

Los depósitos de hierro y su control en la insuficiencia renal crónica

P. Sánchez-Borque ^a, A. Sánchez-Casajús ^b

Introducción

La anemia es un hallazgo casi constante en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), que aumenta con la progresiva disminución del filtrado glomerular, y se implican varios factores [1], entre los que merece destacar el déficit de hierro. En individuos sanos el hierro se encuentra en la hemoglobina (Hb) (1.800-2.800 mg), en los hepatocitos y macrófagos (800-1.200 mg), en la médula (150 mg) y en el plasma (4 mg), mientras que en los pacientes con IRC estos depósitos se alteran debido a las pérdidas de hierro ocasionadas por diversos factores como la función plaquetar alterada o pérdidas de sangre, especialmente durante la hemodiálisis; puede reducirse su concentración de Hb en unos 3 mg/día de hierro –si bien se han reducido a 150-300 mg al año con la utilización de los nuevos dializadores–, lo que dificulta disponer de hierro suficiente para alcanzar o mantener una concentración de Hb por encima de 11 g/dL; se estima que durante los tres primeros meses de tratamiento en hemo-

diálisis los pacientes necesitan alrededor de 1 g de suplemento de hierro, de los que 400 mg reemplazan al que se pierde en los dializadores y en las repetidas muestras de sangre para analítica. Mientras que los sujetos normales pueden absorber 1 mg diario de su dieta haciendo balance con el perdido por tubo digestivo, hay pocos y contradictorios datos sobre la absorción de hierro en pacientes con IRC; se pueden encontrar trabajos [2] que indican una absorción intestinal suficiente para cubrir las necesidades diarias, salvo las pérdidas provocadas por la hemodiálisis, o estudios que indican la presencia de una menor absorción intestinal [3,4], que puede incrementarse con la utilización de quelantes de fósforo (aluminio o carbonato cálcico).

No es fácil el diagnóstico de anemia por déficit de hierro, ya que en esta situación concurren dos estados: déficit absoluto (reservas) y déficit relativo o funcional –los requerimientos de hierro del eritrón exceden al suministro disponible de hierro incluso en presencia de reservas–, y se centra el interés clínico

^a Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander. ^b Servicio de Nefrología. Hospital San Millán. Logroño, España.

Correspondencia:
Dr. A. Sánchez-Casajús.
Servicio de Nefrología.
Hospital San Millán. Avda.
Autonomía de La Rioja, 3.
E-26004 Logroño. E-mail:
asanchez@hsm.seris.es

© 2005, DYT

en el reconocimiento precoz de dicho déficit cuando es subclínico, ya que podría prevenir las complicaciones sistémicas, identificar la anemia por malabsorción, hemorragias, etc., o demostrar la presencia de otras afecciones (inflamación, infección, cáncer, etc.) que pudieran incrementarla.

Mecanismos de control

El balance del hierro se regula fundamentalmente por la eritropoyesis y el tamaño de las reservas de hierro [5], lo que hace indispensable en el estudio de la anemia conocer el metabolismo del hierro para su corrección en caso de déficit, teniendo en cuenta que sus depósitos no se liberan con la rapidez necesaria; por ello, se mantiene su déficit durante cierto tiempo. Si bien es cierto que la cantidad total de hierro disponible puede medirse únicamente mediante la retención de Fe marcado [6], en la práctica clínica no hay un único test que indique el metabolismo del hierro. Para conocer sus reservas se dispone de otros marcadores que pueden orientarnos sobre sus reservas, como son el hierro sérico, transferrina, índice de saturación de la transferrina (IST) (estado del hierro circulante disponible), o los depósitos a largo plazo por medio de la ferritina sérica de las concentraciones de ferritina. Otros marcadores de los que se dispone son el porcentaje de reticulocitos hipocromos (% hipocromos) o la hemoglobina intraeritrocitaria (HCr), cada vez más utilizados, mientras que las concentraciones de receptor de la transferrina libre circu-

lante (TfR), que indica esencialmente el número de eritroblastos en médula ósea y la actividad eritroide total, o el zinc de la protoporfirina (ZPP), no se recomiendan en la práctica clínica.

Ferritina

La ferritina es el test estándar para estudiar las reservas de hierro. En pacientes que no han recibido hierro o transfusiones de sangre, las concentraciones de ferritina son un válido, pero indirecto, reflejo de las reservas férricas [7,8]; mientras que sus niveles pueden no reflejar con precisión las reservas de hierro durante un período superior a una semana, cuando se ha administrado hierro IV en grandes dosis intermitentes o especialmente junto al tratamiento con eritropoyetina, debido a la secreción de células reticuloendoteliales sin ningún cambio en las reservas de hierro [9].

Los niveles de ferritina son generalmente más bajos en mujeres menstruantes que en hombres o mujeres no menstruantes, por lo que es difícil decir cuál es el nivel normal, si bien se recomienda que en pacientes con IRC estén por encima de 100 µg/L, y se desea mantener valores de 200-300 µg/L y siempre por debajo de 500 µg/L [9,10]. Los procesos inflamatorios, neoplasias o hepatopatías pueden aumentar hasta 2-4 veces los niveles de ferritina, lo cual hay que tener en cuenta para evitar suministrar un exceso de hierro, ya que, al depositarse en el sistema reticuloendotelial, podría causar daño parenquimatoso o una mayor incidencia y gravedad de infecciones, debido, al menos en parte, a la inhibición de la fagocitosis.

Índice de saturación de transferrina (IST)

El IST es una alternativa en el conocimiento del metabolismo del hierro, a pesar de que se asocia con variaciones diarias. Para calcularlo se utiliza la fórmula: hierro sérico \times 100, dividido por TIBC total o por hierro sérico en $\mu\text{g/dL}$ \times 70,9, dividido por concentración de transferrina en mg/dL .

Casi todo el hierro plasmático se liga a la transferrina y el nivel de hierro circulante determina su concentración. Además, la concentración de transferrina varía en paralelo a la albúmina sérica, influida por el estado de nutrición [11] y por la producción de citocinas durante las reacciones de inflamación aguda y crónica, lo cual hay que tener en cuenta al valorar la ferropatología en estos pacientes.

Porcentaje de reticulocitos hipocromos (% hipocromos)

No refleja el nivel de reservas de hierro, sino que identifica una subpoblación de hematíes maduros con una concentración subóptima de Hb [12], y puede expresarse en términos de concentración de Hb (células con una concentración de Hb $<$ 28 g/dL) o en términos de contenido de Hb (células con un contenido individual de Hb $<$ 26 pg). Hay publicaciones que demuestran una gran variabilidad en los resultados [13], si bien un porcentaje de hipocromos $<$ 2,5% se considera como normal, entre 2,5 y 10% es una medida indeterminada, y $>$ 10% indica déficit funcional de hierro [9]. Se analiza en muestra fresca (menos de 4 h de la extracción), ya que su almacena-

miento conduce a falsos valores elevados debido a la alteración celular. Puesto que los reticulocitos tienen una vida media de 120 días, el índice de hipocromos es capaz de suministrar información de los últimos tres meses, por lo que puede considerarse como un indicador tardío.

Bovy et al [14] observaron que el % hipocromos refleja los efectos integrados de reservas de hierro, inflamación y estimulación eritropoyética sobre la disponibilidad del hierro en pacientes en hemodiálisis. En el tratamiento de la anemia con eritropoyetina, el hierro circulante se utiliza inmediatamente para la síntesis de la nueva Hb, y es generalmente insuficiente para alcanzar el umbral de Hb deseado [15], y puede identificarse esta situación con el índice de células hipocromas. Numerosos estudios han mostrado diversos efectos de la eritropoyetina sobre los reticulocitos, que incluyen una significativa liberación de reticulocitos inmaduros entre 1,5 y 3,5 días después de su administración, así como un incremento en su número global (alcanzando su pico a los 5 días), o una disminución de los valores de ferritina (con el nadir a los cuatro días) [16].

Hemoglobina intrarreticulocitaria (CHr)

La CHr se deriva de la medida simultánea del volumen y concentración en los reticulocitos, y refleja el nivel de eritropoyesis efectiva, con ciertas características que pueden presentarla como un mejor test del posible déficit de hierro, al ser una medida directa y, por lo tanto, no afectarse por otros factores como en

el caso de la ferritina o transferrina [17]. La variación diaria se calcula en el 3-4%, que es una variación baja [18,19]. Por otra parte, es un marcador precoz de déficit funcional de hierro, similar al HbA1c en los diabéticos, ya que los reticulocitos existen en la circulación 1-2 días; por ello, el resultado obtenido refleja el estado actual del hierro, con una buena especificidad y sensibilidad [20]. El CHr en la población es de $32 \pm 3,25$ pg/cel; niveles de 26-29 pg/cel indican déficit de hierro (CHr < 26 pg/cel con autoanalizador H3 o < 29 pg/cel con ADVIA) [21]. En general, el CHr recomendado es 29 pg/cel [22,23].

La ventaja del CHr es proveer en tiempo real la capacidad del hierro, a la vez que es insensible a los cambios inducidos por las reservas, y se ha mostrado eficaz en el estudio de déficit de hierro en pacientes con IRC tratados con eritropoyetina [18], si bien no da información en pacientes con talasemia o macrocitosis.

Receptor de la transferrina soluble (sTfR)

El sTfR, relativamente fácil de medir con nefelometría, pero más caro que otros tests, indica esencialmente el número de eritroblastos en médula y la actividad eritroide total; refleja la eritropoyesis, pero no la disponibilidad cuando se trata de pacientes en hemodiálisis y en tratamiento con eritropoyetina [24]; aumenta en pacientes con eritropoyesis hiperproliferativa [25], así como en respuesta a la estimulación de la eritropoyesis y en casos de déficit de hierro, sin que se haya probado sufi-

cientemente su utilidad en pacientes con IRC [24].

Concentración de zinc de la protoporfirina (ZPP)

En casos de déficit de hierro, el zinc reemplaza al hierro en la protoporfirina IX para formar ZPP, y refleja tanto sus reservas en pacientes estables, como su disponibilidad en pacientes con síntesis y demanda de hierro aumentada [26]. Es una medida inferior de disponibilidad comparada con el porcentaje de hipocromos y de menos utilidad en tratamiento con estimuladores de la eritropoyetina comparada con la HCr [22,23]; no se recomienda, para algunos autores, en pacientes con insuficiencia renal [23,27].

¿Cuál utilizar?

Los tests convencionales presentan falta de exactitud y precisión en pacientes en diálisis [28], y, a su vez, la presencia de ciertos procesos clínicos, con mediadores inflamatorios, infecciones o neoplasias, entre otros, pueden alterar alguno de ellos como la ferritina sérica, debido a su potente actividad como reactante en fase aguda, o el estado nutricional del paciente en el caso de la transferrina; por ello, se aconseja el estudio de todos ellos. En pacientes en hemodiálisis en tratamiento con eritropoyetina, el CHr fue un indicador mucho más estable que la ferritina o TfS, y se precisó una dosis menor de hierro IV cuando se utilizó este marcador [28], si bien en otros estu-

dios su valor se ha limitado más [29]. Asimismo, estudios de Milman [30] y Fishbane et al [18], entre otros, indican que el CHr es un marcador superior comparado con otros parámetros tradicionales [18,20], mientras que para Cullen et al [12] el porcentaje de hipocromos es un test más exacto que el IST para conocer el déficit funcional, especialmente durante el tratamiento con estimuladores de la eritropoyesis; para Tessitore et al [23] tuvo una eficacia discriminativa más alta para identificar pacientes en hemodiálisis que podrían responder al hierro IV, cuando lo comparó con la HCr, IST o ferritina

Los criterios indicativos de déficit de hierro presentan ciertas divergencias, si bien las guías médicas [31-33] nos documentan la evidencia de que, en la insuficiencia renal, valores por debajo de 100 ng/mL de ferritina, IST menor del 20% o un porcentaje de eritrocitos hipocromos menor del 10% –si bien es normal un porcentaje < 2,5%, y entre 2,5-10, indeterminado– [34,35] son indicativos de déficit de hierro; se aconseja utilizar al menos dos marcadores para que sean indicativos de ferropenia, en cuyo caso deberá tratarse antes de ini-

ciar la terapia con eritropoyetina. Asimismo, igualmente aconsejan llegar a niveles de ferritina de 100-300 ng/mL, sin superar los 500 ng/mL, ya que pueden entrañar un riesgo sobreañadido sin que, por otra parte, aumente la eritropoyeis, salvo que se observe incremento de eritrocitos hipocromos [31-33,36].

A la vista de todo ello, creemos que para un buen control de las reservas de hierro en los pacientes con IRC, tanto en prediálisis como en diálisis, deben valorarse los controles más significativos del metabolismo del hierro e intentar que el porcentaje de reticulocitos hipocromos esté por debajo del 5%, aunque hay consenso en admitir valores por debajo del 10% [31,32], índice de saturación de la transferrina de 30-40% (siempre > 20%), sin superar el 50% [33], niveles de ferritina > 100 µg/mL, a poder ser de 200-300 µg/mL y no sobrepasar 500 µg/mL [33] o HCr por encima de 29 pg/cel (26 pg/cel con autoanalizador H3) o alrededor de 35 pg/cel en pacientes tratados con eritropoyetina medido con autoanalizador ADVIA [22,23], para conseguir mantener al menos un hematocrito > 33% y Hb > 11 g/dL [31-33,36,37].

Bibliografía

1. Sánchez-Casajús A. Alteraciones hematológicas en la insuficiencia renal. In Hematología abreviada. Logroño: Lasierra J, Cuevas B; 1997. p. 183-8.
2. Deira J, Martín M, Sánchez S, Garrido J, Núñez J, Tabernero JM. Evaluation of intestinal iron absorption by indirect methods in patients on hemodialysis receiving oral iron and recombinant human erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 594-9.
3. Kooistra MP, Niemantsverdriet EC, Van Es A, Mol-Beermann NM, Struyvenberg A, Marx JJ. Iron absorption in erythropoietin-treated hemodialysis patients: effects of iron availability, inflammation and aluminium. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 82-8.
4. Eschbach JW, Cook JD, Finch CA. Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci* 1970; 38: 191-6.
5. Fine C. Regulation of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-702.
6. Cavill I. Iron status as measured by serum

- ferritin: the marker and its limitations. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 12-7.
7. Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N Eng J Med* 1975; 292: 951-6.
 8. Sunder-Plassmann G, Spitzauer S, Horl WH. The dilemma of evaluating iron status in dialysis patients-limitations of available diagnostic procedures. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1575-80.
 9. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2004; 19 (Suppl 2): S12-41.
 10. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan CG. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 504-10.
 11. Kalantar-Zadeh K, Kleiner M, Dunne E, Ahern K, Nelson M, Koslowe R. Total iron-binding capacity-estimated transferrin correlation with the nutritional subjective global assessment in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 263-72.
 12. Cullen P, Söffker J, Höpfl M, Bremen C, Schlaghecken R, Mehrens T, et al. Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 659-65.
 13. Junejo N, Van Wych DB, Brugnara C. Biologic variability of anemia management tests in patients with CRF. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 275.
 14. Bovy C, Tsobo C, Crapanzano L, Rorive G, Beguin Y, Albert A, et al. Factors determining the percentage of hypochromic red blood cells in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1113-9.
 15. Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron and erythropoiesis. *Blood* 2000; 96: 823-33.
 16. Major A, Bauer C, Breymann C, Huch A, Huch R. rHu-erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man. *Br J Haematol* 1994; 87: 605-8.
 17. Ponchio L, Farina G, Pedrotti C, Rosti V, Bergamaschi G, Cazzola M. Recombinant human erythropoietin in hematological malignancies. In Bauer C, Koch KM, Scigaglia P, Wiecek L, eds. *Erythropoietin: Molecular Physiology and Clinical Applications*. New York: Marcel Dekker Inc; 1993. p. 311-23.
 18. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2406-11.
 19. Cullen P, Söffker J, Höpfl M, Bremer C, Schlaghecken R, Mehrens T. Hypochromic red cells and reticulocyte haemoglobin content as markers of iron-deficient erythropoiesis in patients undergoing chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 659-65.
 20. Fishbane S, Galgano C, Langley RC Jr, Canfield W, Maesaka JK. Reticulocyte hemoglobin content in the evaluation of iron status of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 217-22.
 21. Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002; 99: 1489-91.
 22. Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-8.
 23. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, Bassi A, Faccini GB, Bedogna V. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1416-23.
 24. Chiang WC, Tsai TJ, Chen YM, Lin SL, Hsieh BS. Serum soluble transferrin receptor reflects erythropoiesis but not iron availability in erythropoietin-treated chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58: 363-9.
 25. Punnonen K, Irjala K, Rajarnäki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-7.
 26. Fishbane S, Lynn RI. The utility of zinc protoporphyrin for predicting the need for intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 426-32.
 27. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76.
 28. Fishbane S, Galgano C, Maesaka JK. Reticulocyte haemoglobin content (CHr) in the diagnosis of iron deficiency in haemodialysis patient. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1479 [Abstract].
 29. Bhandari S, Turney JH, Brownjohn AM, Norfolk D. Reticulocyte indices in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *J Nephrol* 1998; 11: 78-82.
 30. Milman N. Serum ferritin in Danes: studies

- of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy. *Int J Hematol* 1996; 63: 103-35.
31. NFK-DOQI. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative. *Am J Kid Disease* 1997; 30 (Suppl 3): 196-240.
 32. European Best Practice Guidelines (EBPG). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 4): 32-42.
 33. Mauri JM, Bustamante J, Cebollada J, Cerezo S, Gutiérrez-Colón JA, Martínez-Castelao A. Eritropoyesis en la insuficiencia renal crónica. *Consensos SEDYT. Diálisis y Trasplante* 2004; 25: 135-48.
 34. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125-34.
 35. Artamendi M, Gil A, Rodríguez F, Sierra M, Huarte E, Quemada M, et al. Distribución del hierro en pacientes en hemodiálisis. *Diálisis y Trasplante* 1996; 17: 13-6.
 36. Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transp* 2004; 19 (Suppl 2): 7-15.
 37. Sánchez-Borque P, Sánchez-Casajús A. Eritropoyetina en la insuficiencia renal crónica. In *Tratamiento de la anemia en hematología, oncología y cirugía*. Logroño: J. Lasierra; 2004. p. 89-100.