

## OPTIMIZACION DEL TRATAMIENTO CON HIERRO ENDOVENOSO EN HEMODIALISIS ESTUDIO CLINICO PROSPECTIVO A LARGO PLAZO

ESTEBAN SIGA<sup>1</sup>, DAVID AIZICZON<sup>2</sup>, GUILLERMO DIAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Diálisis Madariaga, <sup>2</sup>Centro de Diálisis Gesell, Buenos Aires

**Resumen** A pesar del amplio uso del hierro endovenoso en hemodiálisis, resta aún identificar un índice adecuado para optimizar esta terapéutica en el largo plazo. Con ese objetivo, se diseñó un estudio prospectivo de cohorte, de larga duración, que consistió en un período basal (PB) y dos períodos experimentales: PI y PII. Se infundió hierro dextran de bajo peso molecular a 100, 150 y 200 mg/mes, respectivamente, durante 6 meses y al final de cada período se determinaron: saturación de transferrina (TSAT), ferritina (FERR), porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (HYPO) y contenido de hemoglobina en reticulocitos (HCr). Durante el estudio la albúmina aumentó significativamente, pero la Hgb, la dosis de EPO y la proteína C-reactiva se mantuvieron sin cambios. Los cambios en HYPO y FERR fueron inespecíficos. Sólo TSAT (desde  $21.4 \pm 6$  en PB a  $34 \pm 7.1\%$  en PII,  $p = 0.01$ ) y HCr (desde  $27.5 \pm 1.3$  en PB a  $29.3 \pm 1.7$  pg en PII,  $P = 0.045$ ) respondieron específicamente, pero el porcentaje de aumento de TSAT fue de 65% (IC95% 22), y el de HCr sólo 6% (IC95% 2.3;  $p = 0.0002$ ). Esta diferencia a favor de TSAT se observó en todos los pacientes. Los resultados sugieren la utilización de 200 mg/FeIV/mes y que, de los índices estudiados, TSAT sería el más adecuado para optimizar el uso a largo plazo del hierro endovenoso en hemodiálisis.

**Palabras clave:** anemia, hemodiálisis, hierro endovenoso, deficiencia de hierro, contenido reticulocitario de hemoglobina, saturación de transferrina

**Abstract** *Optimizing iron therapy in hemodialysis: a prospective long term clinical study.* The usefulness of intravenous iron therapy in hemodialysis is evidence-based. However, controversy still arises about the most suitable iron marker to optimize this treatment in the long term. We aimed to determine the most suitable marker with a prospective, cohort study, designed to comprise a basal period (BP) and two consecutive experimental periods (PI, PII). Low molecular weight iron dextran was infused at 100, 150 and 200 mg/month respectively, on a biweekly basis, during 6 months. At the end of each period, the following were determined: transferrin saturation (TSAT), ferritin (FERR), percentage of hypochromic erythrocytes (HYPO) and haemoglobin content in reticulocytes (HCr). During the study, albumin increased significantly, whereas no significant changes in hemoglobin, EPO doses and C-reactive protein were observed. Changes in HYPO and FERR were unspecific. Only TSAT (from  $21.4 \pm 6$  in PB to  $34 \pm 7.1\%$  in PII,  $p < 0.01$ ) and HCr (from  $27.5 \pm 1.3$  in PB to  $29.3 \pm 1.7$  pg in PII,  $P < 0.05$ ) responded specifically to changes in Fe doses, but change of TSAT was 65% (CI 95% 22), whereas change of HCr was just 6% (CI 95% 2.3;  $p = 0.0002$ ). The difference was observed in all patients. Results suggest that 200 mg/FeIV/month is effective and that, of the markers tested in this study, TSAT would be the most suitable one to the practicing nephrologist to optimize intravenous iron in the long term.

**Key words:** anaemia, chronic kidney disease, hemodialysis, intravenous iron, iron deficiency, reticulocyte hemoglobin content, transferrin saturation

El tratamiento de la anemia del paciente en hemodiálisis se basa, fundamentalmente, en la eritropoyetina (EPO) y en el hierro endovenoso (FeIV). Ambos se complementan, y el objetivo de máxima es lograr la dosis y frecuencia óptima para ambos compuestos. La terapia con FeIV puede indicarse esporádicamente, según necesidad, o en dosis periódicas de mantenimiento<sup>1</sup>. Esta opción es la más aceptada<sup>2,3</sup>, pero los esquemas utilizados varían

desde 10 mg/FeIV en cada sesión de hemodiálisis<sup>4</sup> hasta el uso aislado de 1gr/dosis<sup>5</sup>, con múltiples algoritmos intermedios.

Existen parámetros de laboratorio, llamados índices o marcadores de hierro, que podrían ser utilizados como guía de la terapia con FeIV. La disponibilidad de hierro para la eritropoyesis puede valorarse con el contenido de hemoglobina en reticulocitos (HCr), la saturación de transferrina (TSAT) y el porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (HYPO); en tanto que los depósitos de hierro se evalúan con la ferritina (FERR). En pacientes en hemodiálisis y en tratamiento con EPO y FeIV se sugiere la determinación periódica de los marcadores para evitar,

Recibido:18-III-2010

Aceptado: 17-IX-2010

**Dirección postal:** Dr. Esteban Siga, Buenos Aires y Calle 21, 7163 General Madariaga, Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-2267) 420531 e-mail: siga@telpin.com.ar

o corregir, valores por debajo de niveles mínimos<sup>6,7</sup>. Las guías americanas de práctica clínica<sup>6</sup> (KDOQUI) recomiendan niveles mínimos de: HCr: 29 pg, TSAT: 20%, y ferritina de 200 ng/ml. Las guías renales europeas de buena práctica<sup>7</sup> (ERBP) coinciden con los niveles mínimos de las KDOQUI pero introducen el concepto de niveles deseables: 35 pg, 30% y 200 ng/ml, respectivamente. La ferritina posee alta sensibilidad y especificidad para detectar deficiencia de hierro cuando sus valores son menores a 200 ng/ml<sup>8</sup>, pero la interpretación de valores mayores a 200 ng/ml es muy discutida<sup>9,10</sup>. Respecto a los marcadores para evaluar la disponibilidad de hierro, también hay controversia. Mientras las KDOQUI<sup>6</sup> desestiman el uso de HYPO, las ERBP recomiendan a este marcador como la mejor opción (nivel deseable: < 2.5%), pero advierten que las muestras deben ser procesadas en menos de cuatro horas<sup>7</sup>, lo cual impide su envío a laboratorios de referencia. Además, la determinación de HYPO se realiza en autoanalizadores especializados, de escasa disponibilidad en nuestro país. Estas dificultades prácticas, sumadas a la opinión contradictoria de los expertos, demuestran la necesidad de nuevos estudios para optimizar la terapia con FeIV.

La mayoría de los trabajos sobre los marcadores definió como objetivo la optimización de la EPO<sup>11-13</sup>, y las variables elegidas como resultado principal fueron los cambios en la HGB y/o en la dosis de EPO. Los pocos trabajos realizados con el fin de optimizar la terapia con FeIV han sido de corta duración<sup>14,15</sup>. Por lo tanto, se diseñó un estudio prospectivo a largo plazo donde comparamos los cuatro índices mencionados. Nuestro objetivo fue identificar el más adecuado para guiar la terapéutica de mantenimiento en pacientes que reciben EPO y que mantienen una HGB estable, y la variable de resultado principal fue la comparación de los cambios en cada marcador luego de administrar, a los mismos pacientes, dosis diferentes de FeIV.

## Materiales y métodos

Se diseñó un estudio de cohorte abierto, prospectivo, respetando la declaración de Helsinki y con la aprobación del comité local de ética. Los participantes firmaron un consentimiento informado antes de comenzar el estudio, que consistió de un período basal y dos períodos experimentales consecutivos. En el período basal cada paciente fue evaluado para detectar y resolver cualquier alteración odontológica, condición inflamatoria larvada o pérdida de sangre oculta. Fueron criterios de exclusión: a) transfusión sanguínea en el último semestre; b) edad menor de 16 años; c) tratamiento actual con inmunosupresores y d) diagnóstico de cáncer en los últimos 5 años. Sobre 34 pacientes, treinta fueron incluidos en el estudio. En cada período, incluido el basal, se administró hierro dextran de bajo peso molecular durante seis meses y, luego de veintidós días de la última infusión, se realizó la extracción de sangre. Las dosis de FeIV fueron: 100 mg/mes en el período basal (PB), 150 mg/mes en el primer período (PI), y 200 mg/mes en el segundo (PII). La dosis mensual se

dividió en 2 dosis quincenales y se infundió, diluido en 20 ml de solución fisiológica, en la última media hora de la sesión con la bomba de heparina.

Durante el estudio los pacientes fueron dializados 3 veces por semana con filtros de polisulfona, entre 225 a 270 min/sección. Dado que todo cambio en la dosis de EPO produce una variación en el valor de los marcadores<sup>16</sup>, se pre-establecieron los criterios de modificación de la EPO durante el estudio: sólo se aumentó la dosis de EPO si la HGB descendía por debajo de 10 g/dl y se interrumpió su administración si HGB  $\geq$  12 g/dl. Se estableció *a priori* un sólo criterio de interrupción del estudio: ferritina  $\geq$  2000 ng/ml<sup>10</sup>.

Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas, antes de comenzar la sesión de mitad de semana, y se enviaron refrigeradas al laboratorio, donde fueron procesadas antes de las 20 horas. Mediante citometría de flujo (ADVIA<sup>®</sup> 120 hematology system, Bayer Corporation) se determinaron: concentración de hemoglobina (g/dl, HGB), porcentaje de glóbulos rojos hipocrómicos (%), HYPO), y contenido de hemoglobina de los reticulocitos (pg, CHR). La ferritina sérica (ng/ml, FERR) fue determinada por quimioluminiscencia, mientras que la saturación de transferrina (%), TSAT) fue calculada como: (ferremia/TIBC)\*100, luego de medir ferremia y *transferrin iron binding capacity* por métodos estándar. La proteína C reactiva ultrasensible (RCP, inmunoprecipitación, valor de referencia  $\leq$  1 mg%) y la albúmina (ALB, verde bromo cresol, valor de referencia  $\geq$  3.7 g/dl) también fueron determinadas en la misma muestra.

*Análisis estadístico:* según corresponda, los datos son expresados como promedio  $\pm$  desviación estándar (SD) o mediana y rango. Para los valores extremos se utilizó un criterio pre-establecido: primero se calculó la media  $\pm$  SD de la muestra total y si algún valor difería de la media por 3 o más SD fue clasificado como extremo y excluido de la muestra<sup>17</sup>. Las comparaciones intragrupos e intergrupos se realizaron con ANOVA, utilizando la herramienta de análisis de datos de *Microsoft Office Excel™ 2007*.

## Resultados

De los 30 pacientes incluidos, seis no completaron el estudio: 2 por trasplante y 4 por muerte secundaria a eventos cardiovasculares. Únicamente se presentan los valores promedio de los pacientes que completaron los tres períodos. Durante el estudio no se registraron reacciones adversas importantes por la utilización del hierro dextran de bajo peso molecular.

La Tabla 1 presenta los datos demográficos, similares a la población de HD en nuestro país. El porcentaje de diabéticos tipo II fue de 20% y el Kt/V promedio durante el estudio fue:  $1.29 \pm 0.2$ . La Tabla 1 también presenta los valores del período basal. Algunos pacientes presentaron proteína C reactiva (RCP) muy elevada, pero sin una patente uniforme. Pacientes con valores altos en un período tenían RCP < 1 mg% en el próximo y viceversa. La mediana de RCP fue similar en los tres períodos. En contraste, el promedio de la albúmina en el PII ( $4.0 \pm 0.4$  g/dl) fue significativamente mayor que el de PB y PI ( $p = 0.045$ ). Tanto para la RCP como para la albúmina, las correlaciones con FERR, TSAT y HCr fueron muy débiles para considerarlas clínicamente significativas:  $R < 0.30$  en todos los casos.

TABLA 1.– Datos demográficos y de laboratorio al término del período basal

Sexo: mujer / hombre	13 / 17
Edad	54 (17 - 83), años
Tiempo en diálisis	46 (3 - 194), meses
Fístula / prótesis / catéter	27 / 2 / 1
Índice de masa corporal	27 ± 5.7
Creatinina	10.3 ± 2.9 mg/dl
Hemoglobina	11.4 ± 1.2 g/dl
Eritropoyetina	6080 ± 2737 UI/semana
Proteína C reactiva	0.3 (0.2 - 5.0) mg/dl
Albumina	3.73 ± 0.2 g/dl
Ferritina	549 ± 434 ng/ml
Glóbulos rojos hipocrómicos	3.1 ± 2.9 %
Contenido de hemoglobina en reticulocitos	27.5 ± 1.3 pg
Saturación de transferrina	21.4 ± 6%

Datos presentados como media ± SD, excepto edad, tiempo en diálisis y proteína C reactiva, que se presentan como: mediana (rango). Período basal: seis meses de feroterapia endovenosa con hierro dextran de bajo peso molecular a 100 mg/mes.

Confirmando la observación de las guías ERBP<sup>7</sup>, la determinación de HYPO en muestras referidas a distancia es poco confiable. En dos muestras independientes de los mismos pacientes, enviadas en dos días consecutivos, se observó una disparidad inaceptable (datos no mostrados). En consecuencia, el dosaje de este marcador se limitó al PB (Tabla 1). Respecto a la ferritina, si bien ningún paciente mostró el valor máximo pre-establecido para interrumpir el estudio (2000 ng/ml), se observó gran dispersión de los datos (mediana PB: 431, rango 19 - 1500 ng/ml), y el promedio de ambos períodos experimentales fue similar al del PB (Tabla 1). En contraste, la administración durante 6 meses de FeIV a 150 mg/mes causó un aumento significativo en el CHr (desde PB: 27.5 ± 1.3 a PI: 29.3 ± 1.7 pg, p < 0.05). Sin embargo, el incremento a 200 mg/mes de FeIV no produjo cambios y el promedio del PII fue muy similar al del PI (29.3 ± 1,7 vs. 29.2 ± 1.6 pg). La correlación entre HCr y la dosis de FeIV (R = 0.39) fue significativa.

Saturación de transferrina: el promedio de TSAT fue similar en el PB (Tabla 1) y en el PI. Sólo con 200 mg FeIV/mes, i.e. en PII, el aumento fue significativo: desde 21.4 ± 6 a 34 ± 7.1%, p < 0.01 vs. PB y PI. Esta diferencia se observó a pesar de la exclusión de dos valores (uno de 81% y otro de 88%), definidos como extremos y excluidos del análisis comparativo en este parámetro. La correlación entre TSAT y la dosis de FeIV fue significativa (R = 0.52, p < 0.001) y fue mayor a la de HCr: R = 0.52 versus 0.39

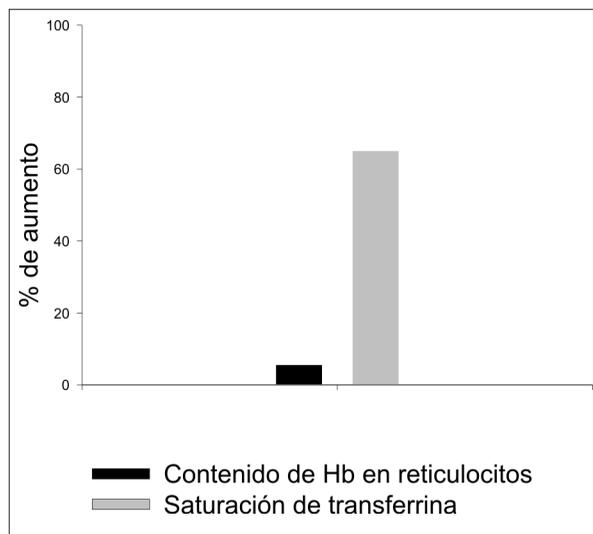


Fig. 1.– Se muestra el porcentaje más el Intervalo de Confianza 95% del aumento observado en ambos marcadores al final del período II (seis meses de hierro endovenoso a 200 mg/mes) en relación al período basal (seis meses de hierro endovenoso a 100 mg/mes). El aumento del porcentaje de Saturación de Transferrina fue significativamente mayor al aumento del Contenido de Hemoglobina en reticulocitos, p = 0.0002.

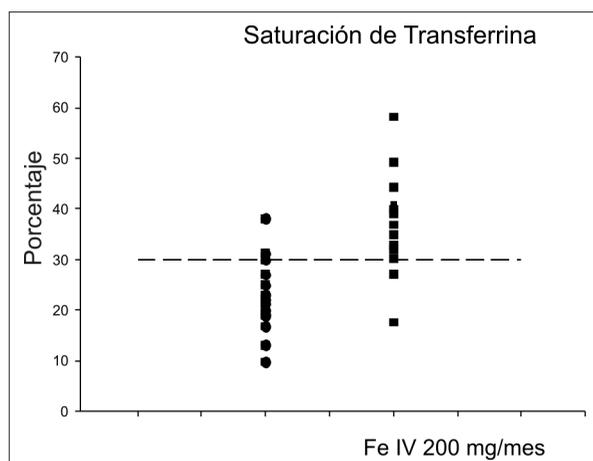


Fig. 2.– A la izquierda se representan los valores individuales de saturación de transferrina, observados al término de seis meses de feroterapia endovenosa (FeIV) con 100 mg/mes de hierro dextran de bajo peso molecular. A la derecha se muestran los valores de los mismos pacientes, pero al término de seis meses de FeIV con 200 mg/mes. La línea punteada –30%– grafica el nivel deseable para este marcador, recomendado por las guías europeas renales de buena práctica.

Comparación de las respuestas de TSAT y HCr (Fig. 1): Ambos marcadores respondieron específicamente al aumento en la dosis de FeIV, pero la magnitud del cambio fue significativamente mayor en TSAT que en HCr. La variación promedio en HCr entre PB y PII fue aproxima-

damente 2 pg. Esto representa sólo un 5.5% (intervalo de confianza 95%: 3.2 a 7.8). En contraste, el cambio en TSAT fue de 65% (IC 95%: 43 a 87),  $p = 0.0002$  vs. cambio de HCr (Fig. 1).

Niveles mínimos recomendados por las KDOQUI y ERBP en cada período: la Tabla 1 muestra el valor de HGB y de EPO del PB. Estos promedios se mantuvieron sin cambios significativos hasta el final del estudio. De esta forma, las variaciones en los marcadores no pueden atribuirse a cambios en la EPO. Respecto a la ferritina, a pesar del valor promedio similar en los tres períodos, el número de pacientes con deficiencia de hierro fue diferente: en el PB ocho pacientes mostraron  $FER < 200$  ng/ml, en tanto que hubo 4 en el PI y sólo dos en el PII que no lograron ese objetivo mínimo. En relación al HCr, el objetivo KDOQUI de 29 pg se alcanzó en sólo 2 pacientes en el período basal, pero aumentó significativamente a 12 pacientes en el PI y a 13 en el PII.

Las diferencias entre FeIV 100 mg/mes versus 200 mg/mes fueron más evidentes en TSAT (Fig. 2). En el período basal, el 46% de los pacientes ( $n=11$ ) no cumplió con el objetivo mínimo de 20% de las KDOQUI. A su vez, sólo 3 pacientes lograron el objetivo deseable de 30% de las EBP. Los resultados con 150 mg/mes (PI) fueron similares a los obtenidos con 100 mg/mes. Por el contrario, en el PII se encontró un sólo valor menor de 20%, mientras que el 74% de los pacientes registró un valor de TSAT  $\geq 30\%$  (Fig. 2).

## Discusión

En resumen, nuestro estudio prospectivo demuestra que, en pacientes en hemodiálisis, la administración quincenal de FeIV es un esquema práctico y eficiente. Los resultados sugieren que sólo con 200 mg/FeIV/mes se alcanzan, en la mayoría de los pacientes, los niveles deseables de marcadores de hierro<sup>6,7</sup>. Esto permite especular que, en el largo plazo, una dosis menor no sería suficiente.

También se demostró que dos índices: TSAT y HCr, respondieron a dosis crecientes de FeIV en forma específica. Sin embargo, en términos cuantitativos la respuesta de TSAT fue mayor que la de HCr. Esta diferencia se observó en todos los pacientes. En conclusión, sugerimos que TSAT es un marcador más adecuado que HCr para guiar a largo plazo la terapia de mantenimiento con FeIV.

Esta conclusión, derivada de nuestro estudio a largo plazo, es similar a la de un estudio de corta duración –16 semanas–, que comparó TSAT y HCr en 200 pacientes aproximadamente<sup>18</sup>. Coincidente con nuestros resultados, el aumento de HCr se demostró antes que el de TSAT, sólo observado a partir de la semana 13. El aumento de HCr fue modesto (de 33.2 a 34.4 pg) mientras que TSAT aumentó de 25.7 a 32.7%. Transcribimos su conclusión

“...TSAT is a better clinical marker for iron supplementation therapy”<sup>18</sup>.

Un estudio de Besarab et al<sup>19</sup>, también demostró una diferencia cuantitativa importante entre ambos marcadores (ver Tabla 2 en Ref. 19). En dicho estudio, el promedio de HCr and TSAT en estado basal fue 28.5 pg y 24.7%, respectivamente. Luego de 6 meses de terapia continua con FeIV, HCr fue 29.6 pg ( $\Delta \approx 1$ ) y TSAT aumentó a 32.6% ( $\Delta \approx 8$ ). En nuestro estudio, luego de 12 meses de FeIV el aumento de HCr fue de tan sólo  $\approx 2$  pg, mientras que TSAT incrementó su valor a 34% ( $\Delta \approx 13$ ).

Dado que TSAT y HCr son ampliamente utilizados como marcadores de hierro, puede argumentarse que nuestro trabajo no aporta nuevos conocimientos en este campo. En primer lugar, destacamos que el objetivo específico de nuestro trabajo fue, en contraste a la mayoría de los estudios en este campo<sup>11-13</sup>, encontrar el marcador adecuado para guiar la terapia con FeIV en el largo plazo. En consecuencia, nuestro estudio aporta datos originales por su diseño prospectivo de larga duración, donde las respuestas de FERR, TSAT, HYPO y HCr fueron comparadas durante un período mayor a un año. Nuestro estudio, así como el de Kaneko et al<sup>18</sup> y Besarab et al<sup>19</sup>, demuestra que la respuesta de TSAT no es inmediata, y recién se advierte después de cierto período de tiempo. Esto implica que las conclusiones basadas en estudios de corta duración deben analizarse con precaución. Por ello, la duración es el punto fuerte de nuestro trabajo, mientras que su debilidad es el pequeño número de pacientes. En segundo lugar, otro aspecto a destacar es que la comparación se realizó en el ambiente y ejercicio habitual de la hemodiálisis en nuestro país, usando estadística muy simple y evitando transformación de datos, análisis multivariados, etc. Esto facilita el traslado de nuestras conclusiones a la práctica clínica.

El aumento de HCr fue anterior al de TSAT, y podría especularse que HCr es un adecuado marcador para predecir la respuesta temprana al FeIV<sup>20,21</sup>, mientras que TSAT es la mejor opción en el largo plazo. Sin embargo, debe mencionarse la existencia de otros marcadores intensamente estudiados en la actualidad<sup>22,23</sup>. Su determinación es por el momento muy costosa y por lo tanto no los discutiremos en relación a nuestro trabajo. Por la misma razón, tampoco discutiremos las técnicas más sofisticadas, y aparentemente más precisas, para estudiar el metabolismo del hierro<sup>24,25</sup>.

La ventaja más clara de TSAT radica en su determinación: sencilla, económica y factible con mínima complejidad. Por el contrario, la determinación de HCr requiere de autoanalizadores específicos, muy escasos en nuestro medio. El inconveniente de TSAT radica en ser un parámetro indirecto, resultante del cociente entre ferremia y TIBC. Además, TIBC ha sido calificado como un reactante negativo de fase aguda<sup>26</sup>. Sin embargo, nuestro estudio de larga duración no demostró una correlación de

significancia clínica entre TSAT y otros dos reactantes de fase aguda: RCP y albúmina.

Las guías de práctica clínica refieren que hay insuficiente evidencia para recomendar FeIV en pacientes con ferritina > 500 ng/ml. Sin embargo, el significado de valores mayores a 500 ng/ml es controvertido. Ciertos autores sugieren que la ferritina es un fiable marcador de los depósitos de hierro<sup>24, 25</sup>, en tanto otros postulan que los valores mayores de 500 ng/ml resultan de una combinación de factores: depósitos de hierro más desnutrición más inflamación<sup>27, 10</sup>. Por otra parte, la recomendación de las guías fue publicada antes del estudio DRIVE<sup>28</sup>. En este reciente trabajo, controlado y randomizado, se estudiaron pacientes con FERR > 500 ng/ml y TSAT < 25%. Luego de administrar FeIV se observó un aumento significativo de TSAT, y los autores concluyeron que el FeIV es eficaz aun en pacientes con FERR > 500 ng/ml. Esta conclusión se reforzó con el estudio DRIVE II<sup>29</sup>.

De las distintas formulaciones de hierro parenteral disponibles, la mayor frecuencia de reacciones adversas graves e inmediatas se informaron con el hierro dextran de alto peso molecular. Por el contrario, el hierro dextran de bajo peso molecular tendría un perfil de seguridad similar al del sacarato y el gluconato, según lo demostró el estudio IDIRA<sup>30</sup>. En nuestra experiencia, mayor a cinco años, tampoco observamos efectos indeseables graves. Esto coincide con estudios que desestiman efectos adversos del FeIV<sup>31, 32</sup>, pero contradice a otros que sugieren un aumento de la susceptibilidad a infecciones, del stress oxidativo, del hierro lábil, de la oxidación de proteínas, etc.<sup>33-36</sup>. Sin embargo, la significancia clínica de estos hallazgos aún no está determinada<sup>37</sup>.

En conclusión, creemos que la ecuación costo-beneficio favorece actualmente el uso periódico de FeIV en dosis moderadas. Nuestro estudio sugiere la utilización de 200 mg/FeIV/mes. Además, nuestros resultados indicarían que, de los marcadores testeados en este estudio, TSAT es el más adecuado para optimizar la terapia de mantenimiento con FeIV en pacientes hemodializados.

**Agradecimientos:** a la Dra. Ana Cusumano, por la lectura de la primera versión de este trabajo. A la Dra. Elvira Arriurieta por su apoyo y colaboración desinteresada en cada fase de este trabajo.

**Conflictos de interés:** no existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado inapropiadamente este trabajo

## Bibliografía

1. Nissenson A, Charytan C. Controversies in iron management. *Kidney Int* 2003; 64: S64-S71.
2. Siga E, Aiziczon D, Díaz G. Terapéutica con hierro sacarato en nuestro medio: dosis y frecuencia adecuada. *Resúmenes del XIV Congreso Argentino de Nefrología* 2005: 152.
3. Besarab A. Resolving the paradigm crisis in intravenous iron and erythropoietin management. *Kidney Int* 2006; 69: s13-s18.
4. 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.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Anaemia management in chronic kidney disease: national clinical guideline for management in adults and children. London; Royal College of Physicians, 2006. En: <http://www.nice.org.uk/nicemedia>; consultado 29/12/2009.
6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and clinical practice recommendations for anaemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47: S1-S145.
7. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. European Best Practice Guidelines working group: revised european best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: ii1-ii47.
8. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995; 26:292-9.
9. M Rambod, CP Kovesdy, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1691-701.
10. Kalantar-Zadeh K, Rodriguez R, Humphreys H. Association between serum ferritin and measures of inflammation, nutrition and iron in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 141-9.
11. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 897-906.
12. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. 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.
13. Chang CH, Chang CC, Chiang SS. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron-replete hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 57:136-41.
14. 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.
15. Thomás C, Thomás L. Biochemical markers and hematological indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48: 1066-76.
16. Eschbach JW, Haley NR, Egrie JC, Adamson JW. A comparison of the responses to recombinant human erythropoietin in normal and uremic subjects. *Kidney Int* 1992; 42: 407-16.
17. O'Kell R, Elliot J. Development of normal values for use in multitest biochemical screening of sera. *Clin Chem* 1970; 16: 161-7.
18. Kaneko Y, Miyazaki S, Hirasawa Y, et al. Transferrin saturation versus reticulocyte hemoglobin content for iron deficiency in Japanese hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63:1086-93
19. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 530-8.
20. Chuang CL, Liu RS, Wei YH, Huang TP, Tamg DC. Early prediction of response to intravenous iron supplementa-

- tion by reticulocyte haemoglobin content and high-fluorescence reticulocyte count in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:370-7.
21. Kim JM, Ihm CH, Kim HJ. Evaluation of reticulocyte haemoglobin content as marker of iron deficiency and predictor of response to intravenous iron in haemodialysis patients. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 46-52.
  22. Chen YC, Hung SC, Tarng DC. Association between transferrin receptor-ferritin index and conventional measures of iron responsiveness in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 1036-44.
  23. Beerenhout C, Bekers O, Kooman JP, van der Sande FM, Leunissen KM. A comparison between the soluble transferrin receptor, transferrin saturation and serum ferritin as markers of iron state in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 32-5.
  24. Rocha LA, Barreto DV, Barreto F, et al. Serum Ferritin Level Remains a Reliable Marker of Bone Marrow Iron Stores Evaluated by Histomorphometry in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 105-9.
  25. Canavese C, Bergamo Ciccone G, Longo F, et al. Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1091-8.
  26. Ooi BS, Darocyc A, Pollak VE. Serum transferrin levels in Chronic Renal Failure. *Nephron* 1972; 9: 200-7.
  27. BA Ford, DW Coyne, CS Eby, MG Scott. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease; implications for iron management. *Kidney Int* 2009; 75: 104-10.
  28. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: Results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 975-84.
  29. Kapoian T, O'Mara NB, Singh AK et al. Ferric gluconate reduces epoetin requirements in hemodialysis patients with elevated ferritin. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 372-9.
  30. Rath T, Florschütz K, Kalb K, et al. Low molecular weight iron dextran in the management of renal anaemia in patients on haemodialysis -the IDIRA study. *Nephron Clin Pract* 2009; 114: c81-c88.
  31. Pizzi LT, Bun TJ, Coyne DW, Goldfarb DS, Singh AK. Ferric gluconate treatment provides cost savings in patients with high ferritin and low transferrin saturation. *Kidney Int* 2008; 74: 1588-95.
  32. Tsouchnikas I, Tsilipakou M, Daniilidis M, et al. Effect of iron loading on peripheral blood lymphocyte subsets and on circulating cytokine levels in iron-depleted hemodialysis patients receiving erythropoietin. *Nephron Clin Pract* 2007; 107: c97-c102.
  33. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2680-7.
  34. Tovbin D, Mazor D, Vorobiov M, Chaimovitz C, Meyerstein N. Induction of protein oxidation by intravenous iron in hemodialysis patients: role of inflammation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1005-12.
  35. Bayés B, Pastor MC, Bonal J, Foraster A, Romero R. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular mortality in haemodialysis role of seniority and intravenous ferrotherapy: analysis at 4 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 984-90.
  36. Senol E, Ersoy A, Erdinc S, Sarandol E, Yurtkuran M. Oxidative stress and ferritin levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 665-72.
  37. Van Wyck DB. Labile iron: manifestations and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: S107-11.

-----

*La Historia, cuando es lo que debe ser, es una elaboración de films. No se contenta con instalarse en cada fecha y ver el paisaje moral que desde ella se divisa, sino que a esa serie de imágenes estáticas, cada una encerrada en sí misma, sustituye la imagen de un movimiento. Las "vistas" antes discontinuas aparecen ahora emergiendo unas de otras, continuándose sin intermisión unas en otras. La realidad, que un momento pareció consistir en una infinidad de hechos cristalizados, quietos en su congelación, se liquida, mana y toma un andar fluvial. La verdadera realidad histórica no es el dato, el hecho, la cosa, sino la evolución que con esos materiales fundidos, fluidificados, se construye. La Historia moviliza, y de lo quieto nace lo raudó.*

José Ortega y Gasset (1883-1955)

*Sobre el punto de vista en las artes, I.* Revista de Occidente, febrero 1924. En: *La deshumanización de arte, y otros ensayos estéticos* (1925). 9na. Edición. Madrid; Revista de Occidente, 1967. p 187-209