

Diálisis y Trasplante

Deficiencia Funcional de Hierro en pacientes de Hemodiálisis. Utilidad de la Hemoglobina Reticulocitaria y recuento de reticulocitos por Citometría de flujo

Manuel Benítez ¹, Eva Rodríguez¹, Francisco J. Ruiz ¹, Antonio Palma², Cristina Gallardo¹, Antonio Amián².

1. Servicio de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

2. Servicio de Hematología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Palabras Clave

Hemodiálisis
Ferroterapia
Anemia
Hemoglobina Reticulocitaria RET-He
Reticulocitos Inmaduros
Nomograma de Thomas
Receptor Soluble de Transferrina
Sysmex XE 5000

RESUMEN

Introducción:

La determinación del contenido de hemoglobina de los reticulocitos que tienen una vida media en sangre de 24-36 horas, refleja casi en tiempo real la disponibilidad en la médula ósea de hierro para la eritropoyesis, y su monitorización tras la administración de EPO, Fe - iv puede ser el biomarcador ideal de la respuesta.

Objetivo:

Clasificar y optimizar el tratamiento con Eritropoyetina y Ferroterapia iv, monitorizando el contenido de Hgb de los reticulocitos y el Índice de Ferritina junto con el recuento de reticulocitos inmaduros en pacientes de Hemodiálisis. Pacientes y Métodos: En 72 pacientes prevalentes de Hemodiálisis en tratamiento con EPO alfa, Darbepoetina y ferroterapia iv, determinamos PCR como biomarcador del estado inflamatorio y el

Índice de Ferritina: Receptor Soluble de la Transferrina sTfR / Log Ferritina y el contenido de Hemo-globina de los reticulocitos medido utilizando el analizador Sysmex XE 5000. Mediante el Nomograma de Thomas que representa en abscisas el índice de ferritina: sTfR / Log Ferritina y en ordenadas la hemoglobina reticulocitaria Ret-He.

Resultados:

El 25% de los pacientes presentaban PCR normal de los cuales 4 pacientes tenían ferropenia (sTfR/Log Ferritina) > 1,5. El 75% que presentaban PCR elevada, presentaban ferropenia (sTfR/Log Ferritina) > 0,5, 40 pacientes (80%). El (28%) del total presentaban ferropenia funcional al presentar RET-He < 28pg/ml. Anemia de trastorno crónico estaba presente en el 25% de los pacientes de los cuales el 90% presentaban PCR elevada.

Correspondencia:

Manuel Benítez Sánchez - Hospital Juan Ramón Jiménez - Ronda Norte s/n. 21003. Huelva.

Teléfono-Fax: 959016250

manuelbenitezsanchez@gmail.com

Introducción

La anemia de la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se caracteriza por un acortamiento de la vida media de los hematíes junto con una producción inadecuada de Eritropoyetina (EPO) y una disminución de la respuesta eritropoyética de la médula ósea (MO) a la EPO. La ferropenia funcional o la eritropoyesis deficiente en hierro como también se la conoce, se produce cuando hay un desequilibrio entre el ritmo de eritropoyesis y el aporte de hierro (Fe) a la médula ósea, y esto ocurre cuando existe un ritmo incrementado de eritropoyesis (eritropoyesis de estrés) como cuando administramos EPO y el aporte de hierro se hace insuficiente. O bien cuando el aporte de hierro "per se" es insuficiente: Bien porque exista una ferropenia absoluta: caracterizada por Ferritina <100, IST <20 debido a una disminución de las reservas corporales de hierro, se calcula que estos pacientes en diálisis pierden alrededor de 2 gr de Fe al año, a consecuencia de la coagulación del dializador, extracciones sanguíneas, pérdidas gastrointestinales, y bajo grado de absorción gastrointestinal mediada por altos niveles de Heparina. Bien porque exista un bloqueo de Fe y su secuestro en macrófagos y Sistema Retículo Endotelial mediado por el aumento de Heparina. En esta situación típicamente los depósitos de hierro son normales cursando con niveles de Ferritina >100 pero IST <20, esto es lo más frecuente de ver en clínica en la anemia de trastorno crónico.(1)

Las guías de buenas prácticas europeas en Anemia del paciente renal (2) recomiendan:

Valorar el grado de anemia mediante determinación de la hemoglobina, el tipo de anemia mediante MCV y MCH, El grado de eritropoyesis con la determinación del número de reticulocitos, Valorar los depósitos de Hierro mediante Ferritina sérica Valorar el hierro funcional disponible para la eritropoyesis mediante la saturación de la Transferrina, contenido de Hgb en los reticulocitos RET-He y % de Hematíes Hipocrómicos. Valorar la inflamación mediante PCR.

Los niveles de Ferritina y IST no son predictores fiables de la respuesta al hierro de los pacientes en hemodiálisis, se ha especulado sobre si la Heparina podría ser el mejor predictor de las reservas de hierro del organismo, la Heparina y Ferritina tienen una relación directa, nivel de EPO y Heparina tienen relación inversa. La determinación de Heparina no está disponible en clínica.(3)

Se produce eritropoyesis de estrés entre otras circunstancias (hemorragia, hemólisis, anemia aguda) y también cuando administramos Eritropoyetina Humana Recombinante (EPO rhu) a nuestros pacientes en hemodiálisis como tratamiento de la anemia.

El aumento del nivel en sangre de EPO previene la apoptosis de progenitores eritroides más inmaduros, aumentando la expresión de Receptor de EPO (EPOR) (aguas arriba) es decir en precursores eritroides más inmaduros que no expresan EPOR en situación basal, pero sí lo hacen en esta situación

de estrés, de manera que la unión de EPO a EPOR produce inhibición de la apoptosis mediada por FAS y ligando de FAS por la vía de las caspasas de los precursores eritroides más precoces aumentando la salida de eritrocitos de la Médula Ósea (MO).(4) (5)

El tratamiento con EPO afecta a la dinámica de los Reticulocitos (RET) en MO y sangre periférica, al aumentarse el ritmo de eritropoyesis los eritrocitos inmaduros también llamados reticulocitos de estrés salen antes a sangre periférica reduciendo su tiempo de maduración en MO y aumentando su tiempo de maduración en sangre periférica. (6)

El recuento de estos reticulocitos inmaduros en sangre periférica se realiza mediante contadores que utilizan la citometría de flujo marcándolos con una sustancia fluorescente Polimetina que se fija del RNA del reticulocito, a mayor fluorescencia mayor contenido de RNA y mayor grado de inmadurez, cuando el reticulocito es maduro no contiene ningún RNA y por tanto ninguna fluorescencia, esto se consigue con el autocalibrador Sysmex XE 5000.(7) (8)

El hierro se encuentra en tres compartimentos el hierro de los depósitos, el hierro de transporte y el hierro funcional (Hgb, mioglobina citocromos)

La ferropenia es un proceso progresivo partiendo del estado de hierro normal, lo primero que ocurre es una disminución de los depósitos estadio 1 sin que se produzca disminución del nivel de Hemoglobina, pero sí de la Ferritina.

El estadio 2 está marcado por el umbral de la eritropoyesis deficiente en hierro a partir de aquí disminuye Hgb, la Ferritina sigue cayendo y empiezan a aumentar los niveles de Receptor soluble de la Transferrina y del Índice de Ferritina.

El estadio 3 o de Anemia por deficiencia de hierro tenemos los niveles más bajos de hgb y Ferritina y los valores más altos de Receptor soluble de la Transferrina y Índice de Ferritina. (9)

El receptor soluble de la transferrina (RsTf) mide la disponibilidad de Fe en la médula ósea. Cuando ésta es estimulada por EPO, resulta en una mayor expresión de receptor soluble de la transferrina en la membrana de los eritroblastos, si el aporte de Fe es insuficiente los niveles de transferrina que contienen Fe son bajos y hay una falta de correspondencia entre el nº de receptores de transferrina y los complejos transferrina -fe para unirse con ellos, estos receptores no unidos a los complejos transferrina -fe se desprenden y se pueden detectar en sangre, un aumento de la concentración de RsTf en sangre es indicador de la deficiencia de Fe y no se ve afectado por la inflamación.(10)

El Índice de Ferritina es el cociente entre Receptor soluble de transferrina / log de Ferritina es un indicador útil de la oferta de hierro a la Médula Ósea para la eritropoyesis. La relación (Nomograma de Thomas)(11) entre la deficiencia funcional de hierro (contenido de hemoglobina de reticulocitos) y el suministro de Hierro para la eritropoyesis (Índice de Ferritina) puede ser una buena herramienta diagnóstica en la situación que vemos en clínica en nuestros pacientes de Hemodiálisis que presenta

eritropoyesis deficiente en hierro y anemia de trastorno crónico con inflamación sobreañadida.

Utiliza en ordenadas el contenido de Hgb de los reticulocitos, (RET-He) medido con el analizador Sysmex XE 5000.

La hemoglobina del reticulocito que está en sangre periférica 24-48 horas nos proporciona información casi en tiempo real de la demanda de Fe en la médula ósea es decir del compartimento funcional del Fe.

Así en paciente que recibe EPO, la Hgb del reticulocito disminuye muy precozmente como marcador de esa demanda incrementada de Hierro en médula ósea, mientras que los demás parámetros como Rstf, Transferrina estiman el estado del compartimento de transporte y en el caso de la Ferritina el estado del compartimento de depósito, pero la Ferritina también es un reactante de fase aguda encontrándose aumentada, el receptor soluble de la transferrina no aumenta con la inflamación, y estima el aprovisionamiento de fe a la médula ósea la relación receptor soluble de la transferrina dividido por el logaritmo de la ferritina es el mejor predictor de deficiencia de hierro.

RET-He representa en realidad la demanda de Fe disponible para la eritropoyesis en la médula ósea, y el Índice de Ferritina la relación sTfR/ Log Ferritina estima el aporte de Fe a la MO, del desequilibrio entre ambos y los niveles de un biomarcador de inflamación PCR, se clasifican los pacientes en uno u otro cuadrante.

Hematíes Hipocrómicos son los que tienen una concentración de Hgb menor de 280 gr/L, el porcentaje de hematíes hipocrómicos normal es inferior al 6%, superior al 6% e inferior al 10% indica ferropenia funcional y por encima del 10% deficiencia absoluta de hierro.

Debido a la larga vida media de los hematíes sus valores están relacionados con el estado férrico en los últimos 2-3 meses, y es reconocido como un biomarcador de ferropenia pero no precoz. Su resultado depende mucho del tiempo que transcurre desde la extracción de la muestra de sangre hasta su determinación en el laboratorio (8)

Pacientes y Métodos:

En 72 pacientes prevalentes de Hemodiálisis en tratamiento para la anemia con EPO alfa, Darbepoetina y ferrotterapia iv, determinamos en tres ocasiones en Noviembre de 2014, Enero y Abril de 2015:

El contenido de Hemoglobina de los reticulocitos RET-He (Equivalente de Hgb del reticulocito) se determinó mediante el autoanalizador (Symex XE 5000) El intervalo de referencia para RET-He es aproximadamente de 28-35 pg [~1,77-2,22 fmol]; un valor por debajo de 28 pg [1,77 fmol] se considera una carencia de hierro. El recuento de reticulocitos inmaduros HFR (High Fluorescence Reticulocyte) en sangre periférica se realizó mediante citometría con Sysmex XE 5000 que utiliza la citometría de flujo fluorescente marcando los reticulocitos con

Polimetina una sustancia fluorescente que se fija al RNA del reticulocito, por tanto a mayor fluorescencia mayor contenido de RNA y mayor grado de inmadurez, cuando el reticulocito es maduro no contiene ningún RNA y por tanto no se detecta ninguna fluorescencia. LFR (Low Fluorescence Reticulocyte).

Con Sysmex XE 5000 mediante la dispersión de la luz hacia adelante, se determinó el porcentaje de hematíes hipocrómicos (% HYPO-He) definido como aquellos hematíes que tienen un contenido de Hemoglobina menor de 17 pg, El 2,7% HYPO-He determinado con Sysmex es el punto de corte que se corresponde con el 6% del valor de hematíes hipocrómicos (Hypo (%)) más referenciado en la literatura y que está determinado con tecnología Siemens.

Consideramos:

Normalidad: % Hipocrómicos <6%(Siemens Hypo%) =%HYPO-He<2,7% (Sysmex) Ferropenia Funcional: % Hematíes Hipocrómicos (Siemens Hypo%) 6%-10%= %HYPO-He >2,7-4,5% (Sysmex).

Ferropenia Absoluta: %Hematíes Hipocrómicos >10%(Siemens Hypo%) = %HYPO-He> 4,5%(Sysmex).

Se determinó Delta-He mediante Sysmex XE 5000, Delta-He, es un marcador de la disponibilidad de hierro, que además se ha sugerido como marcador de inflamación. Se calcula como la diferencia entre la hemoglobina del reticulocito (RET-He) y la hemoglobina del eritrocito (RBC-He). Normalmente, tiene un valor positivo. Como la homeostasis del hierro y la inflamación están relacionadas por la Hepcidina, una respuesta inflamatoria aguda, al suprimir la disponibilidad del hierro, induce disminución en RET-He, que conduce a un valor Delta-He negativo. Hay estudios que correlacionan IL-6 potente marcador de mortalidad cardiovascular y Delta-He.

Así mismo determinamos PCR como biomarcador del estado inflamatorio, PCR < 5mg/l se consideró como normal, el Índice de Ferritina expresado como la relación entre el receptor soluble de la Transferrina y el Logaritmo de la Ferritina (sTfR mg/l / Log Ferritina µg/l) Se relacionó el contenido de hemoglobina del reticulocito RET-He con el Índice de Ferritina y la PCR mediante el Nomograma de Thomas.

El cual utiliza en ordenadas el contenido de Hgb de los reticulocitos, RET-He, y en abscisas el Índice de Ferritina (sTfR mg/l / Log Ferritina µg/l) que con un valor de 1,5 discrimina entre ferropenia e inflamación si el valor de PCR es normal.

Resultando cuatro cuadrantes 1 (normalidad) y 2 (ferropenia latente sin ferropenia funcional) por encima de la basal de 28 pg, y no debería de recibir Ferrotterapia. y cuadrantes 3 (Ferropenia funcional y/o Absoluta) y 4 (anemia trastorno crónico + ferropenia funcional) por debajo de la basal, (RET-He es inferior a 28 pg) y deben recibir Ferrotterapia.

Si la PCR es alta un Índice de Ferritina de 0.5 o mayor diagnóstica al paciente de ferropenia y lo sitúa en la mitad derecha del gráfico cuadrantes 2 y 3 y hay que indicarle Ferrotterapia

salvo que se encuentre en el cuadrante 2 (ferropenia latente) . Si el Índice de Ferritina es menor o igual a 0,5 cuadrantes 1 y 4 el paciente se diagnostica de anemia de trastorno crónico inflamatoria y no se le indica Ferroterapia salvo que se encuentre en el cuadrante 4.

El tratamiento con FEE y ferroterapia se administró siguiendo las guías clínicas de manejo de la anemia en el paciente en Hemodiálisis.

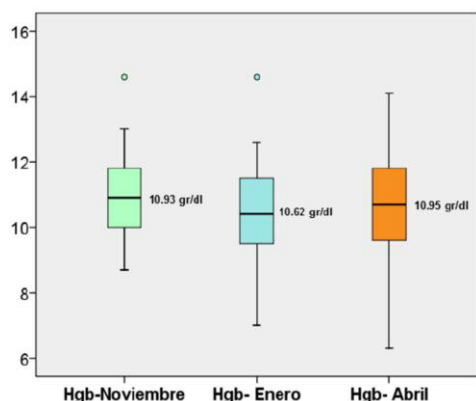
El análisis estadístico fue realizado usando el paquete estadístico R-Studio y Analyse-It- Excel (versión de prueba). Los test estadísticos empleados fueron comparación de medias para variables cuantitativas y Chi2 para variables cualitativas. Correlación lineal para la asociación entre dos variables cuantitativas y análisis de regresión lineal.

Resultados:

La distribución de la hemoglobina es simétrica coinciden media y mediana en las tres determinaciones realizadas en Noviembre/2014 y Enero y Abril/2015, siendo su valor de 10.83gr/dl. La desviación típica es de 1,2 que nos indica baja variabilidad del nivel de Hgb durante el tiempo de seguimiento. (Fig. 1)

Al comparar los niveles de Hemoglobina, RET-He, RsTf, RsTf/Log Ferritina, IST, Ferritina y % de Hematíes Hipocrómicos, entre los pacientes con PCR normal < 5 mg/ml y alta por encima de 5 mg/ml no encontramos diferencias en las dos primeras determinaciones realizadas en Noviembre de 2014 y Enero de 2015. (Fig.2)

Figura 1. Evolución de Hemoglobina Media, Mediana



Estadísticos

		Hgb- Noviembre	Hemoglobina Abril	ENERO Hemoglobina
N	Válidos	50	100	07
	Perdidos	58	2	41
Media		10,926	10,709	10,627
Mediana		10,950	10,700	10,800
Desv. tip.		1,2771	1,4190	1,4419
Rango		5,9	7,6	7,8
Mínimo		8,7	7,0	6,3
Máximo		14,6	14,6	14,1
Percentiles	25	10,000	9,800	9,800
	50	10,950	10,700	10,800
	75	11,825	11,725	11,800

Figura 2. Comparación de Medias según Nivel de PCR.

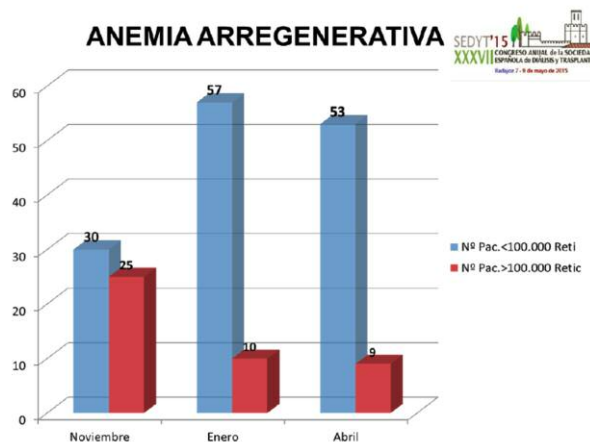
	PCR < 5 mg/L			PCR > 5 mg/L			p valor
	Media	Mediana	DT	Media	Mediana	DT	
Hgb gr/dl	10,94	10,80	1,11	10,90	10,95	1,3	0,90
RET-He pg	31,57	31,50	4,57	29,27	29,6	5,7	0,15
RsTf mg/L	1,85	1,60	0,81	1,83	1,8	0,7	0,61
RsTf / Log Ferritina	0,83	0,66	0,45	0,76	0,69	0,3	0,62
IST %	23,54	23,30	6,86	26,28	26,40	11,67	0,32
Ferritina µg/L	287	216	200	395	361	263	0,12
% Hematíes Hipocromicos	3,54	1,30	4,8	3,43	2,20	3,24	0,96

En Abril 2015 el % de hematíes hipocrómicos fue mayor en los pacientes con PCR alta.

El número de pacientes con Anemia arregenerativa con recuento de reticulocitos menor de 100.000 vs pacientes con recuento reticulocitos >100.000, aumenta de manera significativa en el periodo de estudio de Noviembre/2014 – Abril/2015. (Fig.3)

Como podemos apreciar hay un aumento del recuento de re-

Figura 3. En azul Anemia arregenerativa con recuento de reticulocitos menos de 100000 en rojo casos con recuento reticulocitos >100000



ticulocitos inmaduros, la dosis de Darbepoetina apenas aumenta y lo que si aumenta casi al doble desde el principio en Noviembre al final en abril es el número de pacientes que reciben Fe iv.

A más Darbepoetina mayor recuento de reticulocitos inmaduros.

Encontramos un aumento del número de reticulocitos inmaduros que aumenta de noviembre a abril de manera significativa, No hay cambios en la dosis de Darbepoetina semanal. (Fig. 4) En cuanto al Nomograma de Thomas se muestra la distribución en los pacientes con PCR alta que suponen alrededor del 80% del total.

El 25% de los pacientes presentaban PCR normal de los cuales 4 pacientes tenían ferropenia (sTfR/Log Ferritina)>1,5. El 75% que presentaban PCR elevada, presentaban ferro-

Figura 4. Hay un aumento del recuento de Reticulocitos inmaduros, la dosis de Darbepoetina apenas aumenta y lo que si aumenta casi al doble desde Noviembre/2014 hasta Abril/2015 es el número de pacientes que reciben Fe iv. A mas Darbepoetina mayor recuento de Reticulocitos inmaduros

EVOLUCION BIOMARCADORES

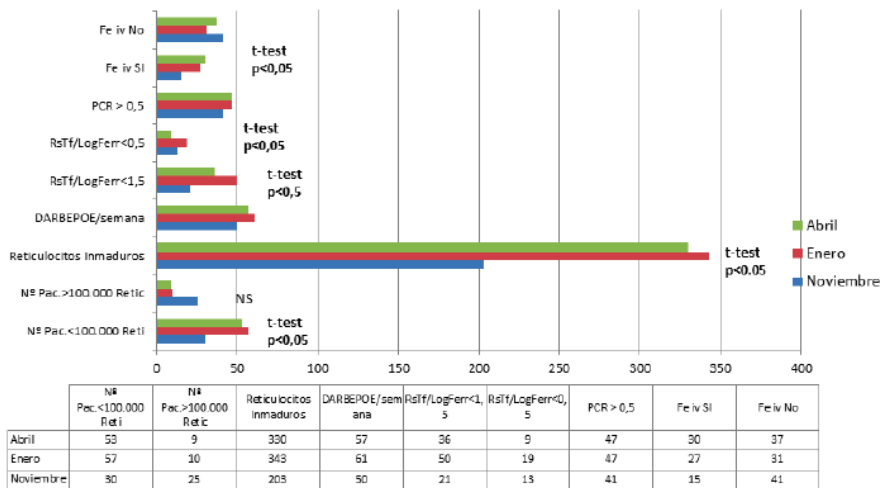
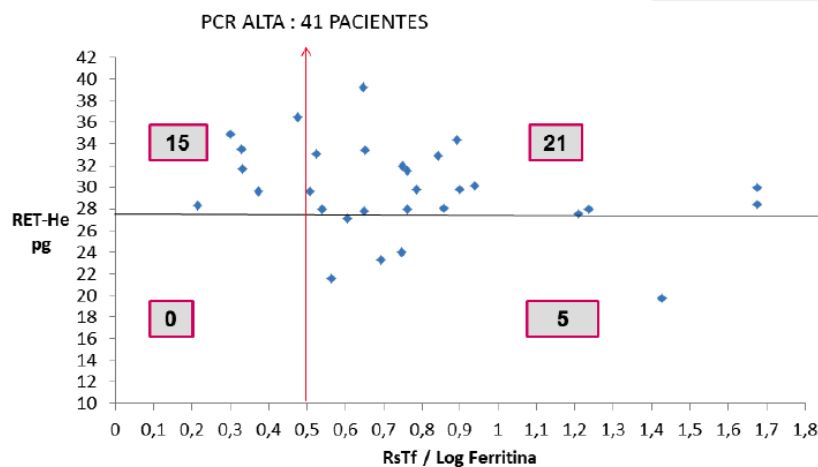


Figura 5. De 55 pacientes, 41 presentan altos valores de PCR. 36 pacientes presentan hemoglobina normal de los reticulocitos RET-He >28 pg. 5 pacientes presentan ferropenia funcional. RET-He <28 pg. 15 pacientes se encuentran en cuadrante 1 y ningún paciente en el cuadrante 4 tienen ambos cuadrantes anemia de trastorno crónico. 26 pacientes tienen ferropenia (esta a la derecha del punto de corte de 0,5), de ellos 21 presentan ferropenia latente cuadrante 2 pero con RET-He normal, los otros 5 pacientes cuadrante 3 presentarían ferropenia funcional tienen indicación de Ferroterapia.

NOMOGRAMA DE THOMAS. NOVIEMBRE 2014. PCR ALTA N:55



penia (sTfR/Log Ferritina) > 0,5, 40 pacientes (80%). El (28%) del total presentaban ferropenia funcional al presentar RET-He < 28pg/ml. Anemia de trastorno crónico estaba presente en el 25% de los pacientes de los cuales el 90% presentaban PCR elevada.

En Noviembre de 2014. (Fig. 5), representa la distribución de los pacientes en cuadrantes del Nomograma de Thomas.

En Enero /2015 de 67 pacientes 47 (70,15%) presentan PCR alta, 44 pacientes tienen ferropenia 37 ferropenia latente (cuadrante 2) y 7 ferropenia funcional (cuadrante 3), solamente 27 pacientes recibían Fe iv. 23 pacientes presentaban anemia de trastorno crónico. En Abril / 2015 de 72 pacientes 56 presentan PCR alta (77,77%) 14 presentan anemia de trastorno crónico cuadrantes 1 y 4, 59 pacientes presentan ferropenia, 50 se encuentran en el cuadrante 2 y presentan ferropenia latente sin indicación de ferroterapia y 9 pacientes en el cuadrante 3 si requieren ferroterapia.

Como podemos apreciar hay una disminución del número de pacientes que no reciben fe iv en abril respecto a noviembre y un aumento del número de pacientes que reciben las pautas con menos dosis de Fe de 100 mg / semana y 50 mgr /semana. (Fig. 6)

Hay una disminución del nº de pacientes con Hg reticulocitaria menor de 28 pg, es decir con ferropenia funcional.

En Noviembre 16 pacientes presentaban Ferropenia funcional RET-He <28 pg/ml y 15 pacientes recibían Fe iv. Los 47 pacientes sin ferropenia funcional no recibían Fe iv. Chi2 significativo. En abril 13 pacientes presentan ferropenia funcional y 30 reciben Fe iv. (Fig.7) En Noviembre el 48 % presentaban alto porcentaje de hematíes hipo crómicos y solo el 15 % recibía Fe iv. En Abril el número de pacientes con alto % de hematíes hipocrómicos era del 25% y el 30 % recibía Fe iv. Una disminución del número de pacientes con hematíes hipocrómicos casi de la mitad entre nov y abril (Fig. 8)

Delta-He- Es normal que la concentración de hgb sea mayor en los reticulocitos que en los eritrocitos maduros los pacientes con valores invertidos es decir aquellos con Hgb reticulocitaria más baja que Hgb de eritrocitos maduros han tenido una evolución re-

ciente de deficiencia de hierro, en relación con un episodio agudo inflamatorio, en nuestro caso eran trece los pacientes en esta situación. (Fig. 9)

Encontramos correlación lineal positiva entre EPO y recuento de reticulocitos inmaduros y entre reticulocitos totales y Re-

ceptor soluble de la Transferrina.

Hay relación inversa entre EPO y Hemoglobina reticulocitaria y EPO y receptor soluble de la Transferrina lo que traduce la falta de respuesta de la medula ósea a la EPO. (Fig. 10)

Figura 6. Hay una disminución del número de pacientes que no reciben Fe-iv en Abril respecto a Noviembre y un aumento del número de pacientes que reciben pautas con menos dosis de Fe como 100mg/semana y 50mg/semana

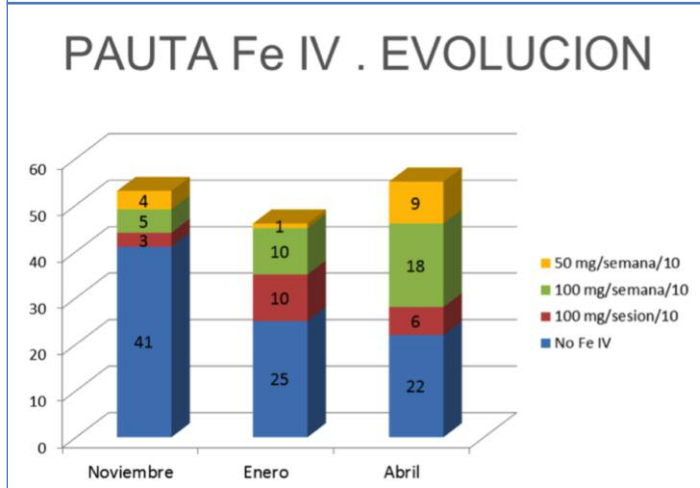


Figura 7. Comparación mediante Chi2, variables cualitativas. Explicación en el texto.

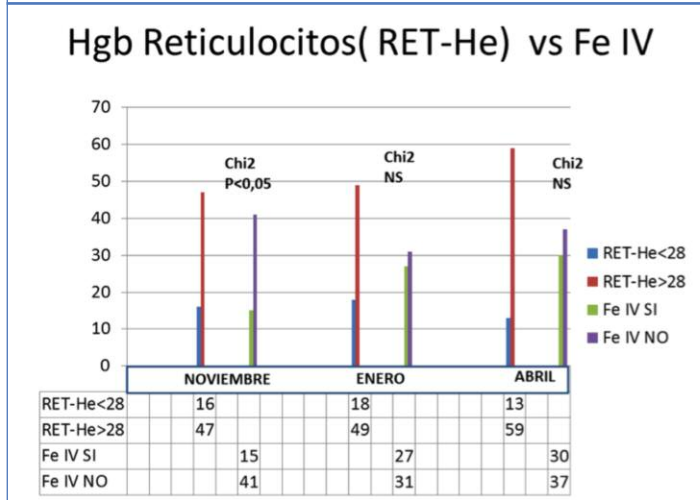


Figura 8. Distribución del Porcentaje de Hematíes Hipocromicos y Ferroterapia.

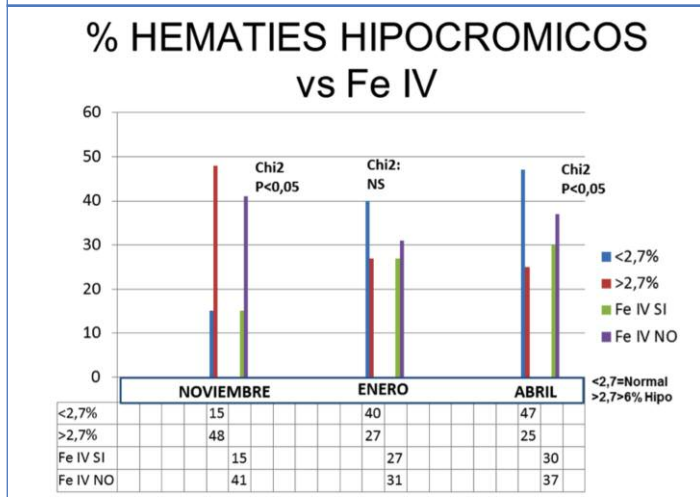


Figura 9. Se representan con flechas hacia arriba los 13 pacientes que presentaban un valor Negativo de Delta-He, relacionado con la existencia de episodio inflamatorio agudo y aumento de mortalidad por todas las causas.

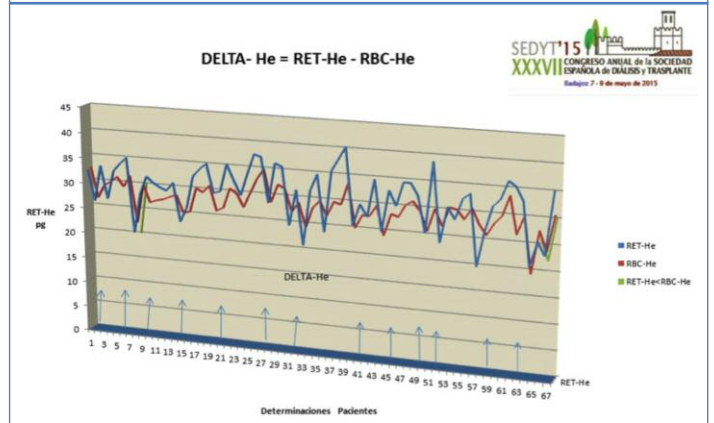
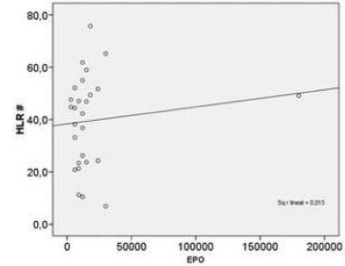
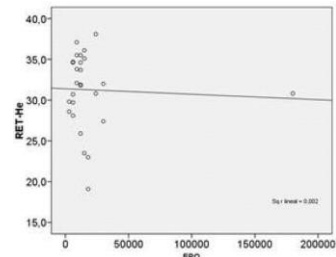


Figura 10. Correlaciones lineales. Variables cuantitativas.

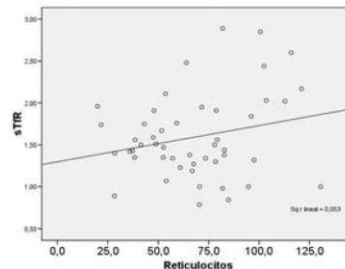
EPO vs Reticulocitos inmaduros



EPO vs Hgb Reticulocitaria



RsTf vs Reticulocitos



EPO vs RsTf

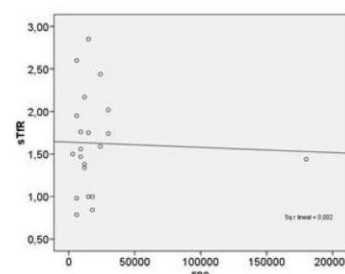


Figura 11. Protocolo de Ferroterapia . Basado en Nomograma de Thomas. Representados con 1,2,3,4 son los cuadrantes del Nomograma de Thomas.

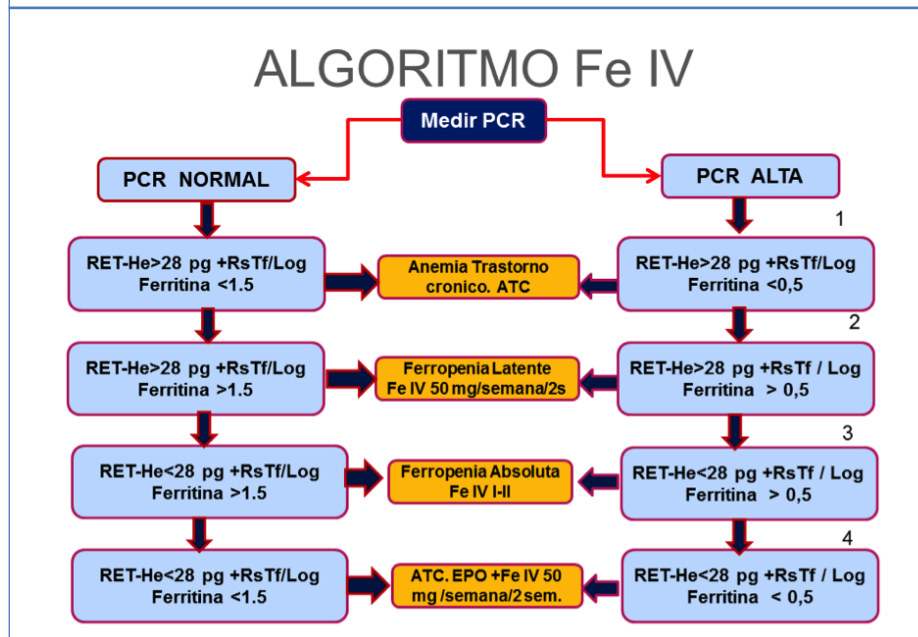
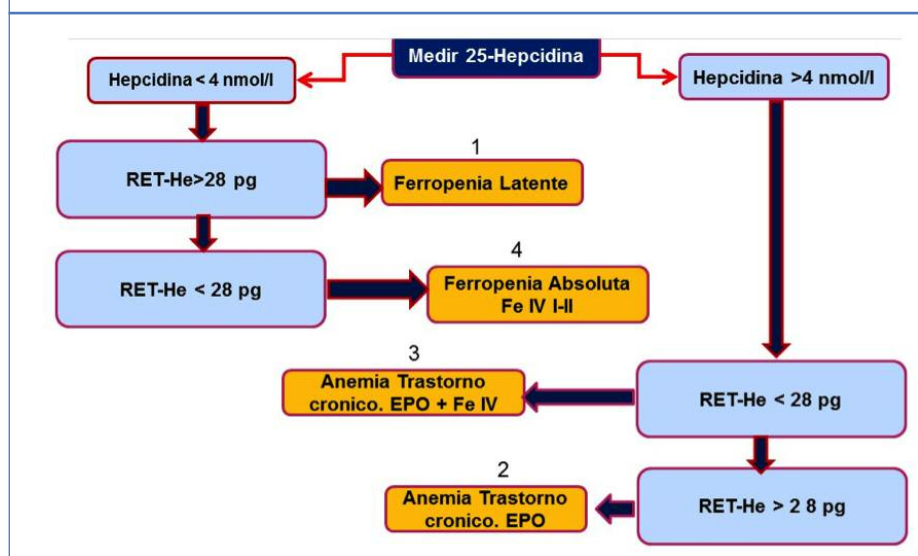


Figura 12. Algoritmo diagnóstico de Ferropenia midiendo 25-Hepcidina, que sustituiría al Índice de Ferritina en el Nomograma de Thomas.



Discusión:

En el manejo de la anemia en hemodiálisis es crucial determinar si el paciente requiere o no suplemento de Fe. Una persona de 70 kg de peso tiene una cantidad de Hierro corporal total de 3,5 grs (40-50 mg/kg), Cantidades de 7-15 grs de Hierro corporal total son tóxicas. (12) El tratamiento con Fe iv mejora la anemia de los pacientes en Hemodiálisis incluso con Hepcidina alta y aquellos que presentan aumento de PCR. La terapia con Fe aumentaría aún más los niveles de Hepcidina aumentando el bloqueo posterior dentro de los macrófagos, gran cantidad de hierro se encuentra en el hígado, el aumento del Hierro induce aumento del riesgo de infección , estrés oxi-

dativo y mortalidad,(13) la ferroterapia a largo plazo promueve el almacenamiento celular de Hierro por los altos niveles de Hepcidina los requerimientos de EPO disminuyen pero las dosis de ferroterapia requeridas tienden a seguir aumentando. Datos publicados del estudio DOPPS (14) utilizando un superconductor de interferencia cuántica para detectar hierro no Hemo hepático en pacientes en Hemodiálisis que recibieron tratamiento con FEE y Fe-iv. En el setenta por ciento de los pacientes se encontró que tenían leve a severa sobrecarga de hierro hepático. Se encontró que la mortalidad fue elevada entre los pacientes que recibieron dosis de Fe-iv (300 mg / mes y 6 mg / kg por mes durante 4 meses), las dosis de mantenimiento del tratamiento con Fe-iv de 50 a 62,5 mg / semana o 100 a 125 mg cada dos semanas (es decir, <300 mg /mes) podían interpretarse como de un riesgo bajo.

Como resultado de nuestro estudio hemos realizado un algoritmo de tratamiento con Fe-IV basado en el nomograma de Thomas. (Fig. 11).

Las interrelaciones entre los diferentes marcadores y las intervenciones terapéuticas aumentan aún más la complejidad, la inflamación aumenta la PCR y la Hepcidina a través de aumento de IL-6, el tratamiento con hierro iv produce aumento de la secreción de Hepcidina. Las concentraciones altas de EPO en sangre disminuyen los niveles de hepcidina sobre todo Darbeopetina por un aumento de la actividad eritropoyética de la médula ósea pero esta inhibición no está

mediada por BMP o aumento de IL-6 , sino por la vía de Eritroferone. (15)

La determinación de 25-hepcidina puede reemplazar al índice de ferritina en el nomograma de Thomas , el punto de corte de 4 nmol/l equivaldría a 2 en la relación receptor soluble de la transferrina / log Ferritina. (Fig.12)(16).

El Nomograma de Thomas nos ha permitido diferenciar tres estados de Ferropenia: Latente, Absoluta y Funcional. La mayoría de nuestros pacientes están en el cuadrante 2 (ferropenia latente). Se ha incrementado el nº pacientes con indicación de Fe iv 50 mg/semana. No hubo incremento en la dosis de EPO.

Es necesario evaluar supervivencia del paciente con estos nuevos parámetros en el futuro.

Bibliografía

- 1 Chung M, Moorthy D, Hadar N, Salvi P, Iovin RC, Lau J. Biomarkers for Assessing and Managing Iron Deficiency Anemia in Late-Stage Chronic Kidney Disease. 2012;(83).
- 2 Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt K-U, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. England; 2004 May;19 Suppl 2:ii1–47.
- 3 Young B, Zaritsky J. Hepcidin for clinicians. *Clin J Am Soc Nephrol*. United States; 2009 Aug;4(8):1384–7.
- 4 Eckardt KU. Pathophysiology of renal anemia. *Clin Nephrol*. GERMANY; 2000 Feb;53(1 Suppl):S2–8.
- 5 Koulis M, Porpiglia E, Hidalgo D, Socolovsky M. Erythropoiesis: from molecular pathways to system properties. *Adv Exp Med Biol*. United States; 2014;844:37–58.
- 6 Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: a new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci*. UNITED STATES; 2000 Apr;37(2):93–130.
- 7 Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability. *Int J Lab Hematol*. England; 2013 Apr;35(2):144–9.
- 8 Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, Cantaro S, Olios F, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Patients Undergoing Hemodialysis. *Am J Clin Pathol* [Internet]. United States; 2010 Jun 1;133(6):949–54. Available from: <http://ajcp.ascpjournals.org/cgi/doi/10.1309/AJCP-QAX0JFHFS00A>
- 9 Suominen P, Punnonen K, Rajamaki A, Ijala K. Serum transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index identify healthy subjects with subclinical iron deficits. *Blood*. UNITED STATES; 1998 Oct;92(8):2934–9.
- 10 Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia: A meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(5):642–9.
- 11 Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L. The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol*. United States; 2006;23(1):23–36.
- 12 Gómez MM, Garríguez AC, Erce JAG, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro : implicaciones diagnósticas y terapéuticas. 2016;XXV.
- 13 Ishida JH, Johansen KL. Iron and infection in hemodialysis patients. *Semin Dial*. United States; 2014;27(1):26–36.
- 14 Bailie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. *Kidney Int* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;87(1):162–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075769>
- 15 Kautz L, Jung G, Valore E V, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet*. United States; 2014 Jul;46(7):678–84.
- 16 Thomas C, Kobold U, Balan S, Roeddiger R, Thomas L. Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(2):187–93.