

Eficacia y seguridad de altas dosis de hierro parenteral en el tratamiento de anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica

Efficacy and safety of high doses of parenteral iron in the treatment of ferropenic anemia in patients with chronic renal disease

CÉSAR A. RESTREPO, JOSÉ ARNOBY CHACÓN CARDONA,
SONIA OSPINA OSPINA • MANIZALES (CALDAS)

Resumen

Objetivo: determinar la eficacia y seguridad del hierro sacarosa aplicado en altas dosis (200 a 300 miligramos intravenosos) comparativamente con las dosis clásicas (100 miligramos intravenosos) en pacientes con enfermedad renal crónica y anemia ferropénica.

Diseño: estudio descriptivo

Lugar: unidades renales del Servicio de Terapia Renal de Caldas (Hospital Santa Sofía y Hospital Infantil Rafael Henao Toro de la Cruz Roja).

Pacientes: pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5, mayores de 18 años, quienes tuvieran diagnóstico de anemia ferropénica.

Métodos: la eficacia de los esquemas de manejo de la anemia se evaluó mediante la observación de la evolución de las variables hemoglobina, ferritina, y porcentaje de saturación de transferrina, la seguridad por la aparición de reacciones medicamentosas a lo largo de un periodo de seis meses. Cuando se confirmó el diagnóstico de anemia ferropénica y dependiendo del tipo de tratamiento dialítico y residencia (rural o urbana) se aplicó la dosis más adecuada para el paciente vía intravenosa (IV). Las dosis utilizadas fueron 100, 200 o 300 miligramos de hierro sacarosa en intervalos así: posdiálisis (tres veces por semana), semanal, quincenal o mensual.

Resultados: en 212 pacientes se aplicaron 1.267 dosis de hierro sacarosa. Los cambios promedios de la hemoglobina, ferritina y porcentaje de saturación de transferrina al final del estudio fueron de: 0,9 gm/dl, 255,5 ng/ml y 1,9% respectivamente. El esquema de aplicación más eficaz fue: para el cambio del valor de la hemoglobina y el hematocrito 100 mg IV, con una elevación media de la hemoglobina en 1,2 gm/dl ($p=0,0001$), para el porcentaje de saturación de transferrina 200 mg IV, con una elevación media de 3,7% ($p=0,001$) y para la ferritina 300 mg IV con una elevación media de 313,5 ng/ml ($p=0,0001$). En siete pacientes se presentaron 13 eventos de reacciones adversas menores: cinco reacciones por dosis de 100 miligramos, y cuatro para cada una de las dosis de 200 y 300 miligramos. No hubo ninguna muerte asociada al uso del medicamento.

Conclusiones: los esquemas de altas dosis de 200 y 300 mg de hierro sacarosa fueron efectivos para el tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica, bien tolerados y tuvieron una baja tasa de reacciones adversas, similar a los reportados por las dosis usuales de 100 mg. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 47-56*)

Palabras clave: anemia ferropénica, hierro intravenoso, altas dosis, eficacia, seguridad.

Abstract

Objective: to determine the efficacy and safety of iron saccharose at high doses (200 to 300 ml, intravenously) compared to the classical doses (100 mgr. I.V.) in patients with chronic renal disease and ferropenic anemia.

Dr. César A. Restrepo V.: Internista Nefrólogo de las Universidades de Caldas y Antioquia, Director Científico del Servicio de Terapia Renal de Caldas, Profesor Asistente; Dr. José Arnoby Chacón Cardona: MSc, Microbiólogo, Profesor Asociado; Dra. Sonia Ospina Ospina: Residente de Medicina Interna. Universidad de Caldas. Manizales (Caldas).

Correspondencia. Dr. César A Restrepo V. Servicio de Terapia Renal de Caldas, Hospital Santa Sofía, Manizales-Caldas, Colombia-Sur América. Carrera 28B No. 71ª-56 Edificio los Olivos tercer piso. Teléfonos: (576) 8871572, (576) 8891022, (576) 889221. Fax: 5768876692

E-mail: carvel@telesat.com.co

Recibido: 18/1/07 Aceptado: 11/IV/07

Design: descriptive Study

Place: Renal Units of the Renal Therapy Service in Caldas (Santa Sofía Hospital and Hospital Infantil Rafael Henao Toro of the Red Cross.)

Pacients: patients with chronic renal disease in stages 4 and 5, older than 18 years, with diagnosis of ferropenic anemia.

Methods: the efficacy of the management schemes was assessed by means of observing the evolution of hemoglobin and ferritin variables as well as the transferrin saturation percentage, safety by looking at reactions to the medication for a period of six months. When the diagnosis of ferropenic anemia was confirmed and depending upon the dialysis treatment and the place where the patient lived (urban or rural area), the most appropriate dose for the patient was given intravenously. The doses used were 100, 200 and 300 mg. of saccharose iron at the following intervals: Post dialysis (3 times a week), weekly of every two weeks, or every month.

Results: 1.267 doses of iron saccharose were given to 212 patients. The average changes of hemoglobin, ferritin and transferrin saturation % at the end of the study were 0.9 gm/dl, 255, 5 ng/ml and 1, 9 respectively. The most efficient treatment scheme was: to change hemoglobin and hematocrite value, 100 mg IV, with a mean hemoglobin elevation of 1.2 gm/dl ($p=0,0001$), for transferrin saturation percentage 200 mg IV with a mean elevation of 313, 5 ng/ml ($p=0,0001$): 7 patients had 13 events of minor adverse reactions: 5 reactions due to 100 mg doses, and 4 for each one the 200 and 300 mg doses. There were no deaths associated to the use of the medication

Conclusions: the high dose treatment schemes of 200 and 300 gr. Of saccharose iron were effective for the treatment of ferropenic anemia in patients with chronic renal disease. Well tolerated and had a low dose of adverse reactions, similar to those reported with the usual 100 mg doses. (*Acta Med Colomb 2007; 32: 47-56*)

Key words: *ferropenic anemia, intravenous iron, high doses, efficacy, safety.*

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) en el departamento de Caldas presentó para el año 2004 una prevalencia de 288 pacientes por millón de habitantes y la aparición de 130 casos nuevos, lo cual obliga a buscar todas las alternativas necesarias para lograr el bienestar de estos pacientes (1). La anemia en estos pacientes es de causa multifactorial. El déficit de eritropoyetina generado por la pérdida de parénquima renal contribuye en gran medida a su aparición, generando un estado hipoproliferativo en la médula ósea (2, 3). La *National Kidney Foundation - Dialysis Outcomes Quality Initiative* (NKF-DOQI) recomienda estudiar a un paciente con ERC cuando los niveles de hemoglobina sean menores de 11 g/dl (hematocrito menor a 33%) en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes, y cuando la hemoglobina sea menor de 12 g/dl (hematocrito menor a 37%) en hombres adultos y mujeres posmenopáusicas (4). Los médicos deben de considerar la posibilidad que un paciente con ERC pueda estar cursando con anemia cuando su tasa de filtración glomerular sea menor de 60 ml/minuto, con el fin de iniciar los estudios que permitan identificar su etiología (5). La anemia da lugar a una serie de complicaciones, las cuales afectan severamente su calidad de vida (6-8). Con la aparición comercial de eritropoyetina se logró mejorar el tratamiento de la anemia en los pacientes nefrópatas, disminuyendo el número de transfusiones, pero su uso aumentó los requerimientos de hierro, los cuales difícilmente se logran con las presentaciones orales, por la disminución en la absorción enteral del medicamento y su

baja tolerancia gástrica (9, 10). Esto obligó a la utilización de presentaciones de hierro parenteral para alcanzar los objetivos terapéuticos deseados (10, 11). Además es importante resaltar que el estudio *The Predialysis Survey of Anemia Management* (PRESAM) y el grupo de Pos JB y colaboradores en New York (12) reportaron que 60% de los pacientes que inician diálisis son deficientes en hierro (13), y en el estudio *The Diálisis Outcome and Practice Patterns* (DOPPS) se demostró que 31-38% de los pacientes en hemodiálisis presentaban deficiencia de hierro (14).

La aplicación de hierro parenteral hace parte de las estrategias recomendadas por la NKF-DOQI para el tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad renal (15). Se han utilizado diferentes presentaciones que incluyen el hierro dextrán de alto y bajo peso molecular, hierro gluconato y el hierro sacarosa (15). Estos dos últimos se usan actualmente con mayor frecuencia debido a la menor tasa de reacciones adversas fatales que presentan comparado con el hierro dextrán (4, 16-19). La NKF - DOQI recomienda el uso de hierro intravenoso para alcanzar los siguientes objetivos en pacientes sometidos a hemodiálisis: ferritina sérica mayor de 100 ng/ml, saturación de transferrina mayor de 20% y hematocrito entre 33% a 36% (19).

Se han utilizado diferentes esquemas de administración del hierro parenteral sacarosa o sacarato en dosis totales que varían entre 500 mg y 2.000 mg, divididos en dosis de 100 mg hasta 500 mg en diferentes aplicaciones, como los bolos de cinco minutos o diluciones en solución salina (250-500 cc) para aplicar en intervalos de cuatro horas (16,

17, 19-24). La aplicación de un total de 1.000 mg divididos en 10 dosis de 100 miligramos ha mostrado ser efectivo y seguro y es el esquema más recomendado por la NKF-DOQI y es el más utilizado actualmente (9, 22). Pero para muchos pacientes, especialmente aquellos en programa de prediálisis o en diálisis peritoneal ambulatoria, la adherencia a este esquema de aplicación resulta dispendiosa e implica asistir regularmente (cada dos días) a las unidades renales, lo cual no es posible para todos. Además para el personal de la unidad renal, estos esquemas implican realizar más actividades de enfermería como la canalización del acceso venoso y la vigilancia de la infusión del medicamento por cada paciente por dosis total formulada. El empleo de dosis más altas de hierro parenteral por sesión ha sido evaluado en otros centros, y ha mostrado tener eficacia con seguridad relativa, permitiendo una mejor adherencia del paciente y mejor costo-beneficio para las instituciones (25-27). Pero no hay estudios comparativos que demuestren cuál esquema de dosis es más beneficioso o seguro para el paciente. El objetivo de este estudio es determinar la eficacia y seguridad de la aplicación de hierro sacarosa parenteral en esquemas de dosis de 200 mg y 300 mg por sesión para el tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes con enfermedad renal crónica en el Servicio de Terapia Renal de Caldas y compararlas con las dosis clásicas de 100 miligramos.

Material y métodos

En el Servicio de Terapia Renal de Caldas (sedes Hospital Santa Sofía y Hospital Infantil) se seleccionaron a partir del mes de enero del año 2004 aquellos pacientes que cumplieran los siguientes criterios: a) mayores de 18 años, b) diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 4 o 5 (tasas de filtración glomerular menores a 30 y 15 mililitros/minuto respectivamente) y c) criterios de anemia ferropénica por la presencia de hemoglobina menor de 11,0 gm/dL, hematocrito menor de 33%, ferritina sérica menor de 100 ng/ml o porcentaje de saturación de transferrina menor de 20%. A los pacientes se les explicó la importancia de la aplicación y efectividad del hierro intravenoso para corregir su anemia, y luego se les resaltaron los beneficios previamente descritos de la utilización de dosis superiores a los 100 miligramos intravenosos (IV). Se incluyeron en el estudio los pacientes que: a) hubieran recibido una o más dosis de hierro parenteral mayores o iguales a 100 mg de hierro sacarosa, b) firmaran el consentimiento informado para la aplicación del hierro parenteral, c) prueba de sensibilidad negativa previa a la aplicación del medicamento y d) cumplieran con el periodo de seguimiento mínimo de 24 semanas con al menos un control de ferritina y porcentaje de saturación de transferrina en este periodo posterior a la aplicación del medicamento. No se tuvieron en cuenta aquellos pacientes con: a) anemia de otras causas diferentes a ferropenia, b) presencia de infección activa al momento de formular el hierro, c) embarazo, d) estados inflamatorios activos, e) inestabilidad hemodinámica al momento de aplicación de

las dosis, f) transfusión de sangre o sus derivados en las dos semanas previas o durante el periodo de seguimiento, g) sangrado activo y e) cirugía o trasplante renal durante el periodo de seguimiento. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Servicio de Terapia Renal de Caldas. El esquema por aplicar se asignó de acuerdo con la aparición del diagnóstico, autorización del paciente y tipo de terapia que se le practicaba. Se utilizaron los siguientes esquemas de dosificación de hierro sacarosa: a) 100 mg IV: posdiálisis, semanal, quincenal o mensual, b) 200 mg IV: posdiálisis, semanal, quincenal o mensual y c) 300 mg IV: posdiálisis, semanal, quincenal o mensual, a todos se les realizó una prueba de sensibilidad previa al inicio del tratamiento con 50 mg en 100 cc de solución salina a 0,9% en infusión en 30 minutos. Si el paciente toleraba bien la infusión posteriormente para las dosis de 100 y 200 mg (contenidos en 5 y 10 cc respectivamente) en pacientes en hemodiálisis se aplicaba durante las cuatro horas de la diálisis por infusión directa sin diluir con bomba por la línea arterial. En pacientes ambulatorios la dosis por aplicar se diluyó en 250-500 cc de solución salina y se infundió durante un periodo de cuatro horas bajo estricto control de signos vitales. Durante el periodo de tratamiento a los pacientes que recibían eritropoyetina no se les modificó la dosis para evitar cambios en las variables atribuibles a esta intervención. Las variables de laboratorio que se consideraron para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes fueron: hemoglobina, hematocrito, ferritina sérica y porcentaje de saturación de transferrina inicialmente y previo al tratamiento, a los tres meses de tratamiento hemoglobina, hematocrito y ferritina, y finalmente al sexto mes hemoglobina, hematocrito, ferritina y porcentaje de saturación de transferrina de acuerdo con el plan autorizado por sus respectivas EPS. Se incluyeron las siguientes variables clínicas: edad cronológica al iniciar el tratamiento, sexo, etiología de la enfermedad renal crónica, estadio de la enfermedad renal crónica y modalidad de tratamiento; se analizaron además los esquemas de tratamiento con hierro sacarosa, número de dosis aplicadas y reacciones adversas al medicamento.

Para el análisis estadístico se generó una base de datos la cual fue procesada en el Programa Epi-info versión 6.04d y EPIDAT 3.1. En el análisis de los datos se incluyó la evaluación de frecuencias, medias, medianas y cálculo del valor de p; evaluación de las variables de eficacia, con el cálculo del cambio de los valores de hemoglobina, hematocrito, ferritina y porcentaje de saturación de transferrina pretratamiento y postratamiento; análisis de las variables de seguridad con el cálculo de frecuencias de las reacciones adversas y sus relaciones con diferentes variables.

Resultados

El estudio se llevó a cabo desde el mes de enero del año 2004 hasta el mes de julio del año 2006, se incluyeron un total de 212 pacientes (Tabla 1) 99 mujeres (46,7%) y 113 hombres (53,3%). La media de la edad de las mujeres fue

de 42,8 años (20-74) y de los hombres fue de 52,5 años (18-79), no se encontraron diferencias significativas en los datos de edad ($p>0,05$), ninguno de los pacientes había referido intolerancia previa al uso de hierro parenteral. Tres pacientes tenían ERC estadio 4, uno pertenecía al programa de prediálisis y dos estaban en el programa de postrasplante renal con diagnóstico de nefropatía crónica del injerto, los restantes 209 pacientes se encontraban con enfermedad renal estadio 5, distribuidos así: 129 en el programa de hemodiálisis y 80 en el programa de diálisis peritoneal.

Se aplicaron en total 1.267 dosis, todos los pacientes recibieron al menos una dosis y el número máximo fue de 22. El promedio de dosis aplicadas fue de 5,9 (DS=3.6). La dosis que se aplicó con más frecuencia fue de 200 mg en 57,1% del total de las dosis, y de éstas, 37,3% fueron con el esquema de 200 mg posdiálisis, correspondiente a 29,4% de los pacientes, la segunda dosis más frecuente fue de 100 mg IV posdiálisis en 15,5% de los pacientes (Tabla 2).

El 74,4% de las dosis empleadas fueron mayores de 100 mg IV, 57,1% de los pacientes recibió una dosis de 200 mg y la dosis de 300 mg se aplicó en 17,3% de los pacientes.

Cambio en la hemoglobina

En la evaluación del cambio entre la hemoglobina inicial y el primer control de hemoglobina al tercer mes el valor más alto de cambio se obtuvo con la dosis de 100 mg IV, con una media de 0,6 gm/dl ($p<0,001$); la dosis de 200 mg IV tuvo una media de cambio negativo en este primer control ($p>0,05$). La dosis de 300 mg IV fue la de menor cambio ($p<0,05$) (Tabla 3). Para el cambio entre la hemoglobina inicial y el segundo control de hemoglobina al sexto mes la dosis de 100 mg IV obtuvo el valor de cambio más alto con una media de 1,2 gm/dl ($p<0,01$), las dosis de 200 y 300 mg IV tuvieron una media de elevación de 0,5 y 0,4 gm/dl respectivamente ($p<0,05$).

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio inicial en la población evaluada.

Características	Número	Porcentaje	X	DS
Total pacientes	212	100	-	
Hombres	113	53,3	-	
Mujeres	99	46,7	-	
Edad	-	-	47,84	
Edad hombres	-	-	52,45	15,74
Edad mujeres	-	-	42,40	14,061
Etiología ERC				
Nefropatía hipertensiva	64	30,1		
Nefropatía diabética	57	26,8		
GMN crónica	43	20,5		
LES y otras autoinmunes	17	8		
Uropatía obstructiva	15	7		
Nefritis intersticial crónica	6	2,8		
GMNRP	4	2		
Rechazo crónico injerto	2	1		
Hipoplasia renal	2	1		
Enfermedad poliquística	1	0,5		
Tuberculosis renal	1	0,5		
Modalidad de tratamiento				
Prediálisis	1	0,9		
Hemodiálisis	129	60,8		
Diálisis peritoneal ambulatoria	80	37,7		
Postrasplante renal con ERC	2	0,9		
Hemoglobina	-	-	9,8	1,942
Hematocrito	-	-	29,8	5,976
Saturación de transferrina	-	-	25,3	10,89
Ferritina	-	-	118,7	77,326
GMN. Glomerulonefritis GMNRP. Glomerulonefritis rápidamente progresiva LES. Lupus eritematoso sistémico.				

Tabla 2. Distribución de las dosis de hierro sacarosa en los pacientes.

Características	Número pacientes			Número dosis	Porcentaje
	Mujeres	Hombres	Total		
Dosis 100 mg	10	32	42	324	25,6
100 mg IV posdiálisis	7	26	33	246	19,4
100 mg IV semanal	0	5	5	37	2,9
100 mg IV quincenal	1	1	2	22	1,8
100 mg IV mensual	2	0	2	19	1,5
Dosis 200 mg	56	51	107	724	57,1
200 mg IV posdiálisis	29	33	62	473	37,3
200 mg IV semanal	10	7	17	118	9,4
200 mg IV quincenal	8	2	10	60	4,7
200 mg IV mensual	9	9	18	73	5,7
Dosis 300 mg	33	30	63	218	17,3
300 mg IV semanal	1	3	4	12	0,9
300 mg IV quincenal	3	6	9	34	2,7
300 mg IV mensual	26	24	50	172	13,7
Total	99	113	212	1.267	

Tabla 3. Cambios de los indicadores en el tiempo según esquemas de aplicación hierro parenteral.

	Valor inicial	Control 3 mes			Control 6 mes		
		100 mg	200 mg	300 mg	100 mg	200 mg	300 mg
HEMOGLOBINA							
X	10,6	11,2	10,5	10,7	11,8	11,1	11,0
D S	1,7	1,7	1,8	2,0	1,8	1,8	2,0
X del cambio		0,60	-0,100	0,100	1,2	0,5	0,4
DS		0,165	0,170	0,180	0,17	0,170	0,180
Valor de P		0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
IC		0,549	-0,133	0,055	1,25	0,467	0,355
		0,651	-0,0671	0,145	1,147	0,533	0,445
HEMATOCRITO							
X	32	33,4	31,5	31,9	35,0	34	33,1
DS	5,2	5,3	5,8	6,2	5,0	7,5	6,2
X del cambio		1,4	-0,5	-0,1	3,0	2,0	1,1
DS		0,509	0,534	0,555	0,495	0,626	0,555
Valor de P		0,0001	0,0001	0,1577	0,0001	0,0001	0,0001
IC		1,241	-0,602	-0,240	2,846	1,880	-2,638
		1,559	-0,398	0,06	3,154	2,120	0,438
% SATURACIÓN TRANSFERRINA							
X	25,5	21,3	29,4	26,2	24,4	27,6	28,9
DS	11,7	11,5	10,3	9,1	10,5	9,9	8,1
X del cambio		-4,2	3,7	0,700	1,10	2,1	3,4
DS		2,031	1,854	1,681	1,07	1,051	0,975
Valor de P		0,0001	0,0001	0,0144	0,0001	0,0001	0,0001
IC		-4,833	2,846	0,147	-1,436	1,899	3,154
		-3,567	3,154	1,253	-0,764	2,301	3,646
FERRITINA							
X	108,2	146,2	493,5	417,5	252	393	421,7
DS	40,8	140,2	356,5	391,4	188,2	273,8	300,1
X del cambio		38	384,8	309,3	143,8	284,8	313,5
DS		14,916	37,36	40,9	13,2	18,97	20,76
Valor de P		0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001
IC		34,894	377,019	306,78	139,6	281,164	308,272
		41,106	392,581	317,818	147,91	288,436	318,728

Cambio en el valor inicial del porcentaje de saturación de transferrina y el control al sexto mes de tratamiento

La dosis de 300 mg IV se asoció con el mayor cambio en esta variable, con una media de 3,4% (p< 0,01) seguido de 2,1% con el uso de 200 mg IV (p< 0,01). La utilización de dosis de 300 mg obtuvo siempre valores positivos y en ascenso a diferencia de las otras dosis. En 38 pacientes se pudo evaluar el cambio en este valor al tercer mes de tratamiento, obteniendo una media más alta de cambio de 3,7% con dosis de 200 mg IV (p<0,01). El uso de 300 mg, aunque tuvo una media de cambio menor, fue estadísticamente significativo (p<0,01) (Tabla 4).

Evaluación del cambio del valor entre la ferritina inicial y la ferritina al sexto mes

La dosis que produjo el mayor cambio en el valor de ferritina al sexto mes fue de 300 mg IV con una media de

cambio de 313,5 ng/ml (p< 0, 01), seguido de las dosis de 200 mg IV (media de 284,8 ng/ml (p<0,01). La evaluación del cambio de esta variable entre el valor inicial y el control al tercer mes, se pudo hacer solo en 91 pacientes, y se encontró que la dosis de 200 mg IV obtuvo el mayor valor en la media del cambio (media 384,8 ng/dl), para la dosis de 300 mg fue de 309 ng/dl y fue mucho menor con la dosis de 100 mg (media de 38 ng/dl). Los resultados tuvieron significancia estadística.

En cuanto a las reacciones adversas se reportaron un total de 13 reacciones adversas tipo 2 o menores en siete pacientes (Tabla 4), siendo la hipotensión la más frecuente y corresponde a 42,8% del total de los eventos encontrados. Se presentaron más reacciones adversas en mujeres (relación 5:2).

La incidencia de reacciones adversas entre los afectados fue de 1,8 por paciente. La dosis que más se asoció a

Tabla 4. Reacciones adversas por paciente.

Paciente	Sexo	Dosis	Reacción Tipo 1		Reacción Tipo 2
1	Hombre	100 mg	Ninguna	Hipotensión	Malestar general, diaforesis
2	Hombre	100 mg	Ninguna	Hipotensión	Trombosis acceso venoso
3	Mujer	200 mg	Ninguna	Hipotensión	Náuseas, prurito, vómito
4	Mujer	300 mg	Ninguna	Hipotensión	
5	Mujer	300 mg	Ninguna	Hipotensión	
6	Mujer	300 mg	Ninguna	Hipotensión	
7	Mujer	300 mg	Ninguna		Diarrea

síntomas de reacción adversa fue de 100 mg IV (dos casos de hipotensión, un caso de malestar general, un caso de diaforesis y uno de trombosis del acceso venoso); con las dosis de 200 y 300 mg se reportaron cuatro casos de síntomas para cada una (Tabla 4).

La frecuencia por exposición fue de 1.026×100.000 dosis. La frecuencia por pacientes fue de 7.075×100.000 pacientes (Tabla 5). No hubo diferencia estadística entre estas dosis y la aparición de síntomas de reacciones adversas. El uso de 300 mg IV se asoció con más personas que reportaron síntomas con una frecuencia de 1886×100.000 pacientes. La utilización de 200 mg tuvo más reacciones por dosis con una frecuencia de 5.500×100.000 dosis (Tabla 6).

La tolerancia fue de 99,5%. Sólo hubo un caso de intolerancia al medicamento en el paciente que tuvo trombosis del acceso venoso con dosis de 100 mg IV iniciales, pero luego toleró las dosis siguientes programadas. No se reportaron reacciones de hipersensibilidad en el periodo evaluado.

No hubo ningún caso de mortalidad relacionada directamente con la aplicación del medicamento. Se reportaron ocho muertes cuyas causas de fallecimiento no se relacionaron con la aplicación del medicamento: uno por insuficiencia respiratoria aguda, uno por neumonía, dos por shock hipovolémico por sangrado digestivo, dos por síndrome coronario agudo y en dos pacientes no se registró la causa de muerte ya que fueron extrahospitalarias. No se tuvieron en cuenta la presencia de infecciones ni los ingresos hospitalarios por diferentes causas, ya que el estudio no se había diseñado para demostrar esta relación.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que en la población evaluada la aplicación de dosis mayores de 100 mg de hierro sacarosa en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en diferentes modalidades de tratamiento, es eficaz en mejorar los depósitos de hierro, medidos especialmente con el cambio del valor de ferritina, con cambios semejantes a los producidos por las dosis usuales. Igualmente los esquemas de aplicación en dosis de 200 y 300 mg de hierro sacarosa fueron seguros en estos pacientes, con una frecuencia de reacciones adversas tipo 1 y 2 semejantes a las encontradas en otros reportes.

Tabla 5. Frecuencia de reacciones adversas.

Tipo de reacción	Número de reacciones	Frecuencia por exposición	Frecuencia por pacientes
Reacciones Tipo 1	0	-	-
Reacciones Tipo 2			
Hipotensión	6	473 x 100.000	2830 x 100.000
Diarrea	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Diaforesis	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Malestar general	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Náuseas	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Prurito	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Trombosis acceso venoso	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Vómito	1	78,9 x 100.000	471,6 x 100.000
Total	13	1026 x 100.000	7075 x 100.000
Total pacientes= 212 Total dosis= 1267			

Tabla 6. Relación entre dosis y frecuencia de reacciones adversas.

Dosis hierro sacarosa	100 mg	200 mg	300 mg
Total dosis aplicadas	324	724	218
Total pacientes	42	107	63
Total afectados	2	1	4
Frecuencia reacciones	5	4	4
Porcentaje por dosis	1,54	0,55	1,8
% pacientes	0,94	0,018	1,88
Incidencia x Dosis	1540 x 100.000	5500 x 100.000	1800 x 100.000
x Paciente	943 x 100.000	471 x 100.000	1886 x 100.000

No es claro a la fecha el porqué la administración de hierro oral no logra el beneficio obtenido con el hierro parenteral en pacientes con ERC; es posible que el uso de fijadores de fosfato oral y los altos niveles séricos identificados de hepcidin en ellos (28) bien sea como resultado del estado inflamatorio crónico que presentan, disminución de la proteólisis tubular renal o por inadecuada eliminación durante el procedimiento dialítico (29) actúan como un regulador

negativo de la absorción de hierro en el intestino delgado. Los altos niveles de hepcidin también podrían explicar el déficit funcional de hierro que en ellos se observa debido al bloqueo que genera en la liberación de hierro de los macrófagos. Esta hormona se produce principalmente en el hígado en presencia de sobrecarga de hierro y en respuesta a citoquinas proinflamatorias (30), se fija al ferroportin un canal exportador de hierro intracelular llevando a su internalización y degradación, lo cual impide el flujo de hierro de los tejidos exportadores de hierro (hepatocitos, células intestinales, macrófagos) hacia el plasma (31, 32). Además las pérdidas crónicas sanguíneas que presentan estos pacientes pueden ser insuficientemente cubiertas por el hierro oral, el cual en algunos estudios se sugiere que se puede absorber eficientemente (33, 34).

Estudios comparativos de la eficiencia de hierro oral vs. hierro parenteral a largo plazo son pocos. En uno de ellos recientemente se encontró que en 75 pacientes con ERC sin diálisis el administrar hierro IV fue más eficiente que el hierro oral para lograr un incremento significativo en la hemoglobina (35). Hallazgos semejantes al anterior fueron detectados por *The United States Iron Sucrose Clinical Trial Group* en 188 pacientes con ERC sin diálisis aleatorizados a hierro IV o hierro oral por 56 días (36).

Experiencia con hierro IV no comparativa con hierro oral en pacientes con ERC quienes no se encuentran en diálisis han demostrado también beneficios notables en la corrección de la anemia (37).

Cuando se administra hierro IV el mismo es aclarado del plasma gracias a la captación por células del sistema reticuloendotelial y una pequeña parte se une a la transferrina una vez que se libera de su cobertura de carbohidratos (38), pero una parte de la dosis permanece como hierro libre en el plasma (también conocido como fracción labil) no unido a transferrina, con el potencial de generar marcados efectos colaterales como hipotensión, hemólisis, estrés oxidativo, sobrecrecimiento bacteriano, exacerbación de sepsis, depresión en la función de los neutrófilos y células T (39-41), citotoxicidad directa, arteriosclerosis y aumento de la mortalidad (42, 43). Lo anterior ha sido la base para que la NKF limite las dosis por administrar de hierro IV para cada uno de los compuestos actuales que se encuentran en el comercio. Para el hierro sacarosa una dosis de 100 mg es la cantidad considerada segura en adultos, en niños se recomienda administrar una dosis entre 2-4 mg/kg de peso de hierro sacarosa IV para corregir el déficit de hierro (44). Ha sido posible en estudios de laboratorio determinar la cantidad de hierro libre que aporta cada una de sus preparaciones. Utilizando suero fresco y adicionando diferentes concentraciones de hierro, y luego midiendo la cantidad que se fija a la transferrina (medida indirecta del hierro libre que se aporta) se ha establecido que el aporte porcentual de hierro libre es de: 5,8% para hierro gluconato, 5% para hierro sucrosa, 3,8% para hierro dextran de bajo peso molecular y de 2,5% para hierro dextran de alto peso molecular (45, 46), de tal

forma que a mayor peso molecular del compuesto hierro-carbohidrato es menor su posibilidad de generar hierro libre. Es interesante además observar que para el hierro sacarosa su administración durante la diálisis en dosis de 100 mg en 60 minutos o en seis minutos genera la misma cantidad de hierro libre no unido a transferrina, sin que se observe su aparición en el dializado, pero se debe de resaltar que el fenómeno de sobresaturación de transferrina fue muy notorio con aparición de altos niveles séricos de hierro libre (47). Clásicamente se ha recomendado que el hierro IV se utilice en pacientes con niveles séricos bajos de ferritina (menores a 100 ng/ml), pero para algunos autores su utilización rutinaria aun en pacientes repletados con hierro es justificada debido a su efecto ahorrador de eritropoyetina (48, 49).

En esta publicación se reportan los resultados de un estudio descriptivo que evalúa la eficacia y seguridad de la aplicación de hierro parenteral en dosis altas en pacientes con enfermedad renal crónica en modalidad de tratamiento predialítico, postrasplante renal, hemodiálisis y diálisis peritoneal.

La administración de hierro parenteral independiente de la dosis en estos pacientes mostró una mejor respuesta como se esperaba en el segundo control y con diferencias estadísticas significativas para generar elevación de la hemoglobina. Esta media del valor del cambio fue suficiente para llevar la hemoglobina de los pacientes a las metas establecidas por las guías de manejo NKF-DOQI (4, 50, 51). La presencia de algunos valores negativos del cambio puede asociarse con pérdidas sanguíneas persistentes o a la presencia de otras causas de anemia. El mayor cambio entre la hemoglobina y el hematocrito pretratamiento y los controles al sexto mes pueden reflejar el efecto acumulativo de las dosis de hierro más notable en el segundo control, especialmente para la dosis de 100 mg IV. Esto puede indicar una ganancia lineal que es evidente al segundo control postratamiento. Al discriminar el cambio teniendo en cuenta las diferentes dosis de hierro sacarosa, se encontraron valores mejores con el uso de 100 mg IV, pero que no tuvieron diferencia estadística con los otros esquemas de dosis e incluso hubo valores de cambio negativos.

El cambio encontrado en el valor de ferritina pretratamiento y el valor al sexto mes de tratamiento en la evaluación global sin discriminar las dosis fue estadísticamente significativo ($p=0,001$) con un valor de la media de ganancia de 255,5 ng/dl. Esta media asegura que el tratamiento es efectivo en elevar los valores de ferritina por encima de 150 ng/dl. En la evaluación por dosis, este hallazgo se repite y es suficiente para llevar los valores iniciales de ferritina a los valores recomendados (11, 50, 51). A diferencia de la hemoglobina y el hematocrito, la medición de ferritina en este estudio fue un indicador más seguro para valorar los depósitos de hierro y su recuperación con el tratamiento. A pesar de que los tres esquemas de dosificación generaron ganancias en el valor de ferritina con significancia estadística, las dosis de 300 mg tuvieron al final un mayor valor en la

media del cambio (308 ng/ml), seguido de las dosis de 200 mg y de las dosis de 100 mg IV. Estos hallazgos están a favor de la eficacia del empleo de dosis altas de 200 y 300 mg de hierro sacarosa comparados con las dosis tradicionales de 100 mg para elevar el valor de la ferritina en los pacientes evaluados. Los cambios en los valores de saturación de transferrina entre el valor pretratamiento y el control al sexto mes postratamiento fueron estadísticamente significativos; sin embargo, las medias del cambio encontradas fueron muy similares con los tres esquemas y un indicador menos confiable de la eficacia del tratamiento.

El objetivo del tratamiento se cumplió al sexto mes probablemente porque se había aplicado la dosis total de hierro programada y se refleja en el cambio de los valores de hemoglobina y especialmente en los valores de ferritina en el último control. La eficacia del tratamiento ya había sido demostrada en estudios previos con dosis total de 1000 mg de hierro sacarosa y coincide con la dosis promedio suministrada en el presente estudio, y que es también la dosis recomendada por las diferentes guías (4, 50, 51). Algunos estudios han demostrado eficacia con igual dosis total aplicada en sesiones más frecuentes como el reportado por Blaustein y colaboradores, quien empleó un esquema acelerado de dos dosis de 500 mg de hierro sacarosa en días consecutivos logrando los valores esperados de ferritina (23).

La administración de hierro sacarosa en el presente estudio no se asoció con eventos adversos serios. En un total de 1.267 dosis se reportaron 13 reacciones adversas menores y un caso de intolerancia inicial a la aplicación del medicamento. La presencia de hipotensión fue el evento adverso reportado con más frecuencia en seis pacientes; sin embargo, no se presentó en las dosis siguientes del medicamento. La incidencia de reacciones adversas tipo 2 encontrada en este estudio tanto por exposición como por paciente, no fueron consistentes con los reportados en otros estudios como el presentado por Aronoff y colaboradores (reacciones adversas por paciente de 2.700×100.000 y por exposición fue de 200×100.000 dosis, la tasa de hipotensión fue de 40×100.000 exposiciones y de 40×100.000 pacientes) (22). En otras evaluaciones del uso del hierro parenteral los reportes han sido variables. Un estudio descriptivo realizado por Chertow y colaboradores en 2004, basado en los reportes a la FDA, se encontraron 1981 casos de reacciones adversas en un total de $21'060.000$ dosis de hierro parenteral (sin discriminar el tipo farmacológico, incluyendo hierro dextrán de bajo peso molecular, hierro dextrán de alto peso molecular y gluconato), con una frecuencia de reacciones adversas de 9,4 por 100.000 dosis y la mortalidad relacionada fue de 0,09 por 100.000 dosis, la frecuencia de reacciones adversas severas reportada con hierro dextrán fue de $5,79 \times 100.000$ y de $1,16 \times 100.000$ para el hierro gluconato, datos ajustados para dosis de 100 mg IV. El promedio de reacciones adversas reportadas por cada paciente fue de 3,6 para hierro gluconato y 3,1 para hierro dextrán (16). Sin embargo, este estudio tenía serias limitaciones por tener datos incompletos.

En otro reporte de seguridad del hierro parenteral, Fishbane describe la presencia de reacciones adversas potencialmente mortales con hierro dextrán con una frecuencia de 600×100.000 (18).

El hierro gluconato evaluado por Nissenson resultó ser más eficaz en una dosis de 100 mg, la evaluación de seguridad en este estudio con 88 pacientes no mostró ninguna reacción que fuera directamente relacionada con el uso del medicamento (17), no hubo ninguna reacción de hipersensibilidad con una tasa de reacciones adversas similar a estudios previos e incluso fue tolerado por pacientes previamente alérgicos al hierro dextrán. Otros reportes sobre la frecuencia de reacciones alérgicas fue de 3,3 casos por millón por año y de 8,7 casos por millón por año para el hierro dextrán (27).

El uso de hierro sacarosa lleva varias décadas en Europa y los reportes de seguridad han sido más favorables que con otras presentaciones de hierro parenteral. En una recopilación de datos entre 1992 y 2001 se encontraron sólo 52 reacciones anafilactoides en 20 millones de dosis de hierro sacarosa en $1'004,477$ pacientes en todo el mundo. De éstos sólo 22 casos fueron considerados serios (frecuencia de 2×100.000 pacientes) sin ningún caso de mortalidad (27). La presencia de hipotensión fue la reacción adversa más frecuentemente encontrada en el estudio de Charytan y colaboradores sin que se reportaran reacciones severas y hubo 10 episodios de hipotensión que no fueron definitivamente relacionados con la aplicación del medicamento (20). Aronoff y colaboradores reportaron 29 eventos adversos en 21 pacientes con una frecuencia de reacciones adversas de 340×100.000 dosis en un total de 8583 dosis de hierro sacarosa de 100 mg y no hubo ninguna reacción adversa severa. La frecuencia de hipotensión fue similar a otros reportes previos (22).

El uso de dosis mayores de 100 mg de hierro sacarosa ha sido reportado por varios grupos (22-27). MacDougall and Roche utilizaron dosis bolos de 200 mg en dos minutos en 657 pacientes para un total de 2.297 dosis, se reportaron siete casos de reacciones anafilactoides (26). Yee y Besarab describen 385 pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, quienes recibieron dosis entre 200 y 500 mg IV de hierro sacarosa en infusión de dos horas. No hubo reportes de reacciones adversas en 89 pacientes que recibieron dosis de 200 mg ni entre 185 pacientes que recibieron dosis de 300 mg IV. Entre quienes recibieron dosis de 400 y 500 mg IV se reportaron reacciones adversas con una frecuencia de 22.000×100.000 y 36.000×100.000 respectivamente (23). Hollands y colaboradores aplicaron 167 dosis de 300 mg IV en 73 pacientes hospitalizados con ERC, encontrando 20 eventos adversos relacionados con su aplicación (52). Un esquema acelerado de dosis de 500 mg IV de hierro sacarosa fue empleado por Blaustein y colaboradores en 102 pacientes con un reporte de reacciones adversas de 4.600×100.000 pacientes (23). Dosis superiores a 400 mg han generado marcados efectos colaterales (53), y en un estudio reciente

de Blaustein y colaboradores se recomienda su no utilización (54). En América Latina, el estudio publicado por Abello y colaboradores encontró una tasa de 1,48% reacciones adversas en un total de 270 dosis (1.481 x 100.000 dosis), sin ningún episodio de anafilaxia, utilizando dosis de 200 y 300 mg tres veces por semana en pacientes con anemia ferropénica sin insuficiencia renal (55). En conclusión los hallazgos del presente estudio demuestran una baja aparición de efectos colaterales, con un perfil de seguridad aceptable en pacientes con ERC quienes recibieron altas dosis de hierro sacarosa IV comparativamente con las dosis clásicas. El alto número de dosis aplicadas y el diseño del estudio permiten obtener conclusiones que no se habían podido obtener hasta la fecha.

Referencias

- Servicio de Terapia Renal de Caldas. Estadísticas año 2004. Manizales.
- Remuzzi G, Schieppati A, Minetti L. Hematologic consequences of renal failure. En: Brenner B, Rector F, Livine S, eds. Brenner & Rector's: The Kidney. 7a. ed. Philadelphia: WB Saunders.; 2003.p. 2165-79.
- Skorecki K, Green J, Brenner B. Chronic Renal failure. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16a. ed. New York: Mac Graw Hill Professional.; 2004.p. 1653-62.
- National Kidney Foundation. NKF-DOQI Clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure. New York: National Kidney Foundation 2001. Disponible en: <http://www.kidney.org/professionals>.
- Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleveland Clin J Med* 2006; **73**: 289-97.
- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 610-9.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; **28**: 53-61.
- Besarab A, Bolton WK, Egrie IC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SC, et al. The effects of normal versus anemic hematocrit on hemodialysis patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1998; **339**: 584-90.
- Nissenson AR, Charytan C. Controversies in iron management. *Kidney Int Suppl* 2003; **64** Suppl 87: S64-S71.
- Besarab A, Amin N, Ahsan M, Vogel SE, Zazuwa G, Frinak S, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; **11**: 530-8.
- Mittman N. Iron replacement in rHuEPO-treated dialysis patients: DOQI and beyond. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 173-6.
- Post JB, Wilkes BM, Michelis MF. Iron deficiency in patients with chronic kidney disease: potential role for intravenous iron therapy independent of erythropoietin. *Int Urol Nephrol* 2006; **38**: 719-23.
- Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 89-100.
- Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L, et al. Anaemia in haemodialysis patients of five european countries: association with morbidity and mortality in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 121-32.
- Besarab A, Kaiser J, Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; **34**: 21-8.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. On the relative safety of parenteral iron formulations. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 1571-5.
- Nissenson AR, Lindsay RM, Swan S, Seligman P, Strobos J. Sodium ferric complex in sucrose is safe and effective in hemodialysis patients: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 1999; **33**: 471-82.
- Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; **13**: 381-4.
- Folkert VW, Michael B, Agarwal R, Coyne DW, Dahl N, Myrski P, et al. Chronic use of sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: safety of higher-dose (> or = 250 mg) administration. *Am J Kidney Dis* 2003; **41**: 651-7.
- Charytan C, Levin N, Al-Saloum M, Hafeez T, Gagnon S, Van Wyck DB. Efficacy and safety of iron sucrose for iron deficiency in patients with dialysis-associated anemia: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2001; **37**: 300-7.
- Besarab A, Frinak S, Yee J. An indistinct balance: The safety and efficacy of parenteral iron therapy. *J Am Soc Nephrol* 1999; **10**: 2029-43.
- Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, Charytan C, Pennell JP, Reed J, et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int* 2004; **66**: 1193-8.
- Blaustein DA, Schwenk MH, Chattopadhyay J, Singh H, Daoui R, Gadh R, et al. The safety and efficacy of an accelerated iron sucrose dosing regimen in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; **64**: S72-S7.
- Maidana J, Ducasse E, Mercanti J, Vacca G. Nuestra experiencia con minidosos de hierro. *Rev Nefrol Diál y Transpl* 2003; **23**: 127-30.
- Feldman HI, Santanna J, Guo W, Furst H, Franklin E, Joffe M, et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; **13**: 734-44.
- Macdougall IC, Roche A. Administration of Intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of 2,297 injections. *Am J Kidney Dis* 2005; **46**: 283-9.
- Yee J, Besarab A. Iron sucrose: the oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis* 2002; **40**: 1111-21.
- kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, et al. The iron-regulatory peptide hormone Hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol* 2005; **184**: 361-70.
- Tomosugi N, Kawabata H, Wakatabe R, Higuchi M, Yamaya H, Umehara H, et al. Detection of serum hepcidin in renal failure and inflammation by using proteinChip system. *Blood* 2006; **108**: 1381-7.
- Horl WH. Clinical aspects of iron use in the anemia of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 382-93.
- Himmelfarb J. Iron Regulation. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 379-81.
- Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 394-400.
- Deira J, Martin M, Sanchez S, Garrido J, Nuñez 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.
- Skikne BS, Ahluwalia N, Fergusson B, Chonko A, Cook JD. Effects of erythropoietin therapy on iron absorption in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 452-8.
- Agarwal R, Rizkala AR, Bastani B, Kaskas MO, Leehey DJ, Besarab A. A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; **26**: 445-54.
- Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; **68**: 2846-56.
- Gotlob L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol* 2006; **19**: 161-7.
- Van Wyck DB. Labile Iron: manifestations and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 107-11.
- Brewster UC. Intravenous iron therapy in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; **19**: 285-90.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 378-82.
- Buus NH, Jensen JD. Severe intravascular haemolysis and acute renal failure following intravenous administration of iron dextran. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 661-2.
- Drueke TB, Massy ZA. Intravenous Iron: how much is too much?. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 2833-5.
- Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, McAllister CJ, Michael B, Warnock DG. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 3070-80.
- Horl WH. Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful?. *Pediatr Nephrol* 2007; **22**: 480-9.
- Van Wyck D, Anderson J, Johnson K. Labile iron in parenteral iron formulations: a quantitative and comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 561-5.
- Agarwal R. Transferrin saturation with intravenous iron: An in vitro study. *Kidney Int* 2004; **66**: 1139-44.
- Kooistra MP, Kersting S, Gosriwatana I, Lu S, Nijhoff-Schutte J, Hider RC, et al. Nontransferrin-bound iron in the plasma of haemodialysis patients after intravenous iron saccharate infusion. *Eur J Clin Invest* 2002; **32**: 36-41.
- Shaldon S. The use of IV iron in the treatment of anaemia of ESRD patients

- on maintenance haemodialysis: an historical and personal view. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 23-5.
49. **Schiesser D, Binet I, Tsinalis D, Dickenmann M, Keusch G, Schmidli M, et al.** Weekly low dose treatment with intravenous iron sucrose maintains iron status and decreases epoetin requirement in iron-replete haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2841-5.
50. **Buitrago C, Rodriguez K, García A, Martínez J, Restrepo C, Gómez R.** Guías colombianas para la evaluación y manejo de la anemia en la enfermedad renal crónica. Anemia Working Group. Asociación Colombiana de Nefrología 2002. Disponible en: <http://www.awgla.com/publicaciones>.
51. **Wagner P, Amair P, Locatelli A, San Martín C, Jara A, Buitrago C, Toral C, et al.** Guías latinoamericanas para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica. Anemia Working Group Latin America 2003. Disponible en: <http://www.awgla.com/publicaciones>.
52. **Hollands JM, Foote EF, Rodriguez A, Rothschild J, Young S.** Safety of high-dose iron sucrose infusion in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Am J Health Syst Pharm* 2006; **63**: 731-4.
53. **Silverstein SB, Rodgers GM.** Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; **76**: 74-8.
54. **Blaustein DA, Schwenk MH, Avram MM, Chattopadhyay J.** Recent experience with high-dose intravenous iron administration. *Kidney Int* 2006; **70**: S26-S9.
55. **Solano MH, Ramírez CA, Sanabria A.** Hierro sacarato endovenoso para el tratamiento de la anemia ferropénica en adultos intolerantes al hierro oral. *Acta Med Colomb* 2004; **29**: 322-7.