











Revisión

Deficiencia de hierro en enfermedad renal crónica

Amaury M. Ariza García ^{1,2}, Marticela Cabeza-Morales ^{1,3}, Fernando Arnedo Arteaga ¹, Luis Salgado Montiel  ¹, Héctor Romero Rivera ^{1,3}, Ariel Bello Espinosa ^{1,2} y Augusto Maza Villadiego ^{1,2}

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

²Hospital Universitario del Caribe, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

³Centro Hospitalario Serena del Mar, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia

Cómo citar: Ariza García AM, Cabeza-Morales M, Arnedo Arteaga F, Salgado Montiel L, Romero Rivera H, Bello Espinosa A, et al. Deficiencia de hierro en enfermedad renal crónica. Rev. Colomb. Nefrol. 2023; 10(1), e646. <https://doi.org/10.22265/acnef.10.1.646>

Resumen

Contexto: la deficiencia de hierro es un trastorno frecuentemente observado en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo en estadios avanzados. Su presencia se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad. La deficiencia de hierro puede ser absoluta o funcional. La deficiencia absoluta se refiere a una ausencia o una reducción de las reservas de hierro, mientras que la deficiencia funcional se define por la presencia de depósitos de hierro adecuados pero con una disponibilidad insuficiente de hierro para su incorporación en los precursores eritroides. Varios factores de riesgo contribuyen a la deficiencia absoluta y funcional de hierro en ERC, incluyendo pérdidas hemáticas, absorción alterada de hierro e inflamación crónica.

Objetivo: con esta revisión narrativa se pretende presentar las definiciones, los aspectos fisiopatológicos, los criterios diagnósticos y las medidas terapéuticas en el paciente con diagnóstico de ERC con deficiencia de hierro.

Métodología: se realizó una revisión no sistemática de la literatura en la base de datos PubMed, incluyendo además las guías internacionales más utilizadas que abordan el tema de deficiencia de hierro en ERC.

Resultados: se incluyeron un total de 30 referencias bibliográficas. La deficiencia de hierro puede ser absoluta o relativa y el déficit absoluto de hierro se produce con valores de ferritina < 100 mcg/l y saturación de transferrina (TSAT) < 20 %, mientras que la deficiencia funcional está en relación con niveles de ferritina > 100 mcg/l, pero con una TSAT < 20 %. El tratamiento del déficit absoluto consta de reposición de hierro oral o endovenoso y en pacientes que aún no reciben

Recibido:

25/Jul/2022

Aceptado:

04/Abr/2023

Publicado:

25/Oct/2023

✉ **Correspondencia:** Luis Salgado Montiel, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Bolívar, Colombia. Correo-e: lsalgadom@unicartagena.edu.co



diálisis, se puede hacer una prueba terapéutica con hierro oral, de no haber respuesta se optará por hierro endovenoso, mientras que en pacientes que sí reciben diálisis, la medida ideal es el hierro endovenoso, preferiblemente en preparaciones que permitan esquemas de altas dosis y bajas frecuencias de administración. Las metas propuestas por las distintas guías presentan variaciones entre 500 y 700 mcg/l de ferritina.

Conclusiones: el déficit de hierro debe buscarse activamente en pacientes con ERC, ya que su presencia y la falta de intervención conlleva a un incremento en los desenlaces adversos. La terapia con hierro es el pilar del tratamiento y la elección del agente a utilizar dependerá de las características individuales del paciente y de la disponibilidad de las preparaciones de hierro oral o endovenoso.

Palabras clave: anemia, anemia por déficit de hierro, enfermedad renal crónica, deficiencia de hierro, hierro oral, hierro endovenoso.

Iron deficiency in chronic kidney disease

Abstract

Background: Iron deficiency is a disorder frequently observed in patients with chronic kidney disease (CKD), especially in advanced stages. Its presence is associated with increased morbidity and mortality. Iron deficiency can be absolute or functional. Absolute deficiency refers to absent or reduced iron stores, while functional deficiency is defined by the presence of adequate iron stores but insufficient iron availability for incorporation into erythroid precursors. Several risk factors contribute to absolute and functional iron deficiency in CKD, including blood fi, impaired iron absorption, and chronic inflammation.

Purpose: With this narrative review, it is intended to present the details, pathophysiological aspects, diagnostic criteria and therapeutic options in patients diagnosed with chronic kidney disease with iron deficiency.

Methodology: A non-systematic review of the fi ronra was carried out, in the PubMed database, also including the most used international guidelines that address the issue fi ron deficiency in chronic kidney disease.

Results: A total of 30 bibliographical references were included. Iron deficiency can be absolute or relative. The absolute iron deficiency occurs with ferritin values < 100 mcg/l and transferrin saturation (TSAT) <20 %, while functional deficiency is related to ferritin levels > 100 mcg/l but with a TSAT <20 % Treatment of absolute deficiency consists of oral or intravenous iron replacement. In a patient who is not yet receiving dialysis, a therapeutic trial with oral iron can be done, if there is no response, intravenous iron will be chosen. In patients receiving dialysis, the ideal measure is intravenous iron, preferably in preparations that allow high-dose schemes and low frequencies of administration. The goals proposed by the different guidelines present variations between 500 and 700 mcg/l d ferritin.

Conclusions: iron deficiency should be actively sought in patients with CKD, since its presence and lack of intervention leads to an increase in adverse outcomes. Iron therapy is the mainstay of treatment; the choice of the agent to be used depends on the individual characteristics of the patient and the availability of oral or intravenous iron preparations.

Keywords: Anemia, Iron deficiency anemia, Renal Insufficiency, Iron deficiency, Oral iron, intravenous iron.

Introducción

Definición

Cuando se menciona la deficiencia de hierro en la enfermedad renal crónica (ERC), se debe hacer la diferenciación entre dos tipos: la deficiencia absoluta y la deficiencia funcional. Conceptualmente, la deficiencia absoluta de hierro se define como la disminución de las reservas corporales (bajos niveles de hierro en hígado, bazo y médula ósea), que de forma concomitante se asocian a niveles bajos de hierro circulante [1]. Por otra parte, la deficiencia funcional hace referencia a aquellas situaciones donde las reservas de hierro son normales o altas, pero el hierro no es libremente intercambiable, permaneciendo secuestrado en los sitios de depósito y asociándose a bajas concentraciones de hierro circulantes. Asimismo, cada una de estas deficiencias cuenta con unos valores de referencia, el déficit absoluto de hierro se produce con valores de ferritina < 100 mcg/l y saturación de transferrina (TSAT) $< 20\%$, mientras que la deficiencia funcional está en relación a niveles de ferritina > 100 mcg/l, pero con una TSAT $< 20\%$ [1].

Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura a través de una búsqueda avanzada no sistemática con los términos DeCS y MeSH: “enfermedad renal crónica”, “deficiencia de hierro” y “anemia por déficit de hierro”. Se utilizaron los motores de búsqueda Clinical Key, Embase y PubMed. La búsqueda inicial arrojó un total de 1439 resultados entre artículos originales, reportes de casos y revisiones, de los cuales, según su relevancia para este escrito, se seleccionaron 30 que fueron utilizados para la elaboración de la presente revisión.

Resultados

Epidemiología de la anemia y la deficiencia de hierro en ERC

Se ha descrito que la prevalencia de anemia en paciente con ERC alcanza hasta el 15,4 %, según análisis de datos del NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), duplicando la prevalencia de este trastorno en la población general, la cual se ha descrito en 7,6 % [2].

La frecuencia de la anemia se incrementa conforme cae el filtrado glomerular estimado (TFGe) y avanza la enfermedad renal; en pacientes con estadio 3, la prevalencia es de 17,4 %, en estadio 4 es de 50,3 % y en estadio 5 se ha descrito que puede alcanzar hasta un 53,4 % [3].

Asimismo, se ha descrito que otros factores como la edad avanzada y la presencia de comorbilidades incrementan la aparición de anemia, así, la mitad de los pacientes adultos mayores con ERC puede llegar a tener anemia [4]. De igual forma, la concomitancia de enfermedad renal con diabetes lleva a un desarrollo de la anemia de manera más temprana y con mayor severidad, aunque se han descrito diferencias en relación con el género, encontrando una prevalencia mayor en mujeres que en hombres (46 % vs. 21 %, respectivamente) [5].

Fisiología del metabolismo del hierro

El depósito corporal de hierro es de 5,7 a 9,7 mg/kg, donde tres grupos celulares participan en la homeostasis del hierro: los enterocitos duodenales, los hepatocitos y los macrófagos del sistema retículo endotelial (figura 1). A diario, los enterocitos duodenales absorben menos del 10 % del hierro de la dieta, lo que equivale a 1-2 mg/día. La absorción es favorecida por el pH ácido del estómago y por alimentos como las carnes rojas. Por el contrario, la absorción puede disminuir con el uso de medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones y el consumo de café o té [6]. El hepatocito participa en el almacenamiento del hierro y en la regulación del metabolismo a través de la producción de hepcidina, donde esta última se encarga de regular la absorción intestinal y el intercambio de hierro entre los diferentes tejidos.

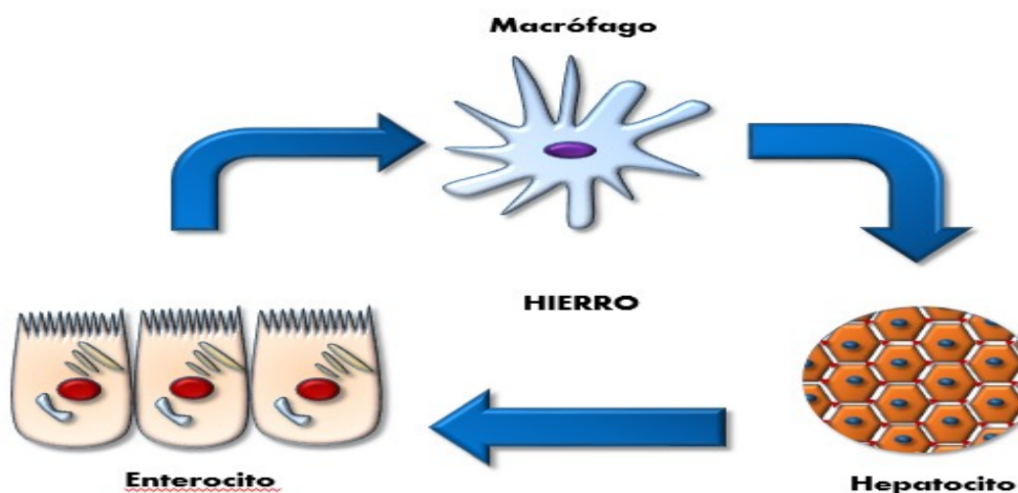


Figura 1. Diagrama de flujo prisma

Fuente: elaboración con base en [23].

La producción de hepcidina se incrementa en condiciones de sobrecarga de hierro y en procesos inflamatorios. Por el contrario, la secreción de hepcidina disminuye en condiciones de hipoxia, dado que esto genera una estimulación en la producción de eritrocitos y esta producción de eritrocitos, por parte de la médula ósea, lleva consigo el aumento de eritroferona, la cual inhibe la producción hepática de hepcidina. Más de un 95 % de la hemoglobina que se

produce a diario resulta del hierro que reciclan los macrófagos del sistema reticuloendotelial y que provienen de la destrucción de los eritrocitos viejos. Por ello, la homeostasis del hierro funciona como un sistema cerrado y la excreción renal de hierro no tiene un mecanismo de regulación específico, donde la magnitud de dicha excreción es de 1 a 3 mcg/día [6, 7].

Fisiopatología de déficit absoluto de hierro en paciente con ERC

Una depleción absoluta de los niveles de hierro en pacientes con ERC se produce por múltiples razones:

1. Por disminución de la ingesta de hierro: los pacientes con ERC con gran frecuencia presentan una disminución de la ingesta (hiporexia), a lo que se asocian dietas restrictivas (bajas en proteínas) que reducen el aporte de hierro en la alimentación [8].
2. Por disminución de la absorción: se debe al uso concomitante de drogas como los inhibidores de la bomba de protones o quelantes cálcicos, los cuales alteran el pH gástrico empeorando la absorción de hierro. Adicionalmente, la inflamación que conlleva la ERC incrementa los niveles séricos de hepcidina, lo que también podría explicar la reducción de la absorción de hierro a nivel intestinal [8, 9].
3. Por incremento en la pérdida intestinal de hierro: la sola presencia de ERC incrementa la magnitud de la pérdida intestinal de hierro. De hecho, se ha estimado que la pérdida de sangre por el tracto gastrointestinal en estos pacientes puede llegar a ser de 3,2 ml/día [1].
4. Los pacientes al pertenecer a programas de salud renal o por requerir hospitalizaciones frecuentes, están expuestos a mayor toma de muestras de laboratorios que agravarían aún más las pérdidas sanguíneas.

Fisiopatología de déficit relativo de hierro en paciente con ERC

En la medida en que disminuye la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con ERC, disminuye el aclaramiento plasmático de algunos reactantes inflamatorios, es por ello que en la medida en que la enfermedad renal avanza, se presentan de forma progresiva niveles séricos más altos del factor de necrosis tumoral, interleuquina-6 y proteína C reactiva [10], ya que estas moléculas inflamatorias estimulan a nivel hepático la producción de hepcidina, la cual, a su vez, inhibe la ferroportina, una proteína situada en la membrana celular del enterocito, el hepatocito y el macrófago. La función de la ferroportina es exportar el hierro desde interior de cada una de las células descritas a la circulación general. Así, en estados inflamatorios como la ERC, por acción de la hepcidina, la ferroportina resulta inhibida, teniendo como consecuencia el secuestro del hierro e impidiendo el suministro de este a la médula ósea roja, donde debe

darse la producción de nuevos glóbulos rojos (figura 2). En resumen, la inflamación que se asocia a la ERC puede producir un déficit funcional de hierro.

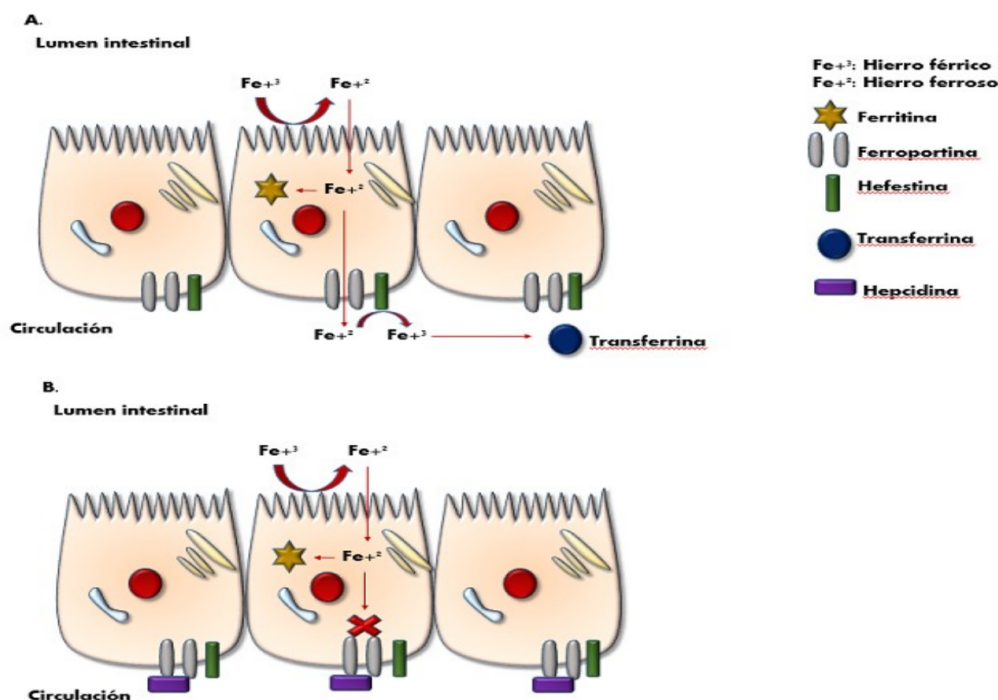


Figura 2. Absorción del hierro

Notas aclaratorias: figura 2A: absorción del hierro en persona sana: el hierro ingresa en su forma férrica y, posteriormente por las vellosidades intestinales, es convertido a su forma ferroso, para ser absorbido, donde parte de este se almacena como ferritina a nivel celular y el restante sale a la circulación mediante la ferroportina y que al salir es nuevamente convertido a la forma activa férrica por medio de la hefestina, para finalmente ser transportado por la transferrina y llevado a los diferentes zonas corporales que se requiera. Figura 2B: absorción del hierro en persona con ERC: el hierro sigue el mismo proceso de transformación a la forma ferroso para ingresar al enterocito, sin embargo, no logra ser transportado a la circulación sistémica, dado que estos pacientes cuentan con niveles elevados de hepcidina que se unen a la ferroportina e impiden el paso del hierro.

Fuente: elaboración con base en [23].

Discusión

Recomendaciones de sociedades científicas

Al revisar las diferentes recomendaciones de las principales sociedades científicas, existe discordancia entre el abordaje y el tratamiento sugerido para el paciente con ERC y anemia concomitante.

Las recomendaciones de la guía Kdigo (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) sugieren el uso del hierro en pacientes con ERC y anemia concomitante, en caso de que presenten niveles de ferritina < 500 mcg/l y TSAT $< 30\%$, con el objetivo de no usar eritropoyetina o reducir su dosis. Asimismo, en caso de valores de ferritina > 500 ng/ml o TSAT $> 30\%$, la guía Kdigo recomienda que no se administre hierro [1, 11].

En las guías de la Sociedad Española de Nefrología definen el déficit absoluto de hierro como la presencia de ferritina < 100 mcg/l y TSAT $< 20\%$. A diferencia de la Kdigo, que para niveles superiores de ferritina y saturación de transferrina recomiendan tener en cuenta el uso de agentes estimulantes de eritropoyesis. Desde esta consideración, se estima que en el caso de pacientes que no estén recibiendo eritropoyetina, el nivel de hierro será deficiente con valores de ferritina < 200 mcg/l y con TSAT $< 25\%$. Si por el contrario, los pacientes se encuentran recibiendo eritropoyetina, se considera que los niveles de hierro serán deficientes con valores de ferritina < 300 mcg/l y saturación de transferrina $< 30\%$ [12].

En relación con las recomendaciones de las guías NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), estas coinciden con la definición de la Sociedad Española de Nefrología al definir el déficit absoluto de hierro como la presencia de ferritina < 100 mcg/l y TSAT $< 20\%$. Adicionalmente, hacen referencia a que los marcadores que se deberían usar para estimar la adecuación de los niveles de hierro en el paciente con ERC deberían ser: la concentración de hemoglobina de los reticulocitos (que de forma ideal debe ser > 29 pg) y el porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (que debe ser $< 6\%$) [13]. La guía establece que solo deben usarse los niveles de ferritina y saturación de transferrina en caso de no disponer de la concentración de hemoglobina de los reticulocitos ni del porcentaje de eritrocitos hipocrómicos. Además, las guías NICE establecen un nivel de ferritina > 800 ng/l como límite superior para la administración de hierro [12] (tabla 1).

Tratamiento de la deficiencia de hierro

En general, todas las guías proponen que en pacientes con anemia por deficiencia de hierro y ERC se comience con un manejo de hierro oral. El tratamiento con hierro endovenoso se propone de forma alternativa al hierro oral en los casos donde no se haya logrado el objetivo deseado o no sea tolerado, y cuando el paciente se encuentre en terapia de remplazo renal con hemodiálisis. Los pacientes en terapia de remplazo renal con diálisis peritoneal podrían recibir de forma inicial hierro oral.

Tabla 1. Recomendaciones de las guías internacionales en relación con el diagnóstico de ferropenia en ERC

Guía	Kdigo, 2012	ERBP, 2013	NICE, 2022
Déficit de hierro en pacientes que no reciben estimulantes de la eritropoyesis	Ferritina <500 mcg/l, saturación de transferrina <30 %	Ferritina <300 mcg/l, saturación de transferrina <30 %	Concentración de hemoglobina eritrocitaria <29 pg, porcentaje de eritrocitos hipocrómicos mayor al 5%, ferritina <100 mcg/l o saturación de transferrina <20 %
Déficit de hierro en pacientes que reciben estimulantes de la eritropoyesis	Ferritina <500 mcg/l, saturación de transferrina <30 %	Ferritina <200 mcg/l, saturación de transferrina <25 %	Sin recomendación
Límite superior de ferritina/saturación de transferrina en hemodiálisis	Ferritina 500 mcg/l, saturación de transferrina 30 %	Ferritina 500 mcg/l, saturación de transferrina 30 %	700 mcg/l
Límite superior de ferritina/saturación de transferrina (no en diálisis)	Sin recomendación	Sin recomendación	800 mcg/l

Fuente: elaboración con base en [1, 11–13].

Más allá de lo que resumen las guías, existen estudios que comparan el uso de hierro endovenoso y el hierro oral en pacientes con ERC. Uno de ellos es el estudio FIND-CKD [14], el cual incluyó pacientes con ERC sin diálisis y como desenlace primario se evaluó el tiempo necesario para hacer cambio de tratamiento con otras estrategias como eritropoyetina, transfusión sanguínea y otros, además, se comparó el uso de carboximaltosa férrica contra hierro oral. El grupo en el que se usó la carboximaltosa férrica logró una menor necesidad de uso de eritropoyetina y una mayor concentración de hemoglobina. Adicionalmente, se documentó que el grupo que recibió hierro oral presentó una mayor frecuencia de abandonos, especialmente relacionados con los eventos adversos gastrointestinales [14]. También se han realizado metaanálisis comparando la terapia de hierro endovenoso vs. el hierro oral y cuando se midió el desenlace de elevación de la hemoglobina en más de 1 g/dl, se evidenció un mayor beneficio a favor del uso de hierro endovenoso comparado contra el hierro oral [15, 16].

Por otra parte, se desconoce la prevalencia real de la deficiencia de hierro sin anemia en los paciente con ERC, debido a que la investigación del estatus de hierro es motivada, en muchos casos, por el hallazgo de cifras bajas de hemoglobina [17]. En una cohorte de pacientes con ERC sin anemia, la deficiencia funcional de hierro (ferritina 0,9-55 ng/ml y TSAT 0,4-16 %)

se identificó como predictor de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardiaca y hospitalizaciones al compararse con aquellos que tenían mejores contenidos de hierro (TSAT 16-28 % y ferritina 55-205 ng/ml) [18,19]. A la fecha, no hay ensayos clínicos controlados y aleatorizados (RCT) que hayan evaluado los efectos de la corrección del déficit de hierro en paciente con ERC sin anemia, los datos disponibles se derivan de análisis de subgrupos en RCT realizados en pacientes con falla cardiaca como el AFFIRM-AHF y el FAIR-HF, en los que la población con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² también obtuvo beneficios en la reducción de hospitalizaciones por falla cardiaca, así como mejoría de su capacidad funcional, síntomas y calidad de vida, después de la administración de carboximaltosa férrica [20–22].

Hierro oral en ERC

Actualmente, se dispone de varias presentaciones de hierro oral, entre ellas las más utilizadas son el sulfato y el fumarato ferroso. Vale la pena recordar que las presentaciones varían en la cantidad de hierro elemental que contienen (tabla 2). La recomendación habitual es administrar 200 mg de hierro elemental por día [23], repartido en dos o tres dosis (preferentemente sales ferrosas para su mejor absorción).

Tabla 2. Presentaciones de hierro oral

Presentaciones orales	Contenido de hierro elemental	Dosis
Sulfato ferroso 300 mg	64 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Sulfato ferroso 200 mg	64 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Sulfato ferroso 100 mg	36,8 mg/tableta	1-2 tabletas, 1-3 veces al día
Gluconato ferroso	38 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Fumarato ferroso	106 mg/tableta	1 tableta, 1-3 veces al día
Maltosa férrica	30 mg/tableta	1 tableta, 2 veces al día
Citrato férrico	210 mg/tableta	1-2 tabletas, 3 veces al día
Hierro liposomal	30 mg/tableta	1 tableta al día

Fuente: elaboración con base en [23].

Conclusión

Uno de los factores que debe tenerse en cuenta a la hora de usar el hierro oral es la absorción, ya que este medicamento requiere de un medio ácido para que se absorba de manera adecuada. Adicionalmente, se ha descrito que con las sales orales de hierro se aumenta de manera sustancial la presencia de síntomas digestivos, como náuseas, estreñimiento o diarrea. Se estima que la frecuencia de eventos adversos gastrointestinales ocurren en más de un tercio de los paciente en la población general y una revisión sistemática y metaanálisis

de RCT evaluó a más de seis mil pacientes tratados con sulfato ferroso, encontrando que ello aumentó significativamente el riesgo de efectos secundarios gastrointestinales comparados con placebo, con una razón de probabilidad (OR) de 2,32 (IC 95 %: 1,74-3,08, $p < 0,0001$) y con presentaciones de hierro endovenoso (OR) 3,05 (IC 95 %: 2,07-4,48, $p < 0,0001$) [24]. No hay estudios que precisen la frecuencia de estos eventos adversos en los pacientes renales, pero es probable que sea mayor. En busca de mejorar esos síntomas, algunos autores han propuesto esquemas de administración en días alternos que podrían ofrecer un mayor beneficio en la absorción, sin embargo, estos esquemas de administración del hierro en días alternos no han sido estudiados en paciente con ERC [25]. Pese a todas las limitantes del hierro oral, en el ensayo clínico FIND-CKD [14], el brazo que recibió sales orales de hierro presentó un incremento de las cifras de hemoglobina, ferritina y saturación de transferrina después del uso prolongado por 12 meses.

Existen otras formas de hierro oral en forma de sal ferrosa, como son el fumarato ferroso, el gluconato ferroso y el hierro polimaltosado. El primero contiene una mayor cantidad de hierro elemental (aproximadamente un 33 % de cada tableta), pero es el más asociado a efectos colaterales gastrointestinales. El gluconato ferroso es mejor tolerado que el fumarato, pero su uso no ha sido bien estudiado en pacientes con ERC, igual ocurre con el hierro polimaltosado que tampoco cuenta con estudios en pacientes renales [25].

Dentro de las sales férricas, el citrato es la única molécula aprobada por la FDA para el tratamiento de la deficiencia de hierro en los pacientes con ERC. El citrato férrico no solo proporciona hierro sino que también es quelante del fósforo y disminuye los niveles de FGF-23 [18, 19] y habitualmente se prescribe en dosis de una a dos tabletas (cada una contiene 210 mg de hierro elemental) tres veces al día. Los ensayos controlados aleatorizados han demostrado que el citrato férrico es eficaz para disminuir los niveles de fosfato sérico y aumentar los niveles de saturación de transferrina y hemoglobina en pacientes con ERC no dependiente de diálisis [26].

El uso de citrato férrico en múltiples ensayos ha demostrado sus potenciales beneficios en pacientes con ERC. Un ensayo piloto aleatorizado con 203 pacientes con $eGFR \leq 20$ ml/min por $1,73 \text{ m}^2$, los cuales recibieron citrato férrico vs. atención estándar durante nueve meses, mostró aumentos estadísticamente significativos de la hemoglobina, la saturación de transferrina y la ferritina sérica, así como una reducción marcada del FGF23 y el fosfato sérico, además, dentro de los desenlaces clínicos hubo un menor número de admisiones hospitalarias anuales y de duración de las hospitalizaciones [27]. Un metaanálisis de 16 estudios, en su mayoría aleatorizados, realizó una evaluación del citrato férrico en el manejo de la hiperfosfatemia y

la anemia por déficit de hierro en pacientes con ERC, evidenciando efectos comparables con otros quelantes de fosfato y mejoría en los parámetros de anemia y reservas de hierro [28].

Hierro endovenoso

La composición química de las distintas formas de hierro endovenoso está formada por un núcleo central polinuclear de hierro cubierto por una membrana de carbohidratos, donde el centro polinuclear con el carbohidrato forma un coloide, el cual va a ser captado por el sistema reticuloendotelial y desde allí va ser liberado por la ferroportina a la sangre, entre más lentamente se haga esta liberación del hierro libre, menos reacciones adversas ocurrirán. En general, todas las formas de hierro endovenosas son eficaces, pero varían en el número de dosis, la frecuencia de administración y la magnitud de la dosis que se puede proporcionar (tabla 3).

Tabla 3. Presentaciones endovenosas de hierro

Presentaciones endovenosas	Contenido de hierro elemental	Dosis
Hierro sacarosa	200 mg	5 dosis en 2 semanas
Ferumoxytol	510 mg	2 dosis, 3-8 días de diferencia
Gluconato férrico	250 mg	4 dosis semanalmente
Carboximaltosa férrica	750 mg	2 dosis, 1 semana de diferencia
Hierro isomaltósido	1000 mg	1 dosis
Hierro dextrano	500-1000 mg	Variable

Por ejemplo, el hierro isomaltósido puede administrarse en una dosis única de 1000 mg y, por otro lado, la carboximaltosa férrica puede administrarse en dosis de 750 mg, separadas por al menos una semana, además, tiene la ventaja de que puede administrarse en solo 15 minutos. La dosis de hierro sacarosa no debe ser superior a 200 mg por sesión, donde estas dosis de hierro sacarosa pueden administrarse hasta en cinco ocasiones en un periodo no inferior a dos semanas (una dosis cada 48-72 horas). Se debe tener en cuenta que la infusión del hierro sacarosa debe durar, al menos, 30 minutos.

El hierro endovenoso debe ser administrado preferiblemente en altas dosis y bajas frecuencias, como lo proponen las guías NICE [13]. El objetivo que se pretende alcanzar con esta estrategia es proteger el lecho venoso de punciones repetidas, dando la posibilidad de obtener un mayor número de fistulas arteriovenosas exitosas. Por ello, desde este punto de vista, pueden preferirse las presentaciones farmacéuticas de hierro isomaltósido y la carboximaltosa férrica, ya que permiten administrar una mayor cantidad de hierro en un menor número de dosis.

Al momento de decidir qué tipo de hierro debe usarse, siempre deben tenerse en cuenta algunos aspectos particulares:

1. La absorción del hierro oral y su tolerancia no son predecibles, por lo que siempre va a ser necesario su uso por al menos de uno a tres meses antes de confirmar su eficacia.
2. En caso de anemias o ferropenias severas, no es práctica la utilización de hierro oral por cuanto se requiere un ascenso rápido de las cifras de hemoglobina y, en este caso, sería de elección el uso de hierro endovenoso.
3. En medio de procesos inflamatorios asociados como la insuficiencia cardiaca, el uso de hierro endovenoso se considera un manejo de elección frente al hierro oral y ha sido incluido en las guías de falla cardiaca de la Sociedad Europea y del Colegio Americano de Cardiología [29].

En la figura 3, se muestra un algoritmo propuesto para el diagnóstico y tratamiento de la ferropenia en la ERC, con el fin de simplificar la toma de decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia disponible hasta el momento.

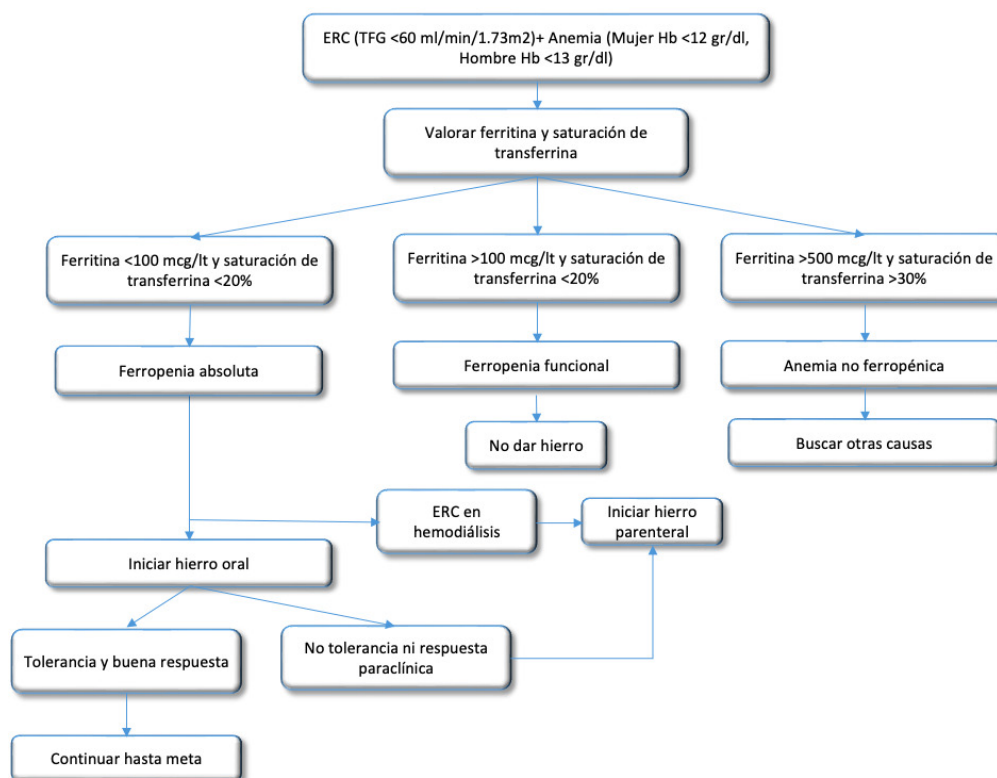


Figura 3. Absorción del hierro

Notas aclaratorias: ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtración glomerular; HB: hemoglobina.

Fuente: elaboración con base en [25].

Por último, se recomienda tener siempre presente que las guías de manejo recomiendan no administrar hierro en los casos de procesos infecciosos generalizados. Una revisión sistemática y un metaanálisis reciente que incluyó 154 RCT, con poco más de 32.762 pacientes, encontraron que el hierro endovenoso se asoció con un incremento del riesgo de infección al compararse con el hierro oral o la no terapia con hierro (RR, 1,16; IC 95 %, 1,03-1,29; $I^2 = 36$ %), sin evidencia del efecto sobre la mortalidad ni la duración de estancia hospitalaria [30].

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación para la elaboración del presente artículo.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores manifiesta tener conflictos de interés en la elaboración del presente artículo.

Contribución de los autores

LSM: autor de correspondencia, búsqueda bibliográfica, redacción y edición del manuscrito; HRR: búsqueda bibliográfica, traducción del abstract y redacción del manuscrito; FAA: búsqueda bibliográfica y redacción del manuscrito; MCM: redacción del manuscrito y diseño de las imágenes; AA: redacción y edición del manuscrito y elaboración de las tablas; ABE: búsqueda bibliográfica y edición del manuscrito; AMV: búsqueda bibliográfica y edición del manuscrito.

Referencias

- [1] Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, Kshirsagar AV, Levin A, Locatelli F, *et al.* Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99(6):1280-95. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.020> ↑Ver página 3, 5, 7, 8
- [2] Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. 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(2):504-10. <https://doi.org/10.1681/ASN.V132504> ↑Ver página 3

- [3] Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. *PLoS One*. 2014;9(1):2-5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084943> ↑Ver página 3
- [4] St Peter WL, Guo H, Kabadi S, Gilbertson DT, Peng Y, Pendergraft T, *et al.* Prevalence, treatment patterns, and healthcare resource utilization in Medicare and commercially insured non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with and without anemia in the United States. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):1-11. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-0861-1> ↑Ver página 4
- [5] Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Front Med*. 2021;8(mzo.):1-14. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296> ↑Ver página 4
- [6] van Swelm RP, Wetzels JF, Swinkels DW. The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(2):77-98. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0197-5> ↑Ver página 4, 5
- [7] Besarab A, Drueke TB. The problem with transferrin saturation as an indicator of iron “sufficiency” in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36(8):1377-83. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa048> ↑Ver página 5
- [8] Eschbach JW, Cook JD, Finch CA. Iron absorption in chronic renal disease. *Clin Sci*. 1970;38(2):191-6. <https://doi.org/10.1042/cs0380191> ↑Ver página 5
- [9] Kooistra MP, Marx JJ. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(10):2578-82. <https://doi.org/10.1093/ndt/13.10.2578> ↑Ver página 5
- [10] Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT, Roux-Lombard P, Zingraff J, Moynot A, *et al.* Balance between IL-1 beta, TNF-alpha, and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes. *J Immunol*. 1995;154(2):882-92. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.154.2.882> ↑Ver página 5
- [11] Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, *et al.* Iron management in chronic kidney disease: Conclusions from a “kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89(1):28-39. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.10.002> ↑Ver página 7, 8

- [12] Sociedad Española de Nefrología. Guía de Práctica Clínica sobre la detección y el manejo de la enfermedad renal crónica. España: Sociedad Española de Nefrología; 2016. ↑Ver página 7, 8
- [13] Pearce L. Chronic kidney disease assessment and management: updated guidance. *Nurs Stand.* 2021;36(12):11. <https://doi.org/10.7748/ns.36.12.11.s7> ↑Ver página 7, 8, 11
- [14] Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, *et al.* FIND-CKD: A randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(11):2075-84. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu201> ↑Ver página 8, 10
- [15] Olone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolignano D, Webster AC, Craig JC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(2):CD007857. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007857.pub3> ↑Ver página 8
- [16] Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):677-90. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.04.018> ↑Ver página 8
- [17] Wish JB, Anker SD, Butler J, Cases A, Stack AG, Macdougall IC. Iron Deficiency in CKD Without Concomitant Anemia. *Kidney Int Reports.* 2021 nov. 1;6(11):2752-62. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.032> ↑Ver página 8
- [18] Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019 sept. 1;96(3):750-60. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.04.029> ↑Ver página 9, 10
- [19] Cho ME, Hansen JL, Sauer BC, Cheung AK, Agarwal A, Greene T. Heart Failure Hospitalization Risk associated with Iron Status in Veterans with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(4):522-31. <https://doi.org/10.2215/CJN.15360920> ↑Ver página 9, 10
- [20] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, *et al.* Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet (Londres).* 2020 dic. 12;396(10266):1895-904. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33197395/> ↑Ver página 9

- [21] Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, *et al.* Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018 en. 1;20(1):125-33. <https://doi.org/10.1002/ejhf.823> ↑Ver página 9
- [22] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, *et al.* Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med.* 2009 dic. 17;361(25):2436-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355> ↑Ver página 9
- [23] Gutiérrez OM. Treatment of Iron Deficiency Anemia in CKD and End-Stage Kidney Disease. *Kidney Int Reports.* 2021;6(9):2261-9. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.05.020> ↑Ver página 4, 6, 9
- [24] Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(2):e0117383. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117383> ↑Ver página 10
- [25] Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: Updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):456-68. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020213> ↑Ver página 10, 12
- [26] Hanudel MR. Ferric citrate: cardio- and renoprotective in chronic kidney disease? *Kidney Int.* 2019;96(6):1277-9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.004> ↑Ver página 10
- [27] Block GA, Block MS, Smits G, Mehta R, Isakova T, Wolf M, *et al.* A pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(8):1495-504. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018101016> ↑Ver página 10
- [28] Choi YJ, Noh Y, Shin S. Ferric citrate in the management of hyperphosphataemia and iron deficiency anaemia: A meta-analysis in patients with chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(2):414-26. <https://doi.org/10.1111/bcp.14396> ↑Ver página 11
- [29] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 sept. 21;42(36):3599-726. <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/36/3599/6358045> ↑Ver página 12

- [30] Shah AA, Donovan K, Seeley C, Dickson EA, Palmer AJ, Doree C, *et al.* Risk of Infection Associated With Administration of Intravenous Iron: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 nov. 1;4(11):e2133935. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33935> ↑Ver página 13