAL			
	N	%	% Acum.
< 34	481	85,3	85,3
34 - 36	61	10,8	96,1
> 36	22	3,9	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum: porcentaje acumulado

5.2.5.3. Volumen Corpuscular Medio

En la tabla 14 se muestra la distribución de los pacientes en función del intervalo de normalidad de VCM de nuestro laboratorio de referencia. Algo más de la mitad, 301 (53,4%) presentaron anemia microcítica. La mediana del VCM fue 79 fL, con un rango de 59,5 fL

Tabla 14. Categorías VCM (fL) basal

CATEGORÍAS VCM (fL) BASAL			
	N	%	% Acum.
< 80	301	53,4	53,4
80 - 99	249	44,1	97,5
> 99,0	14	2,5	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado

5.2.5.4. Hemoglobina Corpuscular Media

Igualmente la tabla 15 muestra las categorías de HCM. Mostraron una mediana de 25,1 pg con un rango de 22,3 pg. También en la mayoría de los casos se encuentra baja

Tabla 15. Categorías HCM (pg) basal

CATEGORÍAS HCM (pg) BASAL			
	N	%	% Acum.
< 27	378	67,0	67,0
27 - 34	179	31,7	98,8

> 34	7	1,2	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.:** porcentaje acumulado

5.2.5.5. Concentración Hemoglobina Corpuscular Media

Se muestra en la tabla 16 la distribución de los pacientes según CHCM. Tan solo el 9,8% tenía valores en el rango inferior de la normalidad. Su mediana fue 31,8 g/dL con un rango de 10,2 g/dL

Tabla 16. Categorías CHCM (g/dl) basal

CATEGORÍAS CHCM (g/dL) BASAL			
	N	%	% Acum.
< 30,0	55	9,8	9,8
30,0 - 36,0	508	90,1	99,8
> 36,0	1	0,2	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.:** porcentaje acumulado

5.2.5.6. Ancho de distribución eritrocitaria

Y por último el ADE estaba elevado en el 93% de los pacientes. Mediana 18% y rango 30,1%

Tabla 17. Categorías ADE basal

CATEGORÍAS ADE (%) BASAL			
	N	%	% Acum.
11,0 - 14,5	38	6,7	6,7
> 14,5	526	93,3	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.:** porcentaje acumulado

5.2.5.7. Leucocitos y Plaquetas

Los leucocitos al igual que las plaquetas se exponen en el apartado de Parámetros de inflamación por considerarlos de interés a la hora de una aproximación aunque sea grosera al estado inflamatorio del paciente. Ver tabla 18.

Tabla 18. Leucocitos y Plaquetas basales

LEUCOCITOS Y PLAQUETAS BASALES					
	N	MIN	MAX	Media	D.E.
Plaquetas (10*3/μL)	564	47	1012	283,87	117,320
Leucocitos (10*3/μL)	564	1,6	34,1	7,186	3,1279

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

Así los Leucocitos fluctuaron de 1.600 a 34.100/μL, con una mediana de 6.700 y un rango de 32.500/μL. Y las Plaquetas entre 47.000 y 1.012.000/μL, con una mediana de 268.500 y un rango de 965.000/μL

Un 8% (45 pacientes) presentaba trombocitosis (número de plaquetas \geq 450.000/μL). Otros 73 pacientes presentaban Leucocitosis (número de leucocitos por encima de 10.000/μL). Tabla 19

Tabla 19. Categorías leucocitos basales

CATEGORÍAS LEUCOCITOS (10*3/μL)				
	N	%	% válido	% Acum.
< 3,9	35	6,2	6,2	6,2
3,9 - 10,0	456	80,9	80,9	87,1
> 10,0	73	12,9	12,9	100,0
Total	564	100,0	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.2.6. PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

La tabla 20 muestra la descripción de los parámetros habituales del estudio del hierro que se realizan en el laboratorio de Bioquímica de nuestro hospital.

Tabla 20. Valores basales del metabolismo del hierro

VALORES BASALES METABOLISMO DEL HIERRO					
	N	MIN	MAX	Media	D.E.
Hierro (μg/dL)	484	4	192	27,68	21,888
Transferrina (mg/dL)	458	101	449	294,66	68,062
Capacidad total de fijación de Fe (μg/dL)	458	128	570	374,40	86,364
Índice de saturación de Transferrina (%)	449	1	50	8,05	7,377
Ferritina (ng/ml)	462	3	500	44,60	80,385

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.2.6.1. Hierro sérico

Los niveles de hierro sérico muestran una amplia dispersión, con una mediana de 21 $\mu\text{g/dL}$ y un rango de 188 $\mu\text{g/dL}$. En el 88,4% de los valores conocidos se encontraba descendido.

Tabla 21. Hierro sérico

CATEGORÍAS HIERRO ($\mu\text{g/dL}$) BASAL					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 50	428	75,9	88,4	88,4
	50 - 145	55	9,8	11,4	99,8
	> 145	1	0,2	0,2	100,0
	Total	484	85,8	100,0	
Perdidos		80	14,2		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.2.6.2. Transferrina

La mediana de Transferrina basal fue 301,5 con un rango de 348 mg/dL . En la mayoría de los casos se encontraba en niveles normales como se muestra en la tabla 22

Tabla 22. Categorías Transferrina basal

CATEGORÍAS TRANSFERRINA (mg/dL) BASAL					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 185	28	5,0	6,1	6,1
	185- 405	410	72,7	89,5	95,6
	> 405	20	3,5	4,4	100,0
	Total	458	81,2	100,0	
Perdidos		106	18,8		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.2.6.3. Capacidad Total de Fijación de hierro

La mediana de la CTF de hierro basal era 383, rango 442 $\mu\text{g/dL}$. En la mayoría de los casos

también estaba en el rango normal.

Tabla 23. Categorías CTFH basal

CATEGORÍAS CTFH (µg/dL) BASAL					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 254	40	7,1	8,7	8,7
	254- 472	363	64,4	79,3	88,0
	> 472	55	9,8	12,0	100,0
	Total	458	81,2	100,0	
Perdidos		106	18,8		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.2.6.4. Índice de Saturación de Transferrina

El IS basal mostró una mediana de 6% y un rango muy amplio, de 49% al tener mínimos de 1 y máximos de 50. En el laboratorio del hospital se indica como rango normal los valores entre 20 y 50. En la tabla xx se categorizan en los diferentes puntos de corte de interés descritos en la literatura. La mayoría de los valores conocidos, el 92,4% (415 pacientes) estaban bajos. Tabla 24

Tabla 24. Categorías Índice de saturación basal

CATEGORÍAS ÍNDICE SATURACIÓN (%)					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 20	415	73,6	92,4	92,4
	20 - 30	21	3,7	4,7	97,1
	31 - 50	13	2,3	2,9	100,0
	Total	449	79,6	100,0	
Perdidos		115	20,4		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.2.6.5. Ferritina

La mediana de ferritina basal fue 12,5 ng/ml, con un amplio rango de 497 (3 -500) ng/ml. La tabla xx muestra la distribución de pacientes según diferentes cortes de ferritina basal. En el laboratorio del hospital son considerados normales valores de ferritina entre 10 y 291 ng/ml. Se

muestran los puntos de corte de interés en base a los diferentes estudios publicados.

Tabla 25. Categorías ferritina basal

CATEGORIAS FERRITINA (ng/ml) BASAL					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	1 - < 10	191	33,9	41,3	41,3
	10 - < 20	104	18,4	22,5	63,9
	20 - < 30	42	7,4	9,1	72,9
	30 - < 41	14	2,5	3,0	76,0
	41 - < 100	53	9,4	11,5	87,4
	100 - ≤ 500	58	10,3	12,6	100,0
	Total	462	81,9	100,0	
Perdidos		102	18,1		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.2.7. NIVELES DE VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO

En la tabla 26 se describen los valores basales de vitamina B12 y ácido fólico disponibles.

Tabla 26. Niveles Vitamina B12 y ácido fólico

VALORES BASALES DE VITAMINA B12 Y ÁCIDO FÓLICO					
	N	MIN	MAX	Media	D.E.
Vitamina B12 (pg/mL)	128	113	3793	425,39	394,473
Ácido fólico (ng/mL)	114	2,3	34,0	9,458	5,0139

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

Un 2% de los niveles de vitamina B12 solicitados antes de la administración de hierro son bajos, corresponden a 11 pacientes, de los cuales 2 estaban ya en tratamiento con vitamina B12. El resto de los 51 pacientes que estaban siendo tratados con vitamina B12 tenían normales los niveles.

Tabla 27. Categorías Vitamina B12 y Ácido fólico

CATEGORÍAS NIVEL VITAMINA B12 (pg/ml)					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 211	11	2,0	8,6	8,6
	≥ 211	117	20,7	91,4	100,0
	Total	128	22,7	100,0	

Perdidos	436	77,3		
Total	564	100,0		

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.**: porcentaje acumulado, % **válido**: porcentaje valido
Respecto al ácido fólico tan solo en 2 pacientes se detecta bajo el nivel de ácido fólico y no estaban siendo tratados. Los otros 25 pacientes en tratamiento con ácido fólico antes de administrar el hierro tenían niveles normales.

Tabla 28. Categorías nivel de Ácido fólico

CATEGORÍAS NIVEL ÁCIDO FÓLICO (ng/ml)					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 2,6	2	0,4	1,8	1,8
	≥ 2,6	112	19,9	98,2	100,0
	Total	114	20,2	100,0	
Perdidos		450	79,8		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.**: porcentaje acumulado, % **válido**: porcentaje valido

5.2.8. HORMONAS TIROIDEAS. TIROTROPINA

Se determinó el nivel de Tirotropina en solo 112 de los pacientes. La media basal fue de $2,59 \pm 2,71$ mIU/L. (Rango 0,01 a 15,21). En 7 pacientes los niveles de TSH estaban bajos, y en otros 7 elevados.

Tabla 29. Categoría de Tirotropina

NIVEL DE TIROTROPINA					
		N	%	% válido	%Acum.
Válidos	< 0,35	7	1,2	6,3	6,3
	0,35 - 5,50	98	17,4	87,5	93,8
	> 5,50	7	1,2	6,3	100,0
	Total	112	19,9	100,0	
Perdidos		452	80,1		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.**: porcentaje acumulado, % **válido**: porcentaje valido

5.2.9. VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN Y PCR

Se determinó la VS basal en el 37,9% de los pacientes, la media fue de $33,7 \pm 24,9$ mm (Rango

de 2 a 123 mm). En la tabla 30 se muestra la distribución en función de los valores de normalidad de nuestro laboratorio.

Tabla 30. Categorías VSG

CATEGORÍAS VSG (mm)					
		N	%	% válido	% Acum.
Validos	≤ 20	78	13,8	36,4	36,4
	> 20	136	24,1	63,6	100,0
	Total	214	37,9	100,0	
Perdidos		350	62,1		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

No se han realizado practicante determinaciones de PCR. Se dispone solo en 10 pacientes, en 6 los valores fueron normales, por debajo de 0,5 mg/dL

1.1.1. FUNCIÓN RENAL

Se conoce la función renal en las tres semanas previas a la administración de hierro del 77% de los pacientes, 438 de los casos. El 23,3% de los valores conocidos, un 12 % de los pacientes, muestra alteración de la función renal, es decir un filtrado glomerular estimado menor de 60 ml/min/1,73 m². La distribución de los datos se muestra en la Tabla 31

Se dispone del valor de la creatinina basal de 332 pacientes, el 58,9%. La media de creatinina basal era de $0,89 \pm 0,47$ mg/dL con un mínimo de 0,30 y un máximo de 4,50 mg/dL

Tabla 31. Categorías Filtrado glomerular

CATEGORÍAS DEL FILTRADO GLOMERULAR (ml/min/1,73 m ²)					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	< 15	2	0,4	0,5	0,5
	15-29	11	2,0	2,5	3,0
	30 - 44	34	6,0	7,8	10,7
	45 - 59	55	9,8	12,6	23,3
	≥ 60	336	59,6	76,7	100,0
	Total	438	77,7	100,0	
Perdidos		126	22,3		

Total	564	100,0		
--------------	------------	--------------	--	--

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.:** porcentaje acumulado, % **válido:** porcentaje valido

5.3. DESCRIPCIÓN DE LA SERIE POR TIPO DE ANEMIA

5.3.1. DISTRIBUCIÓN POR TIPO DE ANEMIA

En base a los criterios establecidos con el Índice de saturación y niveles de Ferritina basales los pacientes se distribuyen en la serie en cuatro diferentes tipos de anemia. Tabla 32

Un 19% de los pacientes no puede ser clasificado por no contar con el valor basal de alguno de los parámetros necesarios. La mayoría de los pacientes que podemos clasificar tienen una anemia con déficit absoluto de hierro, el 74%, correspondiente a 339 casos. El resto se distribuye entre el déficit funcional de hierro 9% (41), el déficit de hierro con inflamación, 11,6% (53) y la anemia sin ferropenia, el 5,3% correspondiente a tan solo 24 casos.

Tabla 32. Distribución de pacientes por Tipo de anemia

DISTRIBUCIÓN PACIENTES POR TIPO DE ANEMIA				
	N	%	% válido	% Acum.
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	339	60,1	74,2	74,2
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	41	7,3	9,0	83,2
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	53	9,4	11,6	94,7
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥30 ng/ml e IS ≥20 ng/ml)	24	4,3	5,3	100,0
Total	457	81,0	100,0	
No clasificables	107	19,0		
Total	564	100,0		

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.:** porcentaje acumulado, % **válido:** porcentaje valido

5.3.2. EDAD Y GÉNERO DE LOS GRUPOS

Los pacientes con media de edad más baja son los del déficit absoluto de hierro, 64 años con una DE $\pm 18,8$. En todos los grupos la mayoría tienen más de 65 años. Tabla 33

Tabla 33. Edad por tipo de anemia

EDAD Y TIPO DE ANEMIA					
Tipo de Anemia	N	Media	D.E.	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	339	64,1	18,85	19,5	94,9
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	41	71,4	14,08	28,6	93,0
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	53	73,0	15,79	28,5	94,9
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	24	65,2	19,48	25,9	92,6
Total	457	65,8	18,42	19,5	94,9

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

En la anemia por déficit de hierro hay más mujeres, un 64%. En el resto de anemias la distribución es parecida en el género.

Tabla 34. Género por tipo de anemia

GÉNERO POR TIPO DE ANEMIA					
		Género		Total	
		Mujer	Varón		
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	225	114	339
		%	66,4	33,6	100,0
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	20	21	41
		%	48,8	51,2	100,0
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	29	24	53
		%	54,7	45,3	100,0
	Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	11	13	24
		%	45,8	54,2	100,0
Total		N	285	172	457
		%	62,4	37,6	100,0

N: número de casos, %: porcentaje casos

5.3.3. MORBILIDAD

Al valorar las categorías diagnósticas definidas en cada uno de los tipos de anemia se establecen las agrupaciones que muestra la Tabla 35

En la anemia por déficit absoluto de hierro el diagnóstico más frecuente sigue siendo la patología digestiva, como en la serie general, pero en el resto de anemias tipos es la patología tumoral.

Tabla 35. Agrupaciones diagnósticas por tipo de anemia

AGRUPACIONES DIAGNÓSTICAS					
	DAH N (%)	DFF N (%)	DHI N (%)	ANF N (%)	TOTAL N (%)
Tumor sólido	87 (25,7)	20 (48,8)	22 (41,5)	9 (37,5)	138 (30,2)
Tumor hematológico	3 (0,9)	3 (7,3)	3 (5,7)	1 (4,29)	10 (2,2)
Anemia posthemorrágica	118 (34,8)	12 (7,8)	18 (11,8)	5 (3,3)	153 (33,5)
Patología digestiva con riesgo de sangrado	154 (45,4)	13 (31,7)	33 (62,3)	7 (29,2)	207 (35,3)
Patología ginecológica/obstétrica con sangrado	30 (8,8)	2 (4,9)	3 (5,7)	0 (0)	35 (7,7)
Patología urológica con riesgo de sangrado	13 (3,89)	4 (9,8)	0 (0)	2 (8,3)	19 (4,2)
Enfermedad inflamatoria intestinal	25 (7,4)	2 (4,9)	0 (0)	2 (8,3)	29 (6,3)
Cirugía bariátrica	38 (11,2)	3 (7,3)	1 (1,9)	2 (8,3)	44 (9,6)
Insuficiencia cardiaca crónica	44 (13,0)	11 (26,8)	16 (30,2)	6 (25)	77 (16,8)
Enfermedad renal crónica	19 (5,6)	7 (17,1)	6 (11,3)	5 (20,8)	37 (8,1)
Infección crónica	4 (1,2)	4 (9,8)	0 (0)	1 (4,2)	9 (2)
Tratamiento quimioterápico	11 (3,2)	8 (19,5)	3 (5,7)	3 (12,5)	25 (5,5)
Tratamiento con Radioterapia	3 (0,9)	2 (4,9)	0 (0)	1 (4,2)	6 (1,3)

DAH: Déficit absoluto de hierro, **DFF:** Déficit funcional de hierro, **DHI:** Déficit de hierro con inflamación, **ANF:** Anemia no ferropénica, **N:** número de casos, **%:** porcentaje de tipo de anemia

5.3.4. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

De igual manera se han valorado los tratamientos prescritos a los pacientes por tipo de anemia. A destacar el alto porcentaje de pacientes con anemia con déficit absoluto de hierro que estaba

anticoagulado o tomaba antiinflamatorios en los meses previos al tratamiento con hierro. Así como en todos los tipos de anemia casi la mitad de los pacientes había estado tomando hierro oral bien bivalente o trivalente. Un 22% de los pacientes con déficit funcional de hierro estaban siendo tratados con AINES o Prednisona.

Tabla 36. Tratamientos prescritos por tipo de anemia

TRATAMIENTOS PRESCRITOS					
	DAH N (%)	DFE N (%)	DHI N (%)	ANF N (%)	TOTAL N (%)
Anticoagulantes orales	32 (9,4)	6 (14,6)	8 (15,1)	1 (4,2)	47 (10,3)
Nuevos anticoagulantes orales	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)	1 (4,2)	2 (0,4)
Heparina bajo peso molecular	36 (10,6)	10 (24,4)	9 (17)	2 (8,3)	57 (12,5)
Ácido acetilsalicílico	71 (20,9)	8 (19,5)	18 (34)	5 (20,8)	102 (22,3)
Antiinflamatorios no esteroideos	207 (61,1)	25 (61,0)	33 (62,3)	14 (58,3)	279 (61,1)
Prednisona	54 (15,9)	9 (22,0)	8 (15,1)	4 (16,7)	75 (16,4)
Inhibidores de la bomba de protones	193 (56,9)	29 (70,7)	30 (56,6)	15 (62,5)	267 (58,4)
Hierro bivalente oral	111 (32,7)	14 (34,1)	21 (39,6)	9 (37,5)	155 (33,9)
Hierro trivalente oral	44 (13,0)	3 (7,3)	5 (9,4)	0 (0)	52 (11,4)
Ácido fólico	17 (5)	1 (2,4)	3 (5,7)	1 (4,2)	22 (4,8)
Vitamina B12	32 (9,4)	4 (9,8)	4 (7,5)	0 (0)	40 (8,8)
Eritropoyetina	6 (1,8)	1 (2,4)	2 (3,8)	5 (20,8)	14 (3,1)

DAH: Déficit absoluto de hierro, **DFE:** Déficit funcional de hierro, **DHI:** Déficit de hierro con inflamación, **ANF:** Anemia no ferropénica, **N:** número de casos, **%:** porcentaje tipo de anemia

5.3.5. PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA EN CADA TIPO DE ANEMIA

En las tablas 37 y 38 se muestra el resultado de los parámetros del hemograma de rutina en cada tipo de anemia. En todos los tipos la hemoglobina se mantiene como en la serie general, por debajo de 9 g/dl, aunque más elevada en los pacientes sin ferropenia, donde también tienen el hematocrito más alto. La diferencia de las medias del VCM, HCM y HCM entre la anemia por

DAH y el resto de grupos tiene significación estadística con $p < 0,05$. En el caso del ADE no hay diferencias entre grupos.

Tabla 37. Hemograma por tipo de anemia (1)

PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA POR TIPO DE ANEMIA (1)							
Tipo de Anemia		Hb (g/dL)	Hcto (%)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	ADE (%)
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal <ng/ml)	N	339	339	339	339	339	339
	Media	9,2	29,3	77,3	24,4	31,4	18,8
	D.E.	1,46	4,26	9,27	3,58	1,25	3,78
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥100 ng/ml e IS < 20%)	N	41	41	41	41	41	41
	Media	9,3	28,5	84,3	27,5	32,6	18,6
	D.E.	1,29	3,66	9,37	3,60	1,17	3,79
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	53	53	53	53	53	53
	Media	9,4	29,1	83,8	27,2	32,4	19,2
	D.E.	1,42	4,40	8,01	3,11	0,95	4,00
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20ng/ml)	N	24	24	24	24	24	24
	Media	9,9	30,2	89,5	29,6	33,1	18,0
	D.E.	1,78	5,49	10,54	3,89	1,42	5,02
Total	N	457	457	457	457	457	457
	Media	9,3	29,3	79,3	25,3	31,7	18,8
	D.E.	1,47	4,30	9,87	3,87	1,33	3,87

VCM: volumen corpuscular medio, **HCM:** hemoglobina corpuscular medio, **CHCM:** Concentración de hemoglobina corpuscular media, **ADE:** Ancho distribución eritrocitaria, **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

Los valores medios de leucocitos y plaquetas se presentan en la tabla 38, todas las medias están en el rango de normalidad del laboratorio. Destaca en el grupo de la anemia con déficit funcional de hierro la media más alta de leucocitos. La media de la VSG está elevada por encima de 20 mm en todos los tipos.

Tabla 38. Hemograma por tipo de anemia (2)

PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA POR TIPO DE ANEMIA (2)				
Tipo de Anemia		Leucocitos (10*3/ μ L)	Plaquetas (10*3/ μ L)	VS (mm)
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	339	339	149
	Media	7,0	287,2	32,0
	D.E.	2,58	110,63	21,81
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal \geq 100 ng/ml e IS < 20%)	N	41	41	13
	Media	7,5	309,5	53,8
	D.E.	3,80	152,89	34,39
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	53	53	16
	Media	6,6	255,7	44,6
	D.E.	2,63	118,93	34,74
Anemia no ferropénica (Ferritina basal \geq 30 ng/ml e IS \geq 20 ng/ml)	N	24	24	6
	Media	6,80	236,5	24,0
	D.E.	3,59	124,37	22,10
Total	N	457	457	184
	Media	7,0	282,9	34,4
	D.E.	2,78	117,43	24,87

N: número de casos, D.E.: desviación estándar, VS: Velocidad de sedimentación

5.3.6. PARÁMETROS DEL METABOLISMO DEL HIERRO

De la misma manera en la tabla 39 se detallan los distintos parámetros del hierro en función de cada tipo de anemia. Las medias del IS y la ferritina sérica se ajustan a los valores que se han marcado para la definición del tipo de anemia.

Las medias de hierro basal se sitúan entre, la más elevada, la de la anemia no ferropénica, $85,8 \pm 31,2$, y la más baja, $23,87 \pm 15,5$, la de la anemia con déficit absoluto de hierro. Tanto en el grupo funcional como el grupo con inflamación están por debajo del nivel de normalidad del laboratorio de referencia, $50 \mu\text{g/dL}$

Tabla 39. Metabolismo del hierro y Tipo de anemia

PARÁMETROS DEL HIERRO EN FUNCIÓN DE CADA TIPO DE ANEMIA						
Tipo de Anemia		Hierro (µg/dL)	Transferrina (mg/dL)	CTFH (µg/dL)	IS (%)	Ferritina (ng/ml)
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	313	290	290	288	339
	Media	23,8	315,7	400,8	6,3	10,8
	D.E.	16,51	55,92	71,42	5,29	6,72
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	38	38	38	37	41
	Media	27,8	208,6	266,3	9,1	212,6
	D.E.	19,21	54,69	70,92	4,31	99,51
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	53	52	52	52	53
	Media	30,0	254,8	323,6	9,3	57,5
	D.E.	14,461	53,860	68,372	4,813	18,491
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	24	24	24	24	24
	Media	85,8	235,2	303,5	28,5	198,3
	D.E.	31,209	44,147	57,252	8,688	134,431
Total	N	428	404	404	401	457
	Media	28,4	293,0	372,4	8,3	44,1
	D.E.	22,58	66,52	84,44	7,52	80,64

N: número de casos, D.E.: desviación estándar, CTFH: Capacidad Total de Fijación del Hierro. IS: Índice de saturación de la transferrina.

Las medias de transferrina en todos los tipos está por encima de 185 mg/dL, el rango bajo de la normalidad del laboratorio, sin llegar en ningún caso a los 405 mg/dl que marca como límite elevado. Al valorar la CTF de hierro todas las medias se sitúan en el rango de normalidad que llega hasta 472 µg/dL, pero el grupo de anemia ferropénica en el nivel más elevado.

5.3.7. VITAMINA B12, ÁCIDO FÓLICO Y TIROTROPINA POR TIPO DE ANEMIA

En un número muy limitado de pacientes se realizó la petición de niveles de B12 y ácido fólico o Tirotropina coincidiendo con la analítica basal utilizada para el estudio diseñado en este trabajo.

En todos los grupos los niveles medios de B12 son normales (> 211 pg/ml), aunque la media en el grupo de déficit absoluto está por debajo de la de los otros grupos. Las medias de ácido fólico también se encuentran en el rango de normalidad ($> 2,6$ ng/ml). Así como la media de TSH.

Tabla 40, Niveles de Vitamina B12, ácido fólico y Tirotropina

VITAMINA B12, ÁCIDO FÓLICO Y TIROTROPINA POR TIPO DE ANEMIA				
Tipo de Anemia		Vitamina B12 (pg/mL)	Ácido fólico (ng/mL)	Tirotropina (mIU/L)
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	97	87	85
	Media	398,8	9,9	2,3
	D.E.	391,53	5,10	2,33
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS $< 20\%$)	N	13	13	8
	Media	621,8	6,9	4,6
	D.E.	571,67	3,78	3,13
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS $< 20\%$)	N	5	5	9
	Media	524,0	10,46	3,9
	D.E.	272,09	5,634	4,44
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	5	4	5
	Media	432,4	7,3	0,8
	D.E.	73,24	5,71	0,74
Total	N	120	109	107
	Media	429,6	9,4	2,5
	D.E.	405,55	5,05	2,67

5.3.8. FUNCIÓN RENAL POR TIPO DE ANEMIA

Al estratificar la serie general por tipos de anemia conocemos el valor medio de creatinina de tan solo 304 pacientes. La media más alta es la del grupo con déficit de hierro con inflamación, por encima de la funcional. Los casos con creatinina basal elevada, por encima de $1,02$ mg/dL son 85, de ellos 52 en el de la anemia con déficit absoluto, 17 en el de anemia con inflamación y 8 en los otros dos grupos. Los datos se muestran en la siguiente tabla. Tabla 41

Tabla 41. Función renal en cada tipo de anemia

Tipo de Anemia		Creatinina (mg/dL)
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	226
	Media	0,8
	D.E.	0,41
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	26
	Media	0,9
	D.E.	0,35
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	34
	Media	1,1
	D.E.	0,79
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	18
	Media	1,1
	D.E.	0,53
Total	N	304
	Media	0,9
	D.E.	0,48

N: número de casos, D.E.: desviación estándar

Disponemos de datos sobre el FG en más pacientes, 386 pacientes. En los grupos de déficit con inflamación y de anemia sin ferropenia más del 40% de los casos tienen un FG alterado, frente a solo el 25% de los otros dos grupos.

Tabla 42. Categoría filtrado glomerular por tipo de anemia

FILTRADO GLOMERULAR ≥ 60 ML/MIN/1,73 POR TIPO DE ANEMIA				
Tipo de anemia		FG ≥ 60 ML/MIN/1,73		Total
		SI	NO	
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	220	60	280
	%	78,6%	21,4%	100,0%
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	26	9	35
	%	74,3%	25,7%	100,0%
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	26	19	45
	%	57,8%	42,2%	100,0%

Anemia no ferropénica (Ferritina basal \geq 30 ng/ml e IS \geq 20 ng/ml)	N	14	10	24
	%	58,3%	41,7%	100,0%
Total	N	286	98	384
	%	74,5%	25,5%	100,0%

N: número de casos, %: porcentaje, FG: Filtrado Glomerular

5.4. DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO

La media de dosis total administrada de Carboximaltosa por ciclo fue 1.357 mg con una $DE \pm$ 401,7 mg. En la tabla 43 se detalla la frecuencia con la que se prescribió cada dosificación, correspondiendo la mayoría a prescripciones de 1000 mg.

Tabla 43. Frecuencia de cada dosificación de CMF

Dosis CMF mg	N	%	% Acum
500	14	2,5	2,5
600	4	0,7	3,2
700	3	0,5	3,7
800	8	1,4	5,1
900	6	1,1	6,2
1000	177	31,4	37,6
1100	4	0,7	38,3
1200	7	1,2	39,5
1300	49	8,7	48,2
1400	46	8,2	56,4
1500	88	15,6	72,0
1600	40	7,1	79,1
1700	31	5,5	84,6
1800	15	2,7	87,2
1900	20	3,5	90,8
2000	39	6,9	97,7
2200	1	0,2	97,9
2300	4	0,7	98,6
2400	4	0,7	99,3
2600	1	0,2	99,5
2700	1	0,2	99,6
2800	1	0,2	99,8
3000	1	0,2	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % **Acum**: porcentaje acumulado.

CMF: Carboximaltosa férrica

Al valorar la dosis administrada en cada tipo de anemia vemos que más del 60% de los pacientes recibieron dosis superiores a 1000 mg en todos los grupos menos en el de la anemia sin ferropenia, con sólo el 29%. Tabla 44

Tabla 44. Dosis total administrada < 1000 mg

DOSIS ADMINISTRADA ≤ 1000 mg POR TIPO DE ANEMIA					
			Dosis administrada ≤ 1000 mg		Total
			SI	NO	
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	118	221	339
		%	34,8%	65,2%	100,0%
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	16	25	41
		%	39,0%	61,0%	100,0%
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	16	37	53
		%	30,2%	69,8%	100,0%
	Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	17	7	24
		%	70,8%	29,2%	100,0%
Total	N	167	290	457	
	%	36,5%	63,5%	100,0%	

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum: porcentaje acumulado.

CMF: Carboximaltosa férrica

Si se valoran las medias de la dosis total administrada no hay diferencia entre los tres primeros tipos de anemia, pero sí con la del grupo sin ferropenia donde es más baja. Tabla 45

Si se estudia la diferencia entre la dosis prevista calculada según fórmula de Ganzoni, teniendo en cuenta que se debe redondear al múltiplo de 100 más cercano, y la dosis que se administra

vemos que aparentemente en la anemia con déficit de hierro y en anemia con inflamación coinciden ambas dosis medias. En el déficit funcional de hierro y en la anemia sin ferropenia esta diferencia es negativa, reciben 100 y 200 mg respectivamente de menos, aún con la limitación que supone el uso de la media para estimar la adecuación de la administración de la dosis calculada.

Tabla 45. Dosis total y Diferencia con dosis calculada por tipos de Anemia

DOSIS TOTAL ADMINISTRADA VS DOSIS CALCULADA			
Tipo de Anemia		Dosis total administrada CMF (mg)	Dosis administrada menos Dosis prevista (mg)
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	339	339
	Media	1395,2	23,52
	DE	397,7	330,27
	MIN	500	-893,60
	MAX	2800	1162,40
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	41	41
	Media	1314,6	-69,2
	DE	392,78	393,90
	MIN	500	-1360,80
	MAX	2200	730,40
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	53	53
	Media	1362,2	5,237
	DE	401,06	377,19
	MIN	500	-993,60
	MAX	3000	1122,40
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	24	24
	Media	1050,0	-231,6
	DE	401,08	284,20
	MIN	500	-789,60
	MAX	2000	506,40
Total	N	457	457
	Media	1366,0	-,3
	DE	404,211	344,14226
	MIN	500	-1360,80
	MAX	3000	1162,40

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar, CMF: Carboximaltosa férrica

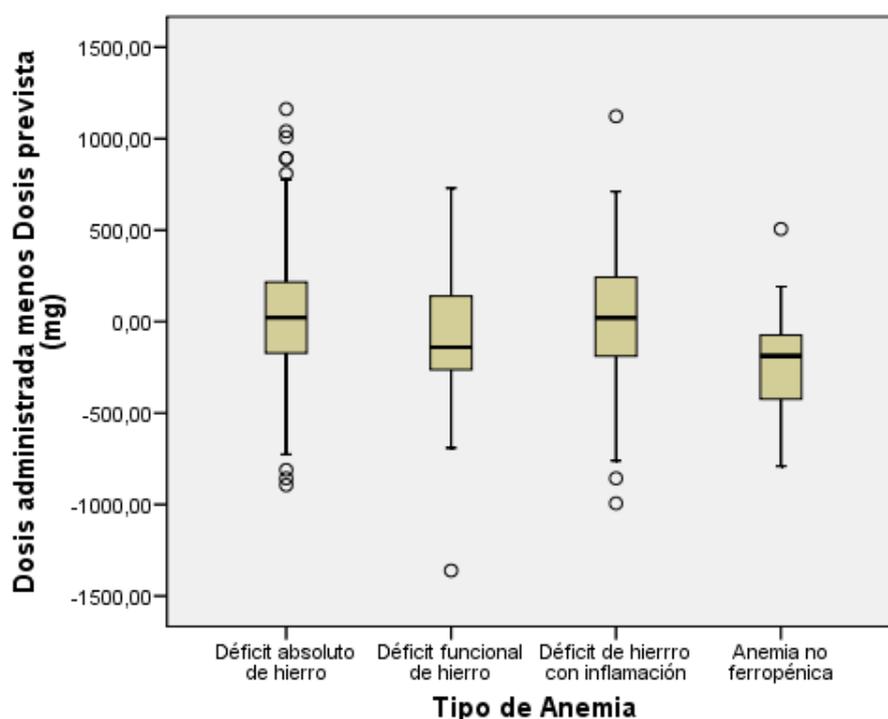


Imagen 2. Diferencial de dosis por tipo de anemia

En la serie general un 28,9% de los pacientes fueron tratados con dosis inferiores a las calculadas y un 14,7% fueron tratados con dosis superiores a las calculadas. El gráfico 2 muestra como fundamentalmente en las anemias ferropénicas, los pacientes no llegan a recibir la dosis necesaria calculada según fórmula clásica de Ganzoni. Si observamos la amplitud del 1º cuartil con valores de hasta -800 mg. en la anemia por déficit absoluto de Hierro.

El 62.4% de los pacientes precisó recibir la dosis total en sucesivas administraciones semanales, para no superar en ninguna de ellas la dosis máxima diaria de 1000 mg. Tabla 46

Tabla 46. Número de administraciones CMF en el ciclo

NÚMERO DE ADMINISTRACIONES DE CARBOXIMALTOSA POR CICLO			
	N	%	% Acum
1	212	37,6	37,6
2	338	59,9	97,5
3	14	2,5	100,0
Total	564	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje, % **Acum**: porcentaje acumulado

De los pacientes 564 pacientes incluidos en el estudio, el 35,5% volvió a recibir entre 1 y 15 nuevos ciclos de CMF. Valorando el dato por los cuatro tipos de anemia vuelven a recibir nuevos ciclos el 39,2% de las anemias con déficit absoluto de hierro, el 14,6% de las funcionales, el 28,3% de los déficit con inflamación y tantos como el 45,8% (11) de los diagnosticados de anemia sin déficit de hierro.

Tabla 47. Recuento secuencial de ciclos serie general

RECUENTO SECUENCIAL DE CICLOS				
	N	%	% válido	% Acum.
Episodio aislado	364	64,5	64,5	64,5
Más de un ciclo	200	35,5	35,5	100,0

N: número de casos, %: porcentaje, % **Acum**: porcentaje acumulado

5.5. TRANSFUSIONES DE CONCENTRADO DE HEMATÍES

Hasta 42 días antes de realizar la analítica basal del estudio fueron trasfundidos el 14,2% (80) de los pacientes, el 9,8% (55) recibieron la transfusión en los quince días inmediatamente anteriores a la extracción analítica.

Desde la analítica inicial hasta realizar la analítica de control fueron transfundidos el 16,8% (95) de pacientes, de ellos 55 el mismo día de la administración de la primera administración de hierro y 15, un 2,6%, en el periodo de dos semanas previo a la extracción de la analítica de control. De estos 95 pacientes transfundidos pudieron ser clasificados por tipo de anemia 81 y la mayoría, 56 casos, son del grupo de anemia por déficit absoluto de hierro.

En la tabla 48 se detalla la distribución de los pacientes transfundidos en los diferentes tipos de anemia.

Tabla 48. Pacientes transfundidos

PACIENTES TRASFUNDIDOS DESDE ANALÍTICA INICIAL HASTA LA ANALÍTICA DE CONTROL					
			Pacientes transfundidos		Total
			SI	NO	
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	56	283	339
		%	16,5%	83,5%	100,0%
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	8	33	41
		%	19,5%	80,5%	100,0%
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	14	39	53
		%	26,4%	73,6%	100,0%
	Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≤ 20 ng/ml)	N	3	21	24
		%	12,5%	87,5%	100,0%
Total	N	81	376	457	
	%	17,7%	82,3%	100,0%	

5.6. EVENTOS DURANTE EL TRATAMIENTO

5.6.1. INGRESOS Y VISITAS A URGENCIAS

Durante el periodo de seguimiento el 15,1% (85) de los pacientes acudió al Servicio de Urgencias y el 16,3% (93) precisó ingreso hospitalario. Las causas de ingreso recogidas se detallan en la tabla 49

Tabla 49. Causas de Ingreso hospitalario

CAUSAS DE INGRESO	
Diagnóstico	Número
Tumor sólido	37
Tumor hematológico	2

Anemia posthemorrágica	14
Patología digestiva con riesgo de sangrado	13
Patología ginecológica/obstétrica con sangrado	3
Patología urológica con riesgo de sangrado	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	5
Cirugía bariátrica	1
Insuficiencia cardíaca crónica	4
Enfermedad renal crónica	2

5.6.2. EFECTOS ADVERSOS

Se recogieron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en 5 pacientes. Ninguna fue grave. Tres pacientes tras finalizar el tratamiento presentaron náuseas y dolor abdominal leve, sin hipotensión. Los otros dos pacientes tuvieron una reacción moderada con eritema y exantema urticarial, sin hipotensión que obligó a suspender la administración, con buena respuesta al tratamiento antihistamínico y sin precisar ingreso hospitalario.

5.7. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

5.7.1. ANALITICA CONTROL

Las medias de los parámetros de hematimetría y del metabolismo del hierro en el control analítico realizado tras el tratamiento se utilizan para la construcción de las variables de resultado principal y las secundarias, cuyos datos se muestran a continuación y son de mayor interés al poder compararlas con los datos de la analítica basal previa al tratamiento. Tabla 50 y 51

Tabla 50. Valores hematimetría de control

VALORES PARÁMETROS HEMOGRAMA DE CONTROL					
	N	MIN	MAX	Media	DE
Leucocitos (10*3/ μ L) final	563	1,7	21,5	6,8	2,49
Hemoglobina (g/dL) final	564	4,7	16,1	11,6	1,56
Hematocrito (%) final	564	14,7	51,3	35,7	4,82
VCM (fL) final	564	64,0	115,0	87,5	7,30
HCM (pg) final	564	18,6	37,3	28,6	2,77

CHCM (g/dL) final	564	29,1	35,2	32,6	0,93
ADE (%) final	564	12,1	56,1	24,2	6,73
Plaquetas (10*3/ μ L) final	564	18	756	226,5	87,21

N: número de casos, **MIN:** mínimo, **MAX:** máximo, **D.E.:** desviación estándar. **VCM:** volumen corpuscular medio, **HCM:** hemoglobina corpuscular medio, **CHCM:** Concentración de hemoglobina corpuscular media, **ADE:** Ancho distribución eritrocitaria, **VSG:** velocidad de sedimentación globular.

Tabla 51. Valores Metabolismo del hierro de control

PARÁMETROS METABOLISMO DEL HIERRO DE CONTROL					
	N	MIN	MAX	Media	DE
Hierro (μ g/dL) final	492	2	306	63,83	33,888
Transferrina (mg/dL) final	506	90	370	212,12	42,268
CTFH (μ g/dL) final	505	114	470	269,56	53,443
IS (%) final	490	1	112	23,86	12,554
Ferritina sérica (ng/ml) final	499	10	3059	454,04	419,920

N: número de casos, **D.E.:** desviación estándar, **CTFH:** Capacidad Total de Fijación del Hierro, **IS:** Índice de saturación de la transferrina.

5.7.2. RESULTADOS DE CORRECCIÓN DE LA ANEMIA. LA HEMOGLOBINA

Se valoran seis variables de resultado secundarias en relación a medir la respuesta al tratamiento con hierro parenteral del valor de Hemoglobina

5.7.2.1. La hemoglobina objetivo

Se considera que el paciente ha corregido la anemia si es mujer y su Hb de control es ≥ 12 g/dL y si es un varón y su Hb de control es ≥ 13 g/dL. En la serie general el 61,2%, (345 pacientes) no corrige la anemia, frente al 38,8% (219 pacientes) que llega a alcanzar valores normales. Por género el 48,2% de las mujeres dejan de estar anémicas frente a tan solo el 21,6% de los varones.

Tabla 52. Alcanza Hb objetivo según género

	Alcanza Hb objetivo	Total

			Corrige anemia	Persiste anemia	
Género	Mujer	N	176	189	365
		% de Género	48,2%	51,8%	100,0%
	Varón	N	43	156	199
		% de Género	21,6%	78,4%	100,0%
Total	N		219	345	564
	% de Género		38,8%	61,2%	100,0%

N: número de casos, %: porcentaje; **Hb**: Hemoglobina

Por tipos de anemia, se muestra en la tabla 53, en el déficit absoluto de hierro corrige la anemia el 40,7% de los casos, seguido del déficit de hierro asociado a inflamación con un 26,4%. La anemia sin ferropenia se corrige en el 26,4% y el déficit funcional tan sólo en un 17,1%.

Tabla 53. Alcanza Hb objetivo por tipo de anemia

ALCANZA HEMOGLOBINA OBJETIVO POR TIPO DE ANEMIA				
Tipo de anemia		Corrige anemia	Persiste anemia	Total
		Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	138
	%	40,7	59,3	100,0
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	7	34	41
	%	17,1	82,9	100,0
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	14	39	53
	%	26,4	73,6	100,0
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	6	18	24
	%	25,0	75,0	100,0
Total	N	165	292	457
	%	36,1	63,9	100,0

N: número de casos, %: porcentaje.

5.7.2.2. Ganancia absoluta de hemoglobina

La media de la ganancia absoluta de hemoglobina, es decir la diferencia entre la Hb de inicio y la

Hb de control tras el tratamiento, para toda la serie fue de $2,3 \pm 1,80$ g/dl, con un rango desde un mínimo negativo, de -3,5, hasta un máximo de 7,7 g/dL

El gráfico 3. muestra la distribución de los casos y la curva de normalidad para nuestra población.

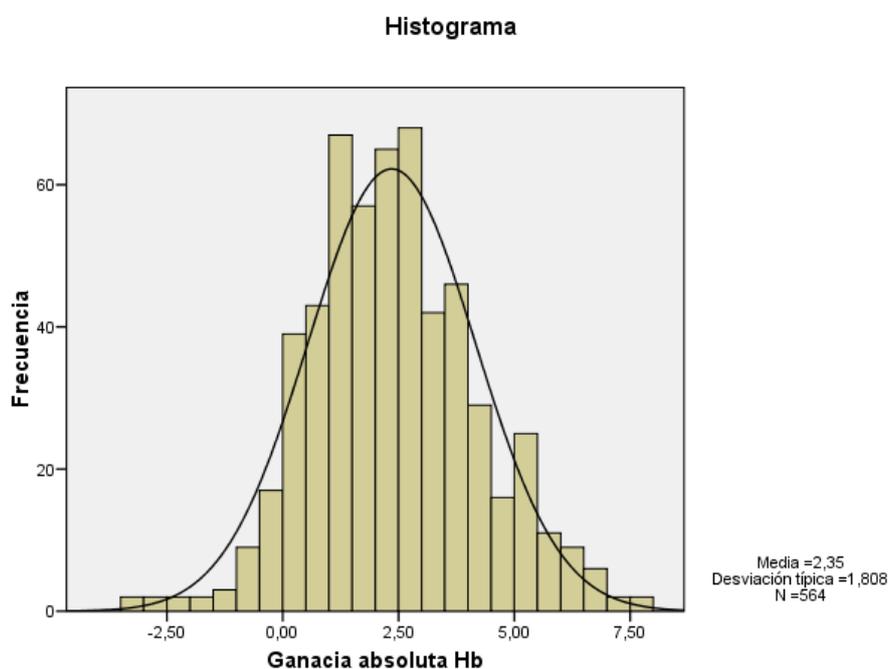


Imagen 3. Curva de distribución Ganancia Absoluta de Hemoglobina

Al valorar el comportamiento de esta variable según el tipo de anemia se puede observar que en el grupo de anemia con déficit absoluto de hierro es donde se alcanza la media \pm DE más alta de incremento, $2,5 \pm 1,7$ g/dL frente a la más baja, la del grupo de anemia sin ferropenia. Los datos se exponen en la tabla 54

Tabla 54. Ganancia absoluta de Hemoglobina

GANANCIA ABSOLUTA HB					
Tipo de Anemia	N	Media	D.E.	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro	339	2,5	1,71	-3,50	7,00

(Ferritina basal < 30 ng/ml)					
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	41	1,4	1,49	-1,40	5,40
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	53	1,6	1,82	-2,40	6,70
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 g/ml)	24	1,1	1,98	-2,80	5,70
Total	457	2,2	1,77	-3,50	7,00

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.7.2.3. Corrección del valor absoluto hemoglobina ≥ 1,5 g/dL

Cuando se valora toda la población incluida en la serie, el porcentaje de pacientes totales con un incremento del valor de hemoglobina en al menos 1,5 g/dl es del 67% (378 casos) frente al 33% (186 casos) que no lo alcanza.

Si lo valoramos en base al tipo de anemia, en las anemias con déficit absoluto de hierro sube hasta el 71,1%, mientras que en la anemia sin déficit de hierro llega al 41,7% y en el déficit funcional es el 39%. Tabla 55

Tabla 55. Corrige valor absoluto de Hb en 1,5 g/dL

CORRIGE VALOR ABSOLUTO HEMOGLOBINA EN 1,5 g/dL				
Tipo de Anemia		Corrige valor absoluto hemoglobina en 1,5 g/dL		Total
		SI	NO	
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	241	98	339
	%	71,1	28,9	100,0
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	16	25	41
	%	39,0	61,0	100,0
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	28	25	53
	%	52,8	47,2	100,0
Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	10	14	24
	%	41,7	58,3	100,0
Total	N	295	162	457
	%	64,6	35,4	100,0

N: número de casos. %: Porcentaje

5.7.2.4. Corrección del valor absoluto hemoglobina ≥ 2 g/dL

Al situar el punto de corte de la ganancia de Hb absoluta en 2 g/dL en la serie global la proporción de pacientes que lo alcanza es del 56,9% (321), no lo alcanza por tanto el 43,1% (243)

Por grupos, en la anemia con déficit absoluto el 61,7% incrementa la Hb inicial en los 2 g/dL, pero las anemias con déficit funcional no alcanzan al 25%. Tabla 56

Tabla 56. Corrige valor absoluto de Hb en 2 g/dL

CORRIGE VALOR ABSOLUTO HEMOGLOBINA EN 2 g/dL					
			Corrige		Total
			SI	NO	
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	209	130	339
		%	61,7	38,3	100,0
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	10	31	41
		%	24,4	75,6	100,0
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	20	33	53
		%	37,7	62,3	100,0
	Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	8	16	24
		%	33,3	66,7	100,0%
Total	N	247	210	457	
	%	54,0	46,0	100,0	

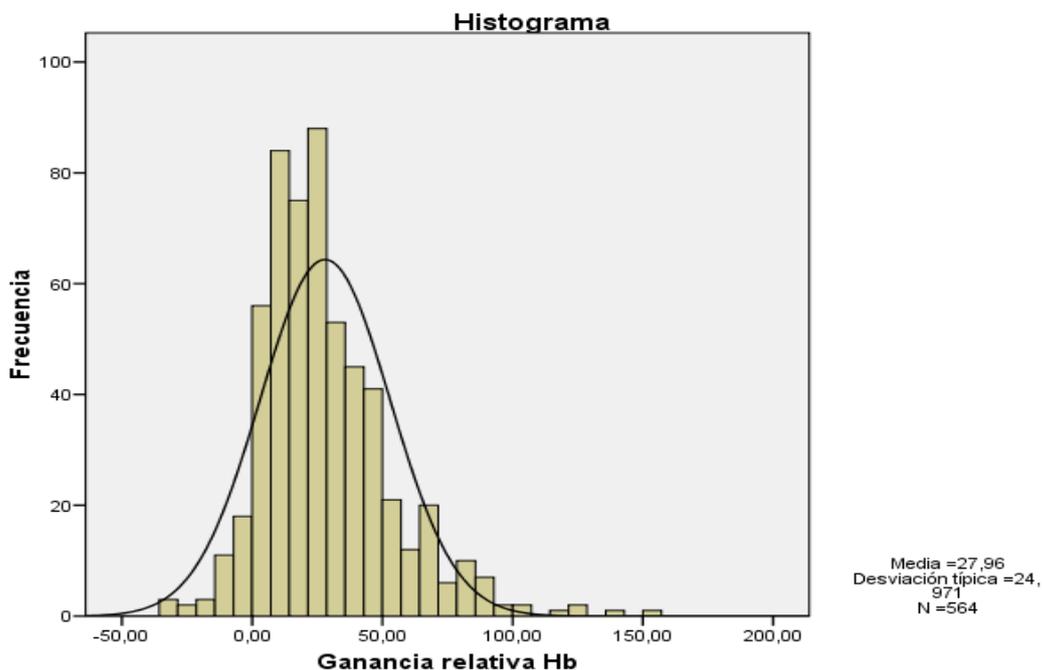
N: número de casos. %: Porcentaje

5.7.2.5. Ganancia relativa de hemoglobina

En los 564 casos, el incremento porcentual de hemoglobina desde la analítica de inicio a la analítica de control fue del 27,9% con una DE±24,93%, un mínimo negativo de -35,6 % y un máximo de 156,8%.

Tabla 57. Ganancia relativa de Hb por tipo de anemia

GANANCIA RELATIVA HB					
Tipo de Anemia	N	Media	DE	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	339	29,5	23,85	-35,62	156,82
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	41	16,5	17,06	-12,96	64,29
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	53	20,0	23,59	-22,64	87,88
Anemia no ferropénica (Ferritina basal	24	14,1	24,33	-24,14	87,69



≥ 30 ng/ml e IS ≥20 ng/ml)					
Total	457	26,4	23,86	-35,62	156,82

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.7.2.6. Corrección valor relativo hemoglobina en un 25%.

Si se establece como punto de corte para la corrección del valor relativo de Hb ≥ 25%, el porcentaje de respuesta en la serie general, sin atender al tipo de anemia, es del 47,3% (267 casos).

Tabla 58

Tabla 58. Corrección valor relativo de Hb 25%

CORRIGE VALOR RELATIVO HEMOGLOBINA EN UN 25%				
	N	%	% válido	% Acum,
SI	268	47,5	47,5	47,5

Imagen 4. Curva normalidad de ganancia relativa HB

NO	296	52,5	52,5	100,0
Total	564	100,0	100,0	

N: número de casos, %: **porcentaje**, % **Acum.:** porcentaje acumulado, % **válido:** porcentaje valido

Prácticamente solo la mitad de los pacientes llegan a mejorar un 25% el valor relativo de Hb en el déficit de hierro, en el resto aún más bajo. Tabla 59

Tabla 59. Corrección Hb 25% por Tipo de anemia

CORRIGE HEMOGLOBINA EN UN 25% POR TIPO DE ANEMIA					
			Corrige hemoglobina en un 25%		Total
			SI	NO	
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	175	164	339
		%	51,6	48,4	100,0
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	9	32	41
		%	22,0	78,0	100,0
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	17	36	53
		%	32,1	67,9	100,0
	Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	6	18	24
		%	25,0	75,0	100,0
Total	N	207	250	457	
	%	45,3	54,7	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje

5.7.3. RESULTADOS CORRECCIÓN DE LA FERROPENIA. FERRITINA SERICA E INDICE DE SATURACIÓN

Para valorar la respuesta sobre los depósitos de hierro se valora la ganancia de Ferritina absoluta y relativa y si alcanza o no los puntos de corte objetivo en cada tipo de anemia, así como el nivel de 500 ng/ml que indicaba la suspensión de la terapia con hierro parenteral

5.7.3.1. Ganancia absoluta de Ferritina sérica

El gráfico muestra la curva de normalidad de ganancia absoluta de ferritina en la población estudiada

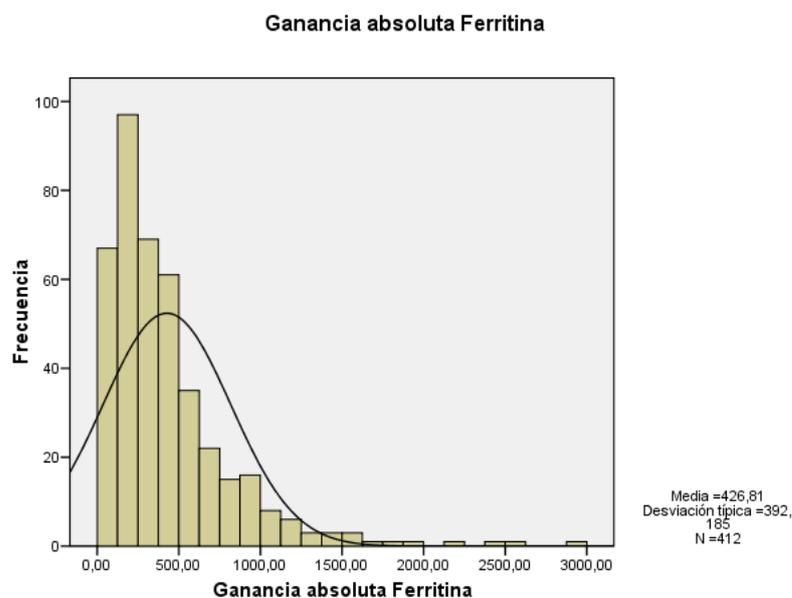


Imagen 5. Curva normalidad de ganancia absoluta de ferritina

Al valorar el conjunto de pacientes la media de ganancia absoluta de ferritina fue de $426,8 \pm 392,18$ ng/ml, con un mínimo de 0 y un máximo de 2.881 ng/ml en los 412 pacientes que disponen de analítica inicial y de control.

Si valoramos esta ganancia absoluta por tipo de anemia podemos observar que es mayor la media en el grupo de déficit funcional. Tabla 60

Tabla 60. Ganancia absoluta Ferritina por Tipo de anemia

GANANCIA ABSOLUTA FERRITINA					
Tipo de Anemia	N	Media	DE	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	314	361,8	286,83	6,00	1548,00
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal \geq 100 ng/ml e IS < 20%)	31	851,3	635,93	3,00	2575,00
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	41	624,9	581,12	74,00	2881,00
Anemia no ferropénica (Ferritina basal \geq 30 ng/ml e IS \geq 20 ng/ml)	21	300,7	259,86	0,00	796,00

Total	407	422,5	389,48	0,00	2881,00
-------	-----	-------	--------	------	---------

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.7.3.2. Ganancia relativa de Ferritina sérica

Se ha calculado también el incremento porcentual de ferritina, y la media de ganancia relativa es de 3.460,1 % con una DE± 3.750, 42%. Rango de 0- 37.975. Se muestra en la figura 6

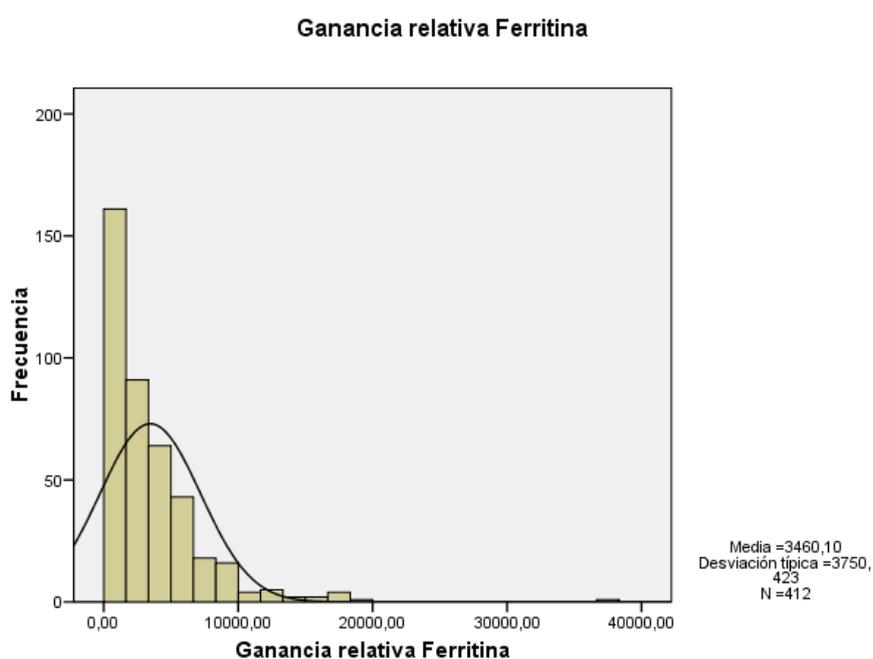


Imagen 6. Ganancia relativa de Ferritina

Al valorar el incremento porcentual de ferritina en cada tipo de anemia, el menor se produce en los pacientes sin ferropenia y en los que tienen déficit funcional, la mayor proporción en el déficit absoluto de hierro.

Tabla 61. Ganancia relativa de Ferritina por tipo de paciente

GANANCIA RELATIVA FERRITINA					
Tipo de Anemia	N	Media	D.E.	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	314	4304,3	3901,06	90,00	37975,00
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	31	444,6	311,46	2,86	1063,00
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	41	1193,2	1128,68	92,86	5540,38

Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	21	273,1	408,94	0,00	1580,00
Total	407	3488,9308	3763,26594	0,00	37975,00

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.7.3.3. Alcanza Ferritina ≥ 200 ng/ml

Utilizando el corte previsto de respuesta en la anemia con déficit absoluto de hierro, para toda la serie el 63% de los pacientes lo alcanza. Tabla 62.

Tabla 62. Alcanza ferritina sérica 200ng/ml

ALCANZA FERRITINA SÉRICA 200 ng/ml					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	SI	357	63,3	71,5	71,5
	NO	142	25,2	28,5	100,0
	Total	499	88,5	100,0	
Perdidos		65	11,5		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

Con una distribución por tipo de anemia en la que las anemias funcionales lo alcanzan en mayor proporción 93,8% y tan solo el 66,9% de los déficit absolutos.

Tabla 63. Alcanza Ferritina sérica 200 ng/ml por Tipo de anemia

ALCANZA FERRITINA SÉRICA 200 ng/ml POR TIPO DE ANEMIA					
		Alcanza Ferritina sérica 200 mg			Total
		SI	NO		
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	N	210	104	314
		%	66,9	33,1	100,0
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS $< 20\%$)	N	30	2	32
		%	93,8	6,3	100,0
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS $< 20\%$)	N	37	4	41
		%	90,2	9,8	100,0
	No ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	N	19	2	21
		%	90,5	9,5	100,0
Total		N	296	112	408

	%	72,5	27,5	100,0
--	---	------	------	-------

N: número de casos, %: porcentaje

5.7.3.4. Alcanza Ferritina ≥ 500 ng/ml

El 30,3% de los pacientes en los que se conoce el valor de esta variable, llegan a tener con el tratamiento Ferritina en la analítica de control ≥ 500 ng/ml, el punto de corte indicado para no continuar tratamiento con hierro parenteral cuando se inició el protocolo. Tabla 64

Tabla 64. Alcanza Ferritina 500 ng/ml

ALCANZA FERRITINA SÉRICA 500 ng/ml					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	SI	151	26,8	30,3	30,3
	NO	348	61,7	69,7	100,0
	Total	499	88,5	100,0	
Perdidos	Sistema	65	11,5		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum: porcentaje acumulado

5.7.3.5. Ganancia absoluta Índice de saturación

La distribución de la ganancia absoluta del IS se representa en la figura. La media de ganancia absoluta fue de 15,6 DE \pm 13,63. Con ganancias mínimas de - 29 y máximas de 108.

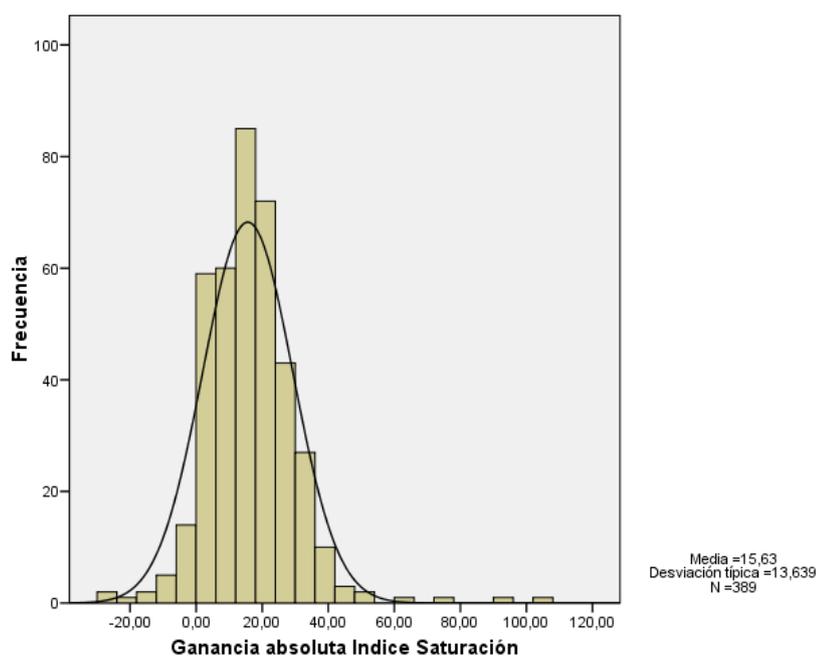


Imagen 7. Ganancia absoluta IS

La media de ganancia absoluta fue superior en el

grupo de anemias con déficit absoluto de hierro tabla 65

Tabla 65. Ganancia absoluta IS

GANANCIA ABSOLUTA INDICE SATURACIÓN					
Tipo de Anemia	N	Media	DE	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	257	17,1	13,39	-29,00	108,00
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	27	10,3	8,23	-2,00	33,00
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	40	12,4	12,48	-2,00	72,00
No ferropénica (Ferritina basal ≥30 ng/ml e IS ≥20 ng/ml)	21	-1,9	12,33	-26,00	24,00
Total	345	14,8	13,72	-29,00	108,00

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.7.3.6. Ganancia relativa Índice de Saturación

La figura muestra la distribución de la ganancia relativa del IS. La media de ganancia relativa fue 390,3 DE ± 13,63. Con ganancias mínimas de -76,1 y máximas de 3100.

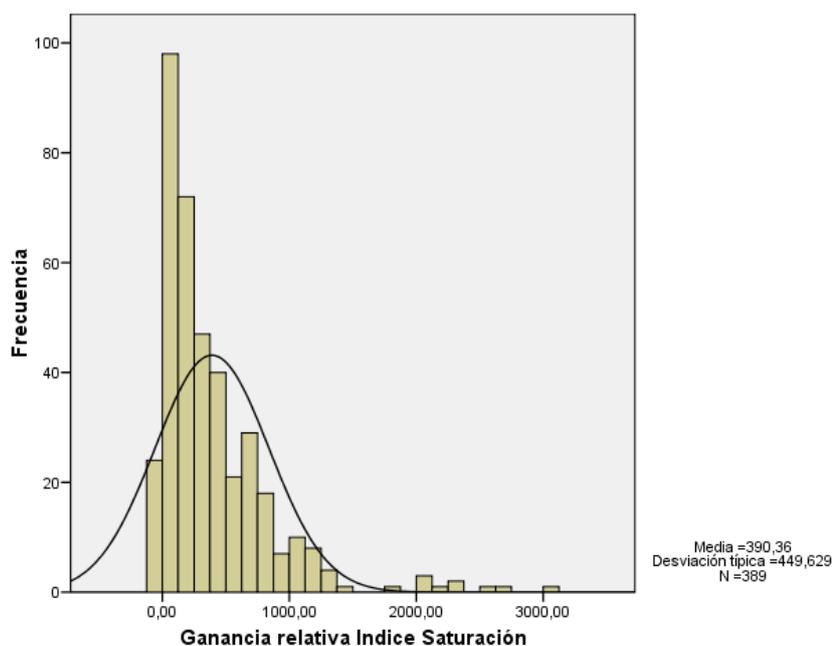


Imagen 8. Curva de normalidad de la Ganancia relativa del IS

La media de ganancia relativa fue también superior en el grupo de anemias con déficit absoluto de hierro

Tabla 66. Ganancia relativa IS

GANANCIA RELATIVA INDICE SATURACIÓN					
Tipo de Anemia	N	Media	DE	MIN	MAX
Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal < 30 ng/ml)	257	424,9	423,21	-66,67	2700,00
Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	27	160,4	193,56	-12,50	900,00
Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	40	202,8	298,34	-16,67	1800,00
No ferropénica (Ferritina basal ≥ 30 ng/ml e IS ≥ 20 ng/ml)	21	-5,2	39,22	-76,19	69,57
Total	345	352,3019	404,40281	-76,19	2700,00

N: número de casos, MIN: mínimo, MAX: máximo, D.E.: desviación estándar

5.7.3.7. Alcanzan IS ≥ 50%

Sólo el 2,3% de los pacientes alcanza el nivel de corte preciso para suspender el tratamiento con CMF indicado en el protocolo inicial.

Tabla 67. Alcanza IS 50%

ALCANZA INDICE SATURACIÓN 50%					
		N	%	% válido	% Acum.
Válidos	SI	13	2,3	2,7	2,7
	NO	477	84,6	97,3	100,0
	Total	490	86,9	100,0	
Perdidos	Sistema	74	13,1		
Total		564	100,0		

N: número de casos, %: porcentaje, % Acum.: porcentaje acumulado, % válido: porcentaje valido

5.7.4. LA VARIABLE DE RESULTADO PRIMARIA: RESPONDER AL TRATAMIENTO

Se ha construido la variable de resultado primaria en base a los criterios de respuesta al tratamiento utilizados para cada tipo de anemia definidos en material y métodos que nos permitiera clasificar al paciente respondedor o no al tratamiento.

El porcentaje de respuesta es de distinto nivel en cada tipo de anemia, en las anemias con déficit absoluto se alcanza el nivel mayor, con un 84,4%, mientras que en las anemias no ferropénicas tiene el menor nivel de respuesta con un 41,7%. Tabla 68

Tabla 68. Respuesta al tratamiento por tipo de anemia

RESPUESTA TRATAMIENTO POR TIPO DE ANEMIA					
			RESPUESTA		Total
			SI	NO	
Tipo de Anemia	Déficit absoluto de hierro (Ferritina basal <30 ng/ml)	N	270	50	320
		%	84,4	15,6	100,0
	Déficit funcional de hierro (Ferritina basal ≥ 100 ng/ml e IS < 20%)	N	20	21	41
		%	48,8	51,2	100,0
	Déficit de hierro con inflamación (Ferritina basal entre 30-99 ng/ml e IS < 20%)	N	36	17	53
		%	67,9	32,1	100,0
	Anemia no ferropénica (Ferritina basal ≥30 ng/ml e IS ≥20 ng/ml)	N	10	14	24
		%	41,7	58,3	100,0
Total	N	336	102	438	
	%	76,7	23,3	100,0	

N: número de casos, %: porcentaje

5.8. ANALISIS INFERENCIAL

Se ha realizado el análisis de las distribuciones de las posibles variables explicativas de respuesta al tratamiento. En primer lugar con todos los pacientes y después se valoró por tipo de anemia

5.8.1. VARIABLES CATEGÓRICAS

5.8.1.1. Variables categóricas generales

En la tabla 69 se muestran los datos de las variables categóricas generales de la población, como edad, género y comorbilidades, sin que mostraran diferencias relevantes

Tabla 69. Variables categóricas generales

VARIABLES CATEGÓRICAS GENERALES.					
		RESPUESTA AL TRATAMIENTO		X2	p
		SI	TOTAL		
Categoría edad	<65	142(76,8%)		0	0,98
	>65	194(76,7%)			
	total	336(76%)	438		
Género	Mujer	217(78,3)		1,11	0,29
	Varon	119(73,9%)			
		336(76,7%)	438		
Tumor solido	SI	96(75%)		0,29	0,58
	NO	240(77,4%)			
		336(76,7%)	438		
Tumor Hematologico	SI	5(50%)			

	NO	331(77,3%)		Test exacto	0,058
		336(76,7%)	438		
Anemia posthemorrágica	SI	118(79,7%)		1,1	0,28
	NO	218(75,2%)			
		336(76,7%)	438		
Patología digestiva	SI	153(77,7%)		0,18	0,67
	NO	183(75,9%)			
		336(76,7%)	438		
Hemorragia ginecológica/obstétrica	SI	29(85,5%)		1,5	0,21
	NO	307(76%)			
		336(76,7%)	438		
Patología urológica con riesgo de sangrado	SI	14(73,7%)		0,1	0,75
	NO	322(76,8%)			
		336(76,7%)	438		
Enfermedad inflamatoria intestinal	SI	17(63%)		3,04	0,81
	NO	319(77,6%)			
		336(76,7%)	438		
Cirugía bariátrica	SI	33(76,7%)		0	0,99
	NO	303(76,7%)			
		336(76,7%)	438		
Insuficiencia cardiaca crónica	SI	53(70,7%)		1,85	0,17
	NO	283(78,3%)			
		336(76,7%)	438		
Enfermedad renal crónica	SI	23(65,7%)		2,5	0,10
	NO	313(77,7%)			
		336(76,7%)	438		
Infección crónica	SI	6(66,7%)		0,51	0,47
	NO	339(76,9%)			
		336(76,7%)	438		
Número morbilidades	1	123(70,7%)		8,19	0,08
	2	146(80,7%)			
	3	58(82,9%)			
	4	7(77,8%)			
	5	2(50%)			
			336(76,7%)	438	

5.8.1.2. Variables categóricas tratamientos

Tampoco en las variables explicativas de tratamientos, ni con eritropoyetina, ni por ser un paciente transfundido, han mostrado diferencias estadísticas. Tabla 70.

Tabla 70. Variables categóricas tratamientos

VARIABLES CATEGÓRICAS TRATAMIENTOS						
		RESPUESTA AL TRATAMIENTO		TOTAL	X2	p
		SI				
Tratamiento previo con anticoagulantes orales	SI	39(83%)		438	1,15	0,28
	NO	297(76%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento previo con Heparina bajo peso molecular	SI	42(73,7%)		438	0,33	0,56
	NO	294(77,2%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento previo con AINES	SI	208(76,8%)		438	0.001	0.98
	NO	128(76,6%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento previo con AAS	SI	82(82%)		438	2,02	0,154
	NO	254(75,1%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento previo con Prednisona	SI	56(75,7%)		438	0,05	0,81
	NO	280(76,9%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento con Inhibidores de la bomba de protones	SI	196(75,4%)		438	0,62	0,42
	NO	140(78,7%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento con hierro oral bivalente	SI	115(76,7%)		438	0	0,99
	NO	221(76,7%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento con hierro oral trivalente	SI	39(75%)		438	0,09	0,75
	NO	297(76,9%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento con ácido fólico	SI	19(90,5%)		438	2,33	0,12
	NO	317(76%)				
		336(76,7%)				
Tratamiento con vitamina B12	SI	27(71,1%)		438	0,74	0,38
	NO	309(77,3%)				
		336(76,7%)				
	SI	14(63,6%)			2,2	0,13

Tratamiento con quimioterapia	NO	322(77,4%)			
		336(76,7%)	438		
Tratamiento con radioterapia	SI	3(50%)		2,4	0,12
	NO	333(77,1%)			
		336(76,7%)	438		
Transfusiones	SI	64 (82,1% ⁹)		1,59	0,21
	NO	272 (75,6%)			
		336(76,7%)	438		
Tratamiento con Eritropoyetina	SI	10 (76,9%)		0	0,98
	NO	326 (76,7%)			
		336(76,7%)	438		

5.8.1.3. Variables categóricas analítica hematimetría

Tras categorizar las variables siguiendo los criterios de normalidad del laboratorio y analizar sus distribuciones destacan una mayor proporción de valores bajos de respuesta al tratamiento de las variables: hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM.

Tabla 71. Variables categóricas analíticas hematimetría

VARIABLES CATEGÓRICAS ANALÍTICA HEMATIMETRÍA					
		RESPUESTA AL TRATAMIENTO		X ²	p
		SI	TOTAL		
Categorías Hemoglobina (g/dL)	<8	67(88,2%)		29,5	0,000
	8-10	167(83,9%)			
	>10	102(62,6%)			
		336(76,7%)	438		
Categorías Hematocrito (%)	<34	294(78,8%)		8,79	0,012
	34-36	34(69,4%)			
	>36	8(50%)			
		336(76,7%)	438		
Categorías VCM (fL)	<80	200(87%)		36,8	0,000
	80-99	133(67,2%)			
	>99	3(30%)			
		336(76,7%)	438		
Categorías HCM (pg)	<27	250(85,6%)		39,99	0,000
	27-34	85(59,4%)			
	>34	1(33,3%)			
		336(76,7%)	438		
Categorías CHCM (g/dL)	<30	36(94,7%)		7,19	0,19
	30-36	299(74,7%)			

	>36	1(100)			
		336(76,7%)	438		
Categorías ADE (%)	11-14,5	20(66,7%)		1,819	0,17
	>14,5	316(77,5%)			
		336(76,7%)	438		
Trombocitosis reactiva	<450	309(76,3%)		0,52	0,47
	>450	27(81,8%)			
		336(76,7%)	438		
Leucocitos	<3.9	19(67,9%)		1,91	0,38
	3.9-10	279(77,9%)			
	>10	38(73,1%)			
		336(76,7%)	438		

5.8.1.4. Variables categóricas metabolismo del hierro

Al igual que con las variables del hemograma, en este caso con el hierro sérico, el IS y la ferritina

Tabla 72. Variables Categóricas metabolismo del hierro.

VARIABLES CATEGÓRICAS METABOLISMO DEL HIERRO					
		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
		SI	TOTAL	X2	p
Categorías Hierro (µg/dL)	<50	287(79,9%)		14,538	0,001
	50-145	28(56%)			
	>145	1(100%)			
		316(77,1%)	410		
Categorías Transferrina (mg/dL)	<185	17(77,3%)		0,8	0,66
	185-405	264(75,4%)			
	>405	12(85,7%)			
		293(75,9%)	386		
Categorías CTFH (µg/dL)	<254	22(68,8%)		6,53	0,38
	254-472	232(74,8%)			
	>472	40(90,9)			
		294(76,2%)	386		
Categoría IS	<20	275(78,6%)		13,9	0,001
	20-30	9(45%)			
	>30	7(58,3%)			
		291(76,2%)	382		
Categoría ferritina	1-<10	162(88,5%)		47,27	0,000
	10-<20	79(81,4%)			

	20-<30	27(71,1%)			
	30-<41	10(71,4%)			
	41-<100	30(61,2%)			
	100-500	28(49,1%)			
		336(76,7%)	438		

5.8.1.5. Variables categorías vitamina B12, ácido fólico y nivel TSH

El resto de variables no presentó diferencias

Tabla 73. Variables categorías Vitamina B12, ácido fólico y nivel TSH.

VARIABLES CATEGORÍAS VITAMINA B12, ACIDO FÓLICO Y NIVEL TSH					
		RESPUESTA AL TRATAMIENTO			
		SI	TOTAL	X2	p
Vitamina B12 basal (pg/mL)	<211	7(70%)		0,27	0,60
	>211	85(77,3%)			
		92(76,7%)	120		
Nivel de ácido fólico	<2,6	2(100%)		Test exacto	1
	>2,6	81(75,7%)			
		83(76%)	109		
Nivel TSH	>0,35	6(85,7%)		0,17	0,99
	0,35-5,5	79(84%)			
	>5,5	5(83.3%)			
		90(84,1%)	107		

5.8.2. VARIABLES CONTINUAS

5.8.2.1. Variables continuas, comparación de medias y TEST t-STUDENT

El análisis de las variables de forma continua aporta información similar al tratamiento de las mismas como categorías, en este caso son HB, hematocrito, VCM, HCM y además CHCM y ADE.

Destacar que la dosis administrada de CMF tiene una media significativamente superior en los pacientes con resultado favorable respecto a los de resultado desfavorable

Tabla 74 Variables continuas, comparación de medias

VARIABLES CONTINUAS, COMPARACION DE MEDIAS Y TEST t-STUDENT				
	RESULTADO TRATAMIENTO	Media	t	Sig (bilateral)
Edad	Favorable	66,3	0,79	0,43
	Desfavorable	64,7		
Leucocitos basales (10*3/ μ L)	Favorable	7.1	0,38	0,70
	Desfavorable	6.9		
Hemoglobina basal (g/dL)	Favorable	9,1	-5.52	0,000
	Desfavorable	10		
Hematocrito basal (%)	Favorable	28,8	-4,13	0,000
	Desfavorable	30,8		
VCM basal (fL)	Favorable	77,5	-6,87	0,000
	Desfavorable	84,8		
HCM basal (pg)	Favorable	24,5	-7,30	0,000
	Desfavorable	27,5		
CHCM basal(g/dL)	Favorable	31,5	-7,13	0,000
	Desfavorable	32,4		
ADE basal (%)	Favorable	19,1	2,9	0,004
	Desfavorable	17,8		
Plaquetas basal (10*3/ μ L)	Favorable	284	0,60	0,54
	Desfavorable	275,9		
VSG basal(mm)	Favorable	34,1	0,30	0,75
	Desfavorable	35,4		
Hierro basal	Favorable	26	-4,40	0,000

(µg/dL)	Desfavorable	37,5		
Transferrina basal (mg/dL)	Favorable	301	4,39	0,000
	Desfavorable	266,8		
Capacidad total de fijación de Fe basal (µg/dL)	Favorable	382,4	4,44	0,000
	Desfavorable	338,3		
Índice de saturación	Favorable	7,4	-4,50	0,000
	Desfavorable	11,4		
Ferritina basal	Favorable	35,3	-4,22	
	Desfavorable	79,1		
Vitamina B12 basal (pg/mL)	Favorable	402,9	-1,13	0,19
	Desfavorable	517,3		
Ácido fólico basal (ng/mL)	Favorable	9,1	-1,4	0,14
	Desfavorable	10,7		
Tirotropina basal (mIU/L)	Favorable	2,6	1,13	0,25
	Desfavorable	1,8		
Creatinina basal (mg/dL)	Favorable	0,9	-0,01	0,99
	Desfavorable	0,9		
Filtrado glomerular > 60 ml/min/1,73 m ²	Favorable	56,1	1,44	0,14
	Desfavorable	54,5		
Dosis total administrada de Carboximaltosa (mg)	Favorable	14424,1	5,35	0,000
	Desfavorable	1186,3		
Dosis administrada menos Dosis prevista calculada (mg)--Diferencial	Favorable	26,7	2,8	0,004
	Desfavorable	-84		

5.9. ESTADÍSTICA MULTIVARIABLE

Todas las variables que mostraron asociación con el resultado del tratamiento con infusión de hierro se incluyeron en un análisis multivariable para la identificación de aquel conjunto de variables que de forma independiente mostraban asociación con la variable resultado.

El análisis utiliza el grupo de anemias ferropénicas dada las limitaciones que se generan por número de casos los otros tres tipos de anemias.

5.9.1. REGRESIÓN LOGÍSTICA

Los resultados del análisis de regresión logística binomial se representan a continuación.

El número de casos incluidos en el modelo y las variables utilizadas quedan reflejadas en la tabla, estas últimas aparecen con la puntuación que refleja la capacidad de asociación con la variable resultado.

Tabla 75 Resumen de los Casos

RESUMEN DE LOS CASOS			
		N	%
Casos seleccionados	Incluidos en el análisis	269	79,4
	Casos perdidos	70	20,6
	Total	339	100,0
Total		339	100,0

N: número de casos, %: porcentaje

Tabla 76 Variables de la ecuación I

VARIABLES DE LA ECUACIÓN

VARIABLES	Puntuación	Sig.
Dosis CBM/100	13,153	,000
Edad	1,432	,231
Género	,010	,919
Hemoglobina basal	7,836	,005
Hematocrito basal	6,555	,010
VCM basal	9,248	,002
HCM basal	8,515	,004
CHCM basal	3,156	,076
Hierro basal	8,125	,004
IS basal	7,303	,007
Ferritina basal	7,746	,005
Hierro trivalente	1,157	,282

VCM: volumen corpuscular medio, **HCM:** hemoglobina corpuscular media, **CHCM:** Concentración de hemoglobina corpuscular media

Todas las variables introducidas salvo el género y el uso de hierro trivalente se han utilizado como variables continuas.

El resultado de las variables incluidas en el modelo y sus Exp. (B) se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 77 Variables de la ecuación II

VARIABLES EN LA ECUACIÓN				
	B	Wald	Sig.	Exp(B)
Dosis CBM/100	1,693	10,174	,001	5,435
Ferritina sérica	-,052	4,252	,039	,949
Constante	,105	,018	,893	1,110

B Coeficiente calculado del modelo. Wald estadístico y su significación (sig), Exp(B) valor de la fuerza de la asociación representando el cambio de la probabilidad de resultado favorable por cada cambio de una unidad de la variable si las otras permanecen fijas.

De estos resultados se deduce que únicamente la dosis de Carboximaltosa y el valor previo de Ferritina se asocian con la variable resultado de forma independiente, siendo todas las asociaciones observadas en el análisis univariable fruto de interacciones entre ellas. La ferritina y la dosis de CMF son las dos variables con mayor capacidad para explicar el resultado.

La relación de estas dos variables con la probabilidad de un resultado favorables siguen patrones distintos, mientras que a menor valor de la Ferritina mayor probabilidad de resultado favorable a mayor dosis de CMF mayor probabilidad de resultado favorable. Información que procede de los signos de los coeficientes B o de los valores de los Exp(B).

La calidad global del modelo se refleja en la siguiente tabla donde apreciamos la reducción del -2 log de la verosimilitud con cada uno de los pasos (introducción de la variable) y el R² (coeficiente de determinación), el valor de R² es bajo mostrando la limitación del modelo para predecir la probabilidad de resultado favorable, a pesar de que clasifica correctamente (acuerdo entre la predicción del modelo y la realidad) del 85% de los pacientes. El área bajo la curva ROC es de 0,711 con IC 95% (0,635-0,789).

Tabla 78 Resumen de los modelos

RESUMEN DE LOS MODELOS		
Paso	-2 log de la verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell
1	214,994	,053
2	210,891	,067

El análisis multivariable para la anemias con déficit absoluto de hierro nuestra que la dosis de Carboximaltosa y la Ferritina inicial son las dos únicas variables que se asocian de forma independiente para la predicción del resultado.

5.9.2. REGRESIÓN LINEAL MULTIVARIABLE

Dado el interés de predecir la ganancia de hemoglobina se analizan que variables pueden explicar la modificación del valor de la hemoglobina inicial medida tras el tratamiento, ganancia de Hemoglobina

El análisis se realiza solo en el grupo de anemias con déficit absoluto de hierro, dadas las limitaciones que se generan por el número de casos de los otros tres tipos de anemias.

La correlación de las posibles variables explicativas con la ganancia de Hemoglobina como procedimiento exploratorio preliminar se representa en la siguiente tabla con los coeficientes de correlación y su significación estadística.

Tabla 79 Variables de la ecuación III

VARIABLES DE LA ECUACIÓN		
		Ganancia absoluta Hb
Ganancia absoluta Hb	Correlación de Pearson	1
	Sig. (bilateral)	
	N	339
Hb (g/dL)	Correlación de Pearson	-,561
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339
Hcto (%)	Correlación de Pearson	-,489
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339
VCM (fL)	Correlación de Pearson	-,504
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339
HCM (pg)	Correlación de Pearson	-,529
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339
CHCM (g/dL)	Correlación de Pearson	-,481
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339
Hierro (µg/dL)	Correlación de Pearson	-,371
	Sig. (bilateral)	,000
	N	313
Transferrina (mg/dL)	Correlación de Pearson	,178
	Sig. (bilateral)	,002
	N	290
Filtrado glomerular estimado (MDRD-4) ml/min/1,73 m ² basal	Correlación de Pearson	,115
	Sig. (bilateral)	,055
	N	280
IS (%)	Correlación de Pearson	-,337
	Sig. (bilateral)	,000
	N	288

Ferritina (ng/ml)	Correlación de Pearson	-,319
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339
Dosis de carboximaltosa	Correlación de Pearson	,450
	Sig. (bilateral)	,000
	N	339

Es de notar que hay variables con correlación positiva (incremento de la variable produce incremento de la ganancia de hemoglobina) y con correlación negativa, el incremento de la variable produce valores menores en la ganancia de hemoglobina. Los coeficientes de correlación más fuertes corresponden a la Hb inicial, el VCM y la HCM.

Utilizando aquellas variables que muestran asociación y mediante análisis de regresión lineal, seleccionado tras la visualización de las siguientes gráficas para las variables de mayor relevancia.

La relación entre ganancia absoluta de Hemoglobina y Dosis administrada de CMF mg/100 muestra una línea de ajuste a los valores positiva con un valor de R^2 de 0,20

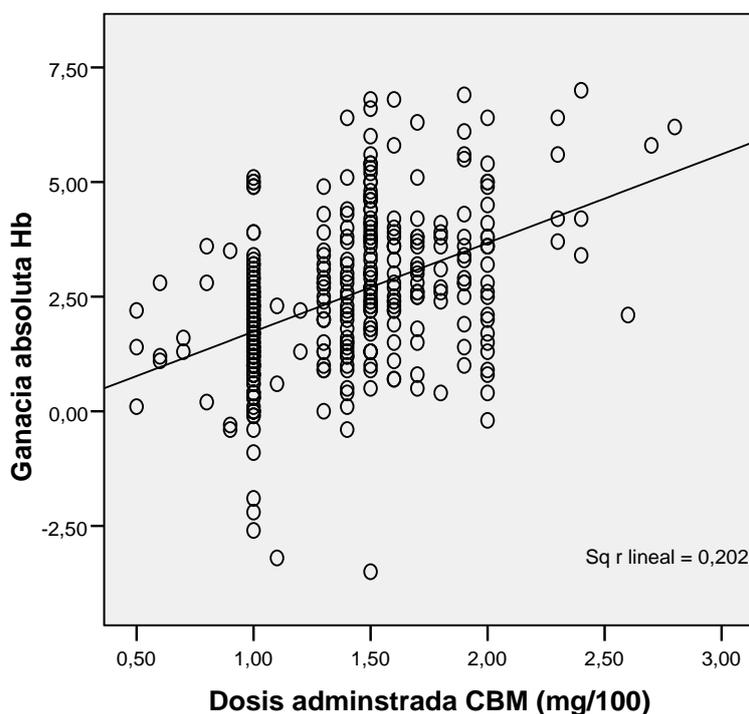


Imagen 9. Relación entre Ganancia absoluta de Hb y dosis CMF mg/100

La distribución de la Hemoglobina inicial en relación a la ganancia tras tratamiento muestra una R^2 de 0,314, la más alta de las variables estudiadas

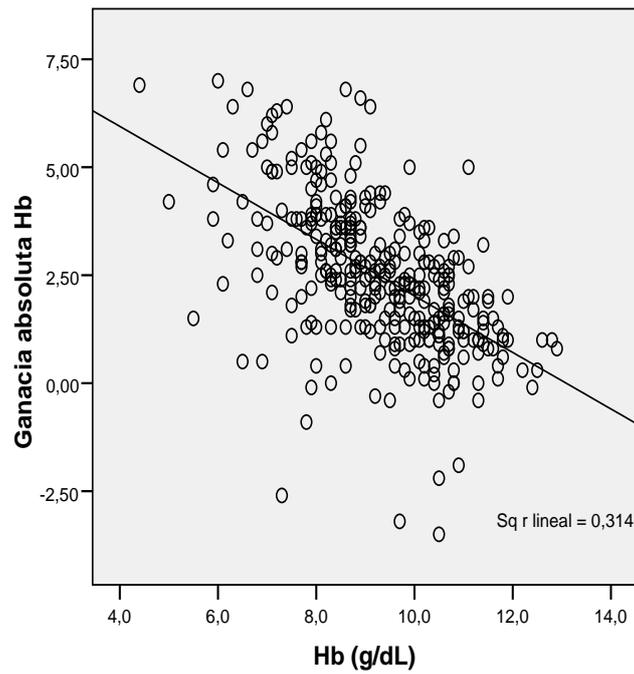


Imagen 10. Relación entre Ganancia absoluta de Hb y la Hb inicial

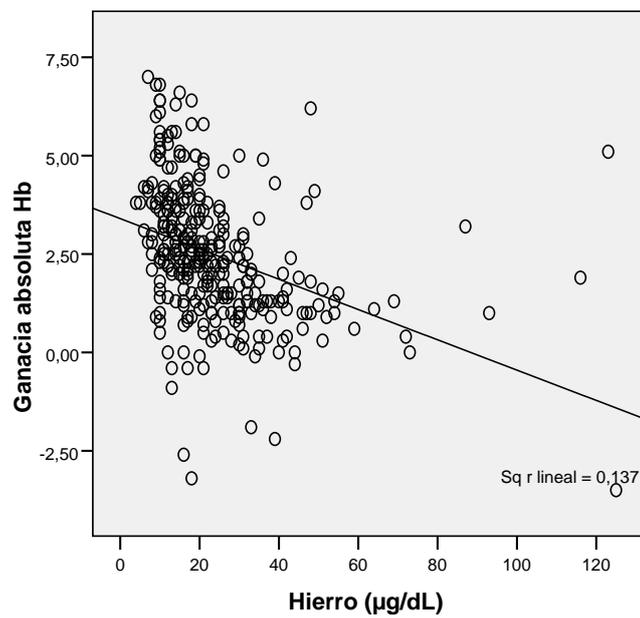


Imagen 11. Relación entre ganancia absoluta de Hb y Hierro sérico

Las dos figuras anteriores muestran una correlación negativa de la Hemoglobina inicial y del Hierro inicial siendo mucho más pobre este último.

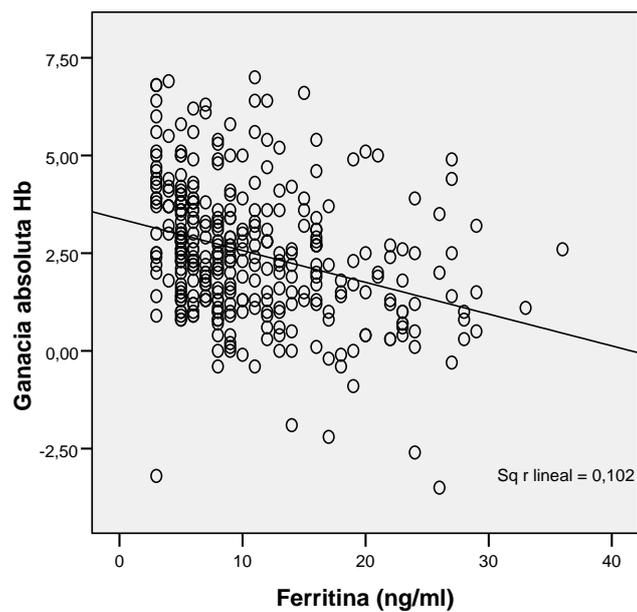


Imagen 12. Relación Ganancia absoluta de Hb y ferritina inicial

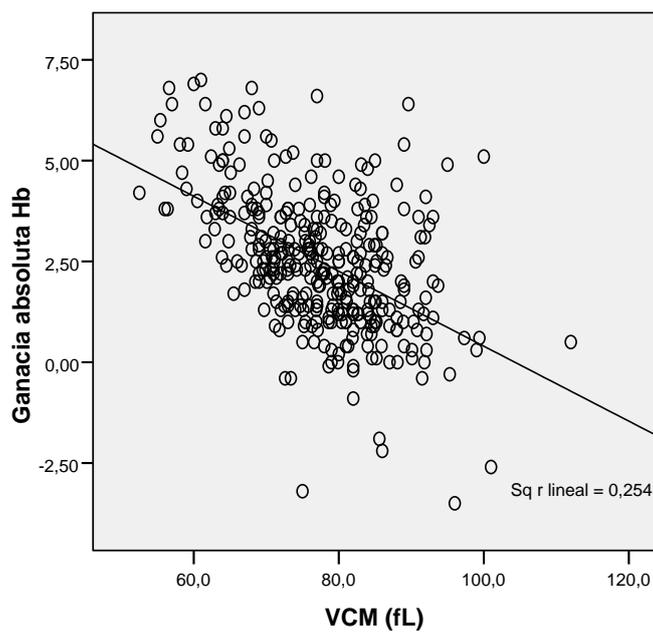


Imagen 13. Relación ganancia absoluta de Hb y VCM inicial

El VCM se relaciona con la ganancia de la Hemoglobina con una correlación negativa pero con una R^2 de 0,254

En la siguiente tabla se presenta los resultados del modelo de regresión lineal e incluye las variables, y los coeficientes con sus IC 95%.

Tabla 80. Coeficientes de modelo de regresión para variable resultado ganancia de hemoglobina

COEFICIENTES DE MODELO DE REGRESIÓN PARA VARIABLE RESULTADO GANANCIA DE HEMOGLOBINA							
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados			Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta	t	Sig.	Límite inferior	Límite superior
(Constante)	10,503	1,052		9,984	,000	8,433	12,573
Hb (g/dL)	-,442	,063	-,365	-7,018	,000	-,566	-,318
VCM (fL)	-,061	,009	-,331	-6,981	,000	-,078	-,044
Dosis CMF (mg/100)	,567	,235	,129	2,415	,016	,105	1,029

La calidad del modelo para el cálculo de la ganancia de la Hemoglobina se representa en la siguiente tabla donde se representa el valor de la R^2 con las sucesivas introducciones de las variables que han sido por este orden Hemoglobina inicial, VCM y dosis. Alcanzando un valor final de la R^2 de 0,42

Tabla 81. Resumen del modelo

RESUMEN DEL MODELO			
Modelo	R	R cuadrado	Error típ. de la estimación
1	,539(a)	,291	1,44658
2	,639	,409	1,32306
3	,648	,420	1,31287

Las dos siguientes figuras representan los valores de predicción del modelo y los valores reales de la ganancia de la Hemoglobina, y la variación de la diferencia entre el valor calculado y real en relación con la ganancia real de Hemoglobina.

Gráfico de dispersión

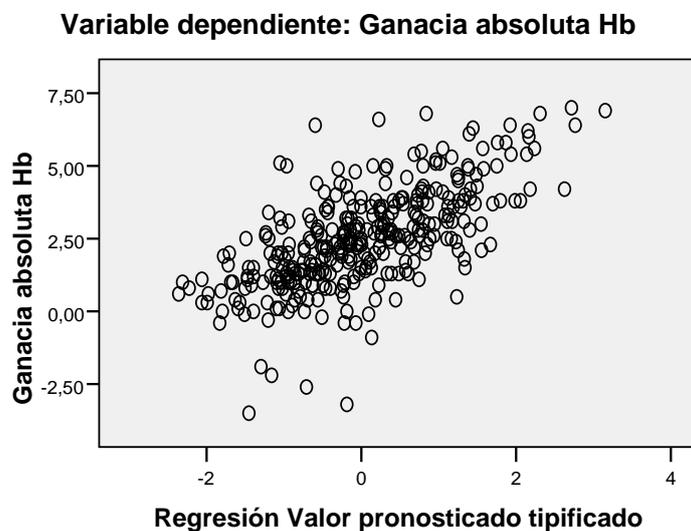


Imagen 14. Relación entre ganancia absoluta y Regresión Valor pronosticado tipificado

Aunque la mayor parte de las predicciones se agrupan sobre una línea, hay valores que se apartan de la predicción tanto sobre estimando como infra estimando su valor.

Gráfico de dispersión

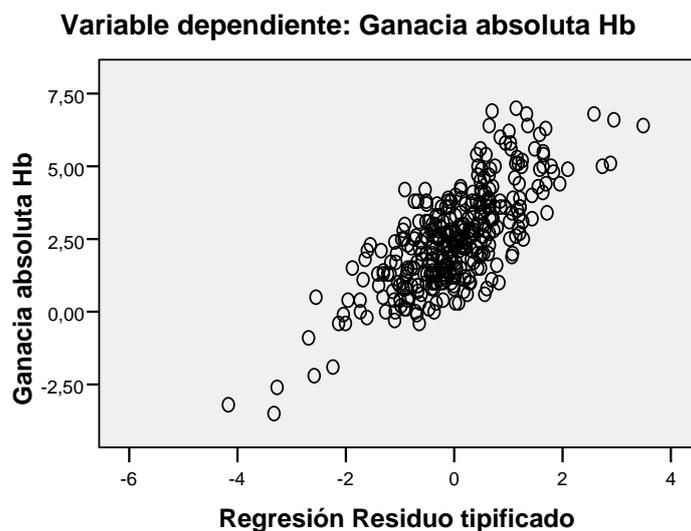


Imagen 15. Relación entre Ganancia absoluta de Hb y Regresión Residuo tipificado

El análisis de los residuos nos muestra que la mayor parte de ellos se agrupan en pacientes con valores altos de ganancia, indicando imprecisión con ganancias elevadas.

Aún con un resulta de R2 de 0,4 La distribución de la Hemoglobina inicial en relación a la ganancia tras tratamiento muestra una R2 de 0,314, la más alta de las variables estudiadas. +La distribución de la Hemoglobina inicial en relación a la ganancia tras tratamiento muestra una R2 de 0,314, la más alta de las variables estudiadas pone de manifiesto un bajo nivel de predicción podemos, de los datos anteriores extraer una sencilla formula que nos permitiría calcular la ganancia de la hemoglobina a partir de la hemoglobina inicial, el VCM y la dosis administrada, formula que se representaría como:

$$\text{Ganancia Hemoglobina} = 10,5 - 0,442 * \text{Hb inicial} - 0,061 * \text{VCM} + 0,567 * \text{Dosis CMF}$$

La existencia de los IC al 95% de los coeficientes utilizados nos permitiría calcular el valor estimado para ese intervalo de confianza.

6. DISCUSIÓN

6.1. PERTINENCIA DEL PROYECTO

Lo indica la necesidad de optimizar el tratamiento parenteral con hierro en un hospital de día de un Centro de tercer nivel, debido fundamentalmente a tres razones

1ª El aumento de las indicaciones de la terapia parenteral con hierro:

El déficit de hierro y la anemia ferropénica han sido clásicamente problemas de salud con una alta prevalencia en nuestro medio. El envejecimiento de la población, y la comorbilidad asociada origina que el número de pacientes subsidiarios de beneficiarse de un tratamiento eficaz de la anemia sea mayor. Adicionalmente, la distinción actual entre déficit absoluto y déficit funcional de hierro, ambas condiciones con diferentes objetivos de tratamiento, hace que se hayan incrementado las áreas terapéuticas en cuyo tratamiento se contemple la reposición de los depósitos de hierro junto con las medidas terapéuticas específicas de cada una. La corrección de la anemia y/o la corrección de los depósitos de hierro mejoran la sintomatología del déficit de hierro y la derivada de la exacerbación de las posibles enfermedades crónicas. Asimismo, se ha demostrado que el déficit de hierro y la anemia ferropénica incrementan la morbilidad y mortalidad en diversas patologías y condiciones clínicas.

2ª La aparición de nuevas moléculas de hierro para el tratamiento parenteral:

Las formulaciones de hierro parenteral disponibles para el tratamiento del déficit de hierro también se ha ampliado en las últimas décadas, con la incorporación de fármacos que permiten corregir la anemia y replecionar con mayor rapidez los depósitos de hierro, con una disminución

de las reacciones adversas durante su administración y una menor toxicidad, como es el caso de la Carboximaltosa férrica (CMF). Todos estos cambios han condicionado que el número de pacientes remitidos para terapia parenteral con hierro haya aumentado drásticamente en los últimos cinco años y, que debido a la continua publicación de estudios que demuestran el beneficio de la terapia parenteral con hierro en otras patologías, continúe esta evolución ascendente. A modo de ejemplo, durante el año 2013 la administración de CMF en el ámbito del estudio supuso un 13% de la actividad anual, se administraron 584.200 mg de CMF con un gasto de 104.396 euros.

3ª La necesidad de disponer de marcadores predictivos de respuesta al hierro útiles en la práctica clínica diaria. Si bien la eficacia de la terapia parenteral con CMF se ha demostrado mediante estudios de casos y controles, ha sido por áreas terapéuticas y comparando la terapia parenteral frente a la terapia oral o placebo, o frente a otras formulaciones de hierro intravenoso. Es preciso verificar estos resultados en el ámbito de práctica del hospital de día con condiciones no controladas. En nuestro caso, se han tratado pacientes remitidos de todos los servicios del hospital y del resto de los hospitales de la Comunidad, siguiendo el protocolo para ello establecido y utilizando los parámetros clásicos de hematimetría y metabolismo férrico para el diagnóstico y evaluación de la respuesta. Dadas las características de nuestro hospital, la población de estudio está constituida por pacientes con importante comorbilidad y una amplia variedad de indicaciones para la terapia parenteral con hierro, en donde la anemia tiene una etiología multifactorial y la respuesta al tratamiento parenteral con hierro resulta difícil de predecir. Por ese motivo, hemos valorado la necesidad de disponer de un modelo predictivo único de buena respuesta al tratamiento parenteral.

El proyecto actual pretende facilitar la identificación de los pacientes que responderán a la terapia parenteral con hierro, con la intención de optimizar el tratamiento de la anemia ferropénica y el déficit de hierro y buscar alternativas diagnósticas y terapéuticas a los pacientes no respondedores.

6.2. VALIDEZ DE LA METODOLOGÍA

La metodología utilizada a través de un estudio retrospectivo compromete la calidad de la información registrada y no permite recuperar datos. Los criterios de inclusión fueron estrictos para poder generar el modelo predictivo, necesitábamos todos los datos de inicio y de control, por lo que se excluyó el 65% de los ciclos. Además para evitar sesgos se decidió incluir solo a

pacientes tratados por primera vez con hierro parenteral, por lo que de los 931 pacientes iniciales, finalmente se han estudiado 564, el 60,6% de los pacientes.

A la hora de establecer la variable de resultado, dado que debía ser específica para cada uno de los cuatro tipos de anemia, provocó que en el grupo de la anemia con déficit absoluto de hierro y en el déficit absoluto de hierro con inflamación, el número de casos fuera bajo, incluso siendo un periodo de estudio amplio de 4 años, desde la introducción de CMF en el hospital.

6.3. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA SERIE

Poco más de la mitad de los pacientes eran mayores de 65 años, con un amplio rango de edad, y dos tercios fueron mujeres. Alrededor del 69% presentaba más de una comorbilidad, lo que refleja la complejidad de los pacientes tratados. Un porcentaje variable de cada uno de los grupos de comorbilidad fue remitido por hemorragia, no por su enfermedad de base. La principal indicación de tratamiento parenteral con hierro fue el sangrado. El porcentaje de pacientes en el grupo de enfermedad renal crónica tan solo fue de un 6,9%, porque los pacientes en diálisis reciben el tratamiento con hierro parenteral en el Servicio de Nefrología. Los estudios realizados con CMF agrupan a los pacientes por áreas terapéuticas en su mayoría, a diferencia de lo que ocurre en nuestra serie, formada por pacientes de múltiples servicios, lo que dificulta enormemente la comparación (*Macdougall 2014; Steinmetz 2011; Covic, 2010; Van WycK, 2009, AnKer, 2009*)

De acuerdo con su pluripatología, los pacientes estaban polimedicados. En el caso de los fármacos favorecedores de sangrado, hasta un 22% de ellos recibían tratamiento anticoagulante en las semanas previas al tratamiento con hierro, bien con heparinas de bajo peso molecular o con anticoagulantes orales, y en un alto porcentaje tomaban fármacos asociados a lesiones que provocan sangrado digestivo, como los antiinflamatorios no esteroideos, el AAS o la prednisona y, consecuentemente, más de la mitad recibían protectores gástricos.

Solo la mitad de los pacientes había recibido suplementos orales de hierro antes de que se indicara el tratamiento parenteral, frente a otras series en donde lo reciben el 70% (*Van WycK, 2009*)

En cuanto a los agentes estimulantes de la eritropoyesis, dos pacientes recibían este tratamiento previamente y, a 12 más se les prescribió durante el ciclo, lo que supone tan solo un 3% de la serie. El 20% de los pacientes con anemia sin ferropenia fueron tratados con eritropoyetina, y

muy pocos en el grupo funcional. Asimismo, también recibían tratamiento para anemias de etiología diferente de la ferropénica, como vitamina B12 y ácido fólico, aunque en mucha menor proporción, un 9 y 4.4% respectivamente. Por tanto, la población atendida estuvo constituida por pacientes con gran carga de comorbilidad y anemia ferropénica, en los que había fracasado el tratamiento oral con hierro y se habían corregido otras causas tratables de anemia.

Un tercio de los pacientes de la serie estaban diagnosticados de neoplasia maligna, sin embargo la administración de CMF según el protocolo establecido coincidió con la quimioterapia tan solo en un 6%. Esto es debido a que en nuestro ámbito los pacientes durante el tratamiento con quimioterapia suelen recibir otras formulaciones de hierro como hidroxisacarosa.

Se debe destacar la gravedad de la anemia de los pacientes de la serie, puesto que un 64% de los pacientes tuvieron una Hb basal por debajo de 10 g/dL, de los cuales, un 17% tuvo cifras por debajo de 8 g/dL. Es decir, 96 pacientes se encontraban en el rango clásico de la indicación de transfusión y 265 pacientes en un rango de especial interés para la indicación del tratamiento parenteral con hierro, dado que una buena respuesta a este podría evitar, o al menos disminuir las necesidades transfusionales. El porcentaje de pacientes que recibió alguna transfusión fue un 17%, en los 15 días previos a la analítica de control solo un 2.7.

La mayoría de los estudios sobre eficacia con CMF excluyeron a los pacientes que recibían transfusiones. Nuestro objetivo era crear un modelo predictivo de aplicación clínica, se decidió no excluir a los pacientes transfundidos y estudiar su repercusión en los resultados del modelo. Tan sólo las transfusiones recibidas en los 15 días previos a la analítica de control pueden afectar de manera relevante a los resultados de los parámetros de hematimetría y metabolismo férrico después del tratamiento parenteral con hierro, la variable transfusión en ese periodo se trató como una variable explicativa del modelo.

En el estudio de hematimetría se utilizan como valores de referencia los definidos por el laboratorio del hospital, que no están basados en una población de nuestro ámbito, hubiese sido preferible utilizar valores procedentes de una seroteca nacional al menos. Existía microcitosis en la mitad de los casos de la serie y la HCM estuvo en el rango de hipocromía en dos tercios de esta, todo ello característico de la anemia ferropénica. Sin embargo, a diferencia de lo esperado, el valor de la CHCM en casi la totalidad de la serie estuvo dentro del rango de normalidad del laboratorio de referencia (30-36 g/dL) y solo en un 9.8% de los pacientes en el rango de

hipocromía, lo que sugiere que un límite inferior de la normalidad tan bajo tiene poca sensibilidad para el diagnóstico de la anemia ferropénica, de acuerdo con la literatura, lo que reduce la sensibilidad para el diagnóstico de la anemia ferropénica en la práctica clínica (*Williams hematology, 2001*). También el ADE tuvo un valor elevado en casi la totalidad de la serie, característico de la anemia ferropénica, aunque solo de utilidad en la práctica clínica para el diagnóstico diferencial con la Talasemia. En cuanto a las cifras de leucocitos, en un pequeño porcentaje de los casos hubo leucocitosis o leucopenia, de acuerdo con la existencia de pacientes con tumores sólidos y hematológicos en tratamiento con quimioterapia, infecciones y otros procesos inflamatorios. Sólo se detectó trombocitosis superior a $450.000/\mu\text{L}$ en un 8% de los casos, si bien resulta un porcentaje más bajo de lo esperado para la anemia ferropénica, la comorbilidad de los pacientes pudo influir en este resultado.

El hierro sérico estuvo descendido en el 75% de los casos de la serie, lo característico de la anemia ferropénica, pero también de la anemia por trastorno inflamatorio crónico, por lo que tiene poca utilidad para el diagnóstico en la práctica clínica (*Lok,1998*).

La transferrina en el 70% de los casos tuvo valores dentro de la normalidad y no elevados como es característico de la anemia ferropénica (*Bridges,1995*), probablemente, debido a la comorbilidad de los pacientes (neoplasias malignas, malabsorción, etc), lo que demuestra una menor sensibilidad para el diagnóstico de la anemia ferropénica en pacientes con importante comorbilidad. Según la literatura, este parámetro tiene un índice discriminatorio para el diagnóstico de la anemia ferropénica inferior a la ferritina pero superior al índice de saturación (*Guyatt, 1992*).

Los valores de CTFH estuvieron en el rango de normalidad de los valores del laboratorio de referencia en más de dos tercios de los casos de la serie, a diferencia de lo esperado en la anemia ferropénica, de acuerdo con los valores de la transferrina. Esto podría ser debido a que el valor del límite superior de normalidad del laboratorio de referencia ($472 \mu\text{g/dL}$) fue superior al valor propuesto en la literatura (*Hoffman,2008*), lo que reduce la sensibilidad para el diagnóstico de la anemia ferropénica en la práctica clínica.

El índice de saturación fue menor del 20% en más del 90% de los casos. Este parámetro presenta una buena sensibilidad, aunque menor especificidad para el diagnóstico de la anemia ferropénica (*Guyatt, 1992*). Cabe destacar que un 8% de los pacientes tuvo un nivel por encima del 20%. Estas anemias fueron clasificadas como no ferropénicas si cumplían ferritina mayor de 30 ng/mL . En cuanto a los niveles de la ferritina sérica destaca la amplitud del rango, desde 3 a 500 ng/mL , lo que refleja de nuevo la complejidad de los pacientes y la dificultad para el diagnóstico del déficit

de hierro. Es importante destacar que solo un 41% de los casos tuvo un nivel por debajo del límite inferior de la normalidad del laboratorio de referencia (10 ng/mL). Sin embargo, la utilización de un punto de corte por debajo de 30 ng/mL o 41 ng/mL permitiría detectar un 33% y 36% más de los casos respectivamente, aumentando la eficiencia diagnóstica para el déficit absoluto de hierro. (Punnonen 1997; Mast 1998).

A pesar de que los pacientes de la serie fueron pacientes con una importante comorbilidad y, por tanto, un origen multifactorial de la anemia, los niveles de vitamina B12, ácido fólico y tirotrópina fueron normales casi en la práctica totalidad de los casos, lo que indica que esas otras etiologías fueron consideradas y tratadas antes de indicar el tratamiento parenteral con hierro, como se mostró en la descripción de los tratamientos prescritos.

La función renal fue normal o con insuficiencia renal leve en el 90% de los serie, como ya se ha comentado los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis reciben el tratamiento con hierro parenteral en las unidades de diálisis.

6.4. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE ANEMIA

6.4.1. RESULTADO DE LOS PARÁMETROS DE HEMATIMETRÍA Y METABOLISMO DEL HIERRO

Según los criterios utilizados para la clasificación de la serie en grupos, el tipo de anemia más frecuente en nuestra serie fue la anemia por déficit absoluto de hierro (60,1%), debido a que la hemorragia fue la causa más frecuente que indicó el tratamiento con hierro parenteral. El porcentaje de mujeres tratadas en este grupo duplicó al de los hombres como en la serie general. La media de edad fue similar en todos los tipos de anemia.

No hubo diferencias importantes por tipo de anemia en el valor medio de la Hb, aunque en el tipo con déficit absoluto de hierro la anemia fue más grave. Los valores de los parámetros de hematimetría por tipo de anemia estuvieron en el rango de microcitosis e hipocromía solo en el tipo de anemia con DAH, pero no para el DFH ni para el DAH con inflamación. A diferencia de lo propuesto en la literatura, tanto el VCM como la HCM resultaron parámetros sensibles en el diagnóstico de la anemia ferropénica únicamente para el tipo con déficit absoluto de hierro. (Thomas, 2013). El valor del CHCM fue paralelo al HCM en cada tipo de anemia, aunque en el

rango normal para el tipo de anemia con DAH, debido al valor tan bajo como límite inferior de normalidad que determina el laboratorio de referencia (30 g/dL) (Willians, 2001). A diferencia de lo esperado, en el tipo con DAH no existió trombocitosis reactiva, aun cuando la causa de la anemia fue el sangrado en un porcentaje importante. El valor de los leucocitos no mostró diferencias según el tipo de anemia.

En cuanto a los valores del metabolismo férrico, todos los tipos de anemia por déficit de hierro tuvieron el hierro sérico descendido. La transferrina y la CTFH fueron elevadas para el tipo de anemia con DAH como se describe en la literatura, si bien, en el caso de esta última a pesar de tener niveles de 400 µg/dL no se encontró por encima del rango normal del laboratorio de referencia. Los valores para los tipos de anemia con DFH y DAH con inflamación estuvieron en el rango de la normalidad, debido al contexto clínico de estos pacientes. (Hoffman,2008)

La media de los niveles de ferritina fue claramente más baja en el tipo de anemia con DAH con un valor de 10 ng/mL y superior a 200 ng/mL en el tipo de anemia con DFH. El tipo de anemia sin ferropenia tuvo un rango de ferritina de 40 a 500 ng/dL con un índice de saturación superior a 20%, y como anteriormente describimos, un 20% de los pacientes recibían tratamiento con eritropoyetina, por lo que probablemente se les indicó tratamiento parenteral con hierro con la intención de disminuir la dosis administrada de ésta.

En cuanto a las dosis totales de CMF administradas fueron superiores a 1000 mg en el 60% de los pacientes, con un máximo de 3000 mg en un solo ciclo, resultados que concuerdan con la gravedad de la anemia en nuestra serie. A pesar de ello, un 35% de los pacientes requirió uno o más ciclos de tratamiento. Sin embargo, no existieron diferencias importantes en la cantidad de hierro administrado por tipo de anemia, salvo en caso de la anemia no ferropénica en donde la dosis administrada fue inferior a 1000 mg en el 70% de los casos. El 29,9% de los pacientes del conjunto de la serie recibió una dosis menor de la dosis calculada, aceptando como dosis correcta un intervalo de 200 mg de la dosis teórica.

6.4.2. VARIABLES DE RESPUESTA

En la serie general, casi un 40% corrige la anemia y son las mujeres las que mayor porcentaje de corrección alcanzaron, utilizando como criterio la variable de resultado los criterios de anemia de la OMS.

En la anemia con DAH un 40% corrige la anemia y un 61% alcanza una ganancia absoluta de Hb ≥ 2 g/dL. Solo alcanzaron la repleción de los depósitos de hierro un 67% de los pacientes, pero la ganancia relativa de ferritina fue la más alta. Estos porcentajes de respuesta son inferiores a otras

series publicadas de respuesta al tratamiento parenteral con CMF en pacientes con déficit absoluto de hierro, donde corrigen la anemia el 72,8% y tienen una ganancia absoluta el 82%, con hemoglobinas medias basales de 9,4 g/dL y con dosis calculada con fórmula de Ganzoni (Van WycK, 2009). Sin embargo, varios motivos pueden justificar este resultado. En primer lugar, la comorbilidad de nuestra serie era mayor, en otras series los pacientes presentaban procesos hemorrágicos, por ejemplo hemorragia uterina, pero se había excluido la patología neoplásica y otros factores de peor pronóstico. En segundo lugar, porque se mantuviese la pérdida de sangre durante la administración del tratamiento con hierro en algunos casos, como sugiere el valor negativo de ganancia absoluta de Hb de alguno de los pacientes. Por último, porque las dosis calculadas mediante la fórmula de Ganzoni, sea una estimación más teórica que basada en la práctica clínica (Koch, 2015).

En el tipo de anemia con DFH, si bien solo un 17% corrige la anemia que no es el objetivo general del tratamiento, un 39% alcanza el objetivo del incremento de Hb ≥ 1.5 g/dL. Asimismo, se alcanzan ganancias absolutas superiores de ferritina, 851 ng/ml, pero con una ganancia relativa menor. En definitiva, consiguen los objetivos por nivel de ferritina > 200 ng/mL un 93% de los pacientes y por incremento de Hb un 39%, resultados aceptables de acuerdo con la literatura.

En el tipo de anemia con DAH e inflamación solo un 26% corrigió la anemia, como era de esperar, un valor menor que en el tipo de anemia con DAH puro y el 52% alcanzó el objetivo del incremento de Hb ≥ 1.5 g/d. Además, se consigue una repleción de los depósitos en un porcentaje del 91%, con una ganancia relativa de ferritina muy por debajo del primer tipo.

En el tipo de anemia sin ferropenia, un 25% corrige la anemia y un 41% alcanzó el objetivo del incremento de Hb ≥ 1.5 y el 90% alcanzó el objetivo de repleción de los depósitos de hierro.

6.5. GENERACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO

Para generar el modelo de respuesta útil para cualquier tipo de anemia ferropénica en la práctica clínica fue preciso determinar la variable de resultado principal. Para ello, se establecieron establecer los objetivos de respuesta al tratamiento para cada tipo de anemia de acuerdo con la literatura. Sin embargo, extrapolar los resultados de los diferentes estudios de eficacia del tratamiento parenteral con hierro de la literatura a nuestra población presentó varias limitaciones por la variada comorbilidad de nuestra serie frente a los estudios de eficacia realizados por grupo terapéutico, la utilización en la literatura de dosis fijas de CMF en estudios de eficacia frente al

tratamiento con hierro oral y la decisión de no censurar los casos que recibieron transfusiones y otros tratamientos, para conseguir un modelo de aplicación clínica.

Una vez generada la variable de resultado primaria que incluía dos criterios, uno referente a la corrección de la anemia y otro a la repleción de los depósitos de hierro, diferente en cada tipo de anemia, la distribución de los pacientes como respondedores o no respondedores fue la siguiente: el 84% de los pacientes con tipo de anemia con DAH respondió al tratamiento, un 70% en el tipo de anemia con DAH e inflamación, un 49% para el tipo de anemia con DFH y un 42% para la anemia sin ferropenia. Por tanto, se obtuvieron porcentajes mayores de respuesta para cada grupo dado que se disminuyó la exigencia del objetivo, de acuerdo con los resultados de tratamiento de la literatura existente (Mc Dougall, 2014; Fernández 2014; Steinmetz, 2012) y de la práctica clínica.

En el tipo de anemia con DAH, los niveles de ferritina basales y la dosis total administrada de CMF son las dos únicas variables que tienen valor independiente para predecir la respuesta favorable al tratamiento según la definición establecida en material y métodos. Sin embargo, resulta un modelo predictivo de baja rentabilidad (área bajo la curva ROC ES DE 0,711, con IC 95% (0,635-0,789). El valor predictivo de la ferritina en el modelo de regresión logística tuvo un coeficiente β negativo, lo que implica que a menor valor de ésta, mayor será la probabilidad de respuesta favorable, como refleja también la literatura existente. (Bregman, 2013; Krayenbuehl 2011; Steinmezt 2012).

A través de la información del análisis multivariable de regresión múltiple en el tipo de anemia con DAH podemos predecir la ganancia de Hb a partir de las dosis totales administradas de hierro CMF, la Hb basal y el VCM basal, variables seleccionadas con el modelo porque se relacionan de manera independiente con la variable resultado (ganancia absoluta de Hb). Las relaciones entre estas variables son inversas con el valor de la Hb basal y el VCM basal y directa con la dosis total administrada de CMF. En el caso de la dosis total administrada, no existe un consenso sobre su influencia en la ganancia de Hb según la literatura existente (Gilreath, 2014; Koch, 2015; Schrier 2016). En el caso de la Hb basal tampoco existe consenso, aunque varios estudios sugieren este resultado , de tal manera que una Hb baja predecía una mejor respuesta (Steinmetz, 2012)

En el resto de los tipos de anemia, dado el número de casos en cada grupo, el análisis multivariable es de utilidad muy limitada.

A los pacientes se les prescribe las dosis de CMF en función de la Fórmula de Ganzoni, construida con cálculos de fisiología del hierro en 1925, utilizando peso y hemoglobina objetivo. En el modelo generado se crea una fórmula que se construye tras tener en cuenta los diferentes tipos de anemia, en base a los parámetros clásicos del hemograma y del hierro del perfil de nuestro laboratorio del hospital e incluye además, la ferritina y la respuesta que la población estudiada ha tenido a las diferentes dosis administradas de CMF. La fórmula calcula la hemoglobina que queremos ganar en base a la hemoglobina basal del paciente y la dosis que se le indique de hierro. La validación de esta fórmula será motivo de nuevos estudios

6.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre los aspectos que pueden afectar a los resultados obtenidos tenemos la pérdida de datos con falta de información debido al carácter retrospectivo del estudio. La dificultad para establecer los criterios de la variable de resultado al no encontrar series en la literatura que se refieran a pacientes de múltiples procedencias y comorbilidades. El estudio se ha limitado a la anemia con déficit absoluto de hierro, por ser la única con suficientes casos. Por otra parte se ha incluido solo el primer episodio del paciente y los sucesivos ciclos no se incluyen en el modelo predictivo. La pérdida del valor de la ferritina sérica por las características de la solicitud que se realiza en el ámbito del estudio, fuera del perfil habitual de hierro, con exclusión de pacientes y generando un sesgo diferencial de clasificación. Se han utilizado como puntos de corte para la categorización de los parámetros analíticos los definidos por el laboratorio del hospital, que no están basados en una población del ámbito de la comunidad de Cantabria.

7. CONCLUSIONES

1- No se ha conseguido un modelo predictivo de respuesta al tratamiento con hierro parenteral con las variables seleccionadas en el estudio.

2- Hemos logrado establecer un conjunto de variables (Hb basal, VCM basal y dosis total de CMF administrada) que permite estimar la ganancia de hemoglobina para la anemia con déficit absoluto de hierro.

3- La respuesta al tratamiento es diferente para cada tipo de anemia con déficit de hierro

4- Los resultados del tratamiento para la anemia con déficit absoluto de hierro no concuerdan con la literatura existente.

5- Los parámetros clásicos de hematimetría VCM y HCM utilizados en la práctica clínica no se ha encontrado que sean útiles para el diagnóstico en anemias que no sean por déficit absoluto de hierro.

6- Los rangos de normalidad para el CHCM y CTFH del laboratorio de referencia no tienen suficiente sensibilidad para el diagnóstico de las anemias con déficit de hierro.

7- La dosis total administrada en la anemia con déficit absoluto de hierro tiene relevancia clínica para la respuesta favorable al tratamiento

8. BIBLIOGRAFÍA

Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso S.E.N.-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 28 (2008), p. 273–282

Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88:261.

Anderson SA, Nizzi CP, Chang YI, et al. The IRP1-HIF-2 α axis coordinates iron and oxygen sensing with erythropoiesis and iron absorption. *Cell Metab* 2013; 17:282.

Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008; 112:219.

Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361:2436.

Arosio P, Levi S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1800:783.

Auerbach M, Adamson JW. How We Diagnose and Treat Iron Deficiency Anemia. *Am J Hematol* 2015.

Auerbach M, Liang AS, Glaspy J. Intravenous iron in chemotherapy and cancer-related anemia. *Community Oncol* 2012; 9:289.

Avni T, Bieber A, Grossman A, et al. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:12.

Beutler E, Kipps TJ, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2006. p.511.

Beutler E. Disorders of iron metabolism. In: Williams Hematology, 7th ed, Lichtman MA.

Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. *Immunol Allergy Clin N Am* 2014; 34:707.

Bisbe E, Garcia- Erce J, Diez-Lobo A , Muñoz M, A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose a iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patient undergoing mayor elective surgery. *Br J Anaesth* 2011; 107:477-8.

Bottomley SA. Sideroblastic anemia. *Hosp Pract* 1990; 24:37.

Bregman DB, Morris D, Koch TA, et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013; 88: 97.

Bridges KR, Seligman PA. Disorders of iron metabolism. In: *Blood: Principles & Practice of Hematology*, Handin RI, Lux SE, Stossel TP (Eds), 1995. p.ch.49.

Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. In: *Hematology Basic Principles and Practice*, 4th ed, Hoffman R, Benz EJ Jr, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2005. p.481.

Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, et al. Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *JAMA* 1999; 281:2225.

Camaschella C, Poggiali E. Inherited disorders of iron metabolism. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23:14.

Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013:1.

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1832.

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1832.

Carmel R. Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol* 2008; 45:22

Cazzola M. A translational link between Fe and Epo. *Blood* 2013; 122:1538.

Chen AC, Donovan A, Ned-Sykes R, Andrews NC. Noncanonical role of transferrin receptor 1 is essential for intestinal homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112:11714.

Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. *Eur Heart J* 2013; 34:30.

Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, et al. Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* 2012; 160:1027.

Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; 101:3359.

3Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandenbroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med.* 2012 Jan 3;156(1 Pt 1):37-40. doi: 10.7326/0003-4819-156-1-201201030-00006.

Den Elzen WP, Willems JM, Westendorp RG, et al. Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study. *CMAJ* 2009;181:151.

Documento de Consenso de la Sociedad Española de Nefrología y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria sobre Enfermedad Renal Crónica 2012.

Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012; 338:768.

eCIE-Maps. En https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html, (Acceso 21 de Enero de 2016).

Fagerland MW, Hosmer DW, Bofin AM. Multinomial goodness-of-fit tests for logistic regression models. *Statist Med.* 2008; 27:4238–53.

Fairbanks VF. Laboratory testing for iron status. *Hosp Pract* 1990; 26:17.

Ficha técnica de Ferinject, 2013. AEMPS. En http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69771/FT_69771.pdf (Acceso 21 de enero de 2016)

Finberg KE. Regulation of systemic iron homeostasis. *Curr Opin Hematol* 2013; 20:208.

Finch CA, Bellotti V, Stray S, et al. Plasma ferritin determination as a diagnostic tool. *West J Med* 1986; 145:657.

Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, et al. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52:217.

Forejtníková H, Vieillevoys M, Zermati Y, et al. Transferrin receptor 2 is a component of the erythropoietin receptor complex and is required for efficient erythropoiesis. *Blood* 2010; 116:5357.

Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:115.

Gafter-Gvili A, Rozen-Zvi B, Vidal L, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of chemotherapy-induced anemia - systematic review and meta-analysis of randomized Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011; 117:4425.

Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1545.

Glireath JA, Stenejem DD, Rodgers GM. Diagnosis and treatment of cancer-related anemia. *Am J Hematol* 2014; 89: 203.

Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010; 116:4754.

Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7:145

Guyatt GH, Patterson C, Ali M, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990; 88:205.

Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, et al. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993; 85:787.

Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007; 82:996.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010; 142:24.

Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005; 90:585.

Hoffman, Ronald. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia, Pa.: Churchill Livingstone, 2005.

<http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>, (Acceso 21 de enero de 2016).

Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113:276.

Jenkitkasemwong S, Wang CY, Coffey R, et al. SLC39A14 Is Required for the Development of Hepatocellular Iron Overload in Murine Models of Hereditary Hemochromatosis. *Cell Metab* 2015; 22:138.

Joosten E, Hiele M, Ghos Y, et al. Diagnosis of iron-deficiency anemia in a hospitalized geriatric population. *Am J Med* 1991; 90:653.

Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, Regan M, Weatherall D, Chou DP, Eisele TP, Flaxman SR, Pullan RL, Brooker SJ, Murray CJ. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* Jan 30, 2014; 123 (5); 615-24.

Kautz L, Jung G, Valore EV, et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46:678.

Kautz L, Nemeth E. Novel tools for the evaluation of iron metabolism. *Haematologica* 2010; 95:1989.

KDIGO Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:288.

Khalafallah AA, Dennis AE, Ogden K, et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open* 2012; 2.

KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3:1-150.

Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood* 2015; 125:2893.

Krayenbuehl PA, Battagay E, Breymann C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011; 118:3222.

Koch TA, Myers, Goodnough LT. Intravenous iron therapy in Patients with iron deficiency anemia: dosing considerations. *Anemia* 2015.

Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013; 347:f4822.

Lok CN, Loh TT. Regulation of transferrin function and expression: review and update. *Biol Signals Recept* 1998; 7:157.

Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* 2013; 24:1886.

Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:2075.

Mancias JD, Wang X, Gygi SP, et al. Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy. *Nature* 2014.

Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte hemoglobin content. *Am J Hematol* 2008; 83: 307.

Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45.

Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998; 44:45.

Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaud C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood* 2013; 122:885.

McLean E, Cosgwell M, Egli I, Wojdyla D, Benoist B. Worldwide prevalence of anemia, Who Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444-54.

Nai A, Lidonnici MR, Rausa M, et al. The second transferrin receptor regulates red blood cell production in mice. *Blood* 2015; 125:1170.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network guidelines
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Acceso 21 de enero de 2016).

Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf) (Acceso 21 de enero de 2016)

Pahdi S, Glen J, Pordes BA, et al. Management of anaemia in chronic kidney disease; summary of uotoday NICE guidance. *BMJ* 2015; 350:h2258.

Pértega Díaz, S. y S. Pita Fernández (2000). <http://www.fisterra.com>. Técnicas de regresión: Regresión lineal simple. *Cad Aten Primaria* 7: 91-94.

Piperno A, Galimberti S, Mariani R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood* 2011; 117:2953.

Prentice AM, Doherty CP, Abrams SA, et al. Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood* 2012; 119:1922.

Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 46:159.

Punnonen K, Irjala K, Rajamäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89:1052.

Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica* 2014; 99:1671.

Sanz MA, Carreras E. Manual práctico de hematología clínica 5ª ed. Barcelona: Antares 2015; p. 13.

Schilling RF, Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med* 1991; 115:572.

Servicio de Nefrología Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Protocolo de detección y tratamiento de la anemia en la enfermedad renal crónica desde atención Primaria. Fernández 2014.

Schrier SL, Auerbach Michael Treatment of iron deficiency anemia in adults. [Monografía en Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2016 [acceso 4 de enero de 2016]. Disponible en: [//WWW.uptodate.com/](http://WWW.uptodate.com/)

Shi H, Bencze KZ, Stemmler TL, Philpott CC. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. *Science* 2008; 320:1207.

Silvestri L, Pagani A, Nai A, et al. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metab* 2008; 8:502.

Steinmetz T, Tschechne B, Harlin O, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the treatment of cancer- and chemotherapy-associated anaemia. *Ann Oncol* 2013; 24:475.

Tanno T, Noel P, Miller JL. Growth differentiation factor 15 in erythroid health and disease. *Curr Opin Hematol* 2010; 17:184.

Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013; 161:639.

Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0117383.

Tran TN, Eubank SK, Scahffer KJ, et al. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997; 90:4979.

Van den Broek NR, Letsky EA, White SA, Shenkin A. Iron status in pregnant women: which measurements are valid? *Br J Haematol* 1998; 103:817.

Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, et al. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion* 2009; 49:2719.

Vanoaica L, Darshan D, Richman L, et al. Intestinal ferritin H is required for an accurate control of iron absorption. *Cell Metab* 2010; 12:273.

Williams's hematology sixth edition McGraw-Hill, (Pag 455)

Woessner S, Florensa L, editores. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5 ed. Madrid: Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Xu W, Barrientos T, Mao L, et al. Lethal Cardiomyopathy in Mice Lacking Transferrin Receptor in the Heart. *Cell Rep* 2015; 13:533.

Zakai NA, French B, Arnold AM, et al. Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Hematol* 2013; 88:5

Zanella A, Gridelli L, Berzuini A, et al. Sensitivity and predictive value of serum ferritin and free erythrocyte protoporphyrin for iron deficiency. *J Lab Clin Med* 1989; 113:73.

Zhang DL, Senecal T, Ghosh MC, et al. Heparin regulates ferroportin expression and intracellular iron homeostasis of erythroblasts. *Blood* 2011; 118:2868.

